

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ИСХАКОВА

Альфия Сабитовна

**ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РОДОВ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
доцент **И.Р. Гайсин**

Ижевск, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у беременных	9
1.2. Диагностика гипертензивных состояний в период беременности и после родов	14
1.3. Прогностическое значение артериальной гипертензии во время беременности	21
1.4. Ведение женщин с артериальной гипертензией после родов	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Расчет объема выборки	39
2.2. Дизайн исследования, общая характеристика пациенток	39
2.3. Ведение женщин с артериальной гипертензией после родов	42
2.4. Методы исследования	44
2.5. Статистический анализ полученных данных	49
2.6. Планирование и этическое одобрение исследования	50
Глава 3. СТРАТИФИКАЦИЯ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И КОНТРОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА И БЕССИМПТОМНОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ ПОСЛЕ РОДОВ	51
Глава 4. ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ ПОСЛЕ РОДОВ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК	66
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В НАСТОЯЩЕЙ ДИССЕРТАЦИИ ...	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Результаты клинических и эпидемиологических исследований гендерных особенностей развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) свидетельствуют о высоком риске их у женщин [13, 24, 250, 259, 260, 355]. АССЗ стали главной причиной смертей у женщин, и, в сравнении с мужчинами, показатели смертности не снижаются [325, 141, 211]. У женщин отмечается большая, чем у мужчин, частота таких факторов риска АССЗ, как ожирение, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемия, дисфункция эндотелия, низкая физическая активность, тревога, депрессия [102, 113, 112, 58, 259, 251, 211]. Женщины хуже мужчин модифицируют образ жизни, хуже контролируют все факторы риска во вторичной профилактике АССЗ, за исключением контроля артериальной гипертензии (АГ) и отказа от курения (в России, наоборот, отмечается увеличение распространенности курения у женщин); они имеют меньший уровень беспокойства о здоровье, чаще задерживаются с обращением за медицинской помощью при появлении симптомов; медицинские работники, в свою очередь, при оказании помощи женщинам несвоевременно распознают симптомы заболеваний и осложнений и не в полной мере используют диагностические тесты и проводят лечебные мероприятия [13, 54, 47, 37, 325, 355, 120].

Помимо анатомических и физиологических особенностей, существуют специфичные женские факторы риска, признаки и симптомы, связанные с различными периодами жизни, которые являются весьма значимыми для выявления женщин с повышенным риском АССЗ: мигрень, истерическое расстройство личности, репродуктивные расстройства в виде невынашивания беременности, синдрома поликистозных яичников, преэклампсии /HELLP-синдрома, гестационный диабет, далее – ранняя менопауза, преждевременная гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром, эндокринные расстройства, ревматические заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП), после 55 лет – персистирующие вазомоторные симптомы, кортикальные

расстройств, «молодые» инсульты и острые коронарные синдромы, терминальная ХБП [81, 78, 2, 32, 70, 171, 288, 130, 135, 206].

Вместе с тем, как было сказано в докладе *EuroHeart project (2010)*, женщины «недопредставлены» во многих сердечно-сосудистых клинических исследованиях, что не позволяет уверенно экстраполировать их результаты на женскую популяцию [328, 227]. Поэтому многие национальные институты здоровья призвали ученых представлять более поясняющие гендер-специфичные данные во всех медицинских исследованиях для того, чтобы адаптировать существующие руководства для лучшего обеспечения кардиоваскулярного здоровья у женщин [250, 227, 325, 211].

Выявление женщин с анамнезом гипертензивных расстройств при беременности представляет собой возможность профилактики развития АССЗ уже на ранних этапах послеродового ведения [297, 294, 249, 358, 315, 115, 39]. Женщины, перенесшие гестационную АГ или преэклампсию / эклампсию, имеют в последующем удвоенный риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и смерти от АССЗ, четырехкратный риск ГБ и сердечной недостаточности [146, 159, 308, 309, 150, 202, 351], более повышенный риск сахарного диабета, ХБП, фибрилляции предсердий [139, 224, 131, 270, 350, 130, 304], чем женщины с анамнезом нормальных беременностей. При этом, как установили *N.M. Breetveld* и соавт. (2015), 10–30 летний риск АССЗ повышен только у тех женщин, кто после преэклампсии имеет АГ [142]. Эти растущие знания в «акушерско-гинекологической кардиологии» являются важным призывом к большему взаимодействию между специалистами для дальнейшего улучшения профилактики АССЗ у этих женщин [81, 87, 69, 126, 171, 151].

Современные руководства предписывают активное наблюдение женщин в течение 6–12 месяцев после родов, изменение образа жизни и максимально возможный контроль кардиоваскулярных факторов риска (АГ, дислипидемии, избыточной массы тела, сахарного диабета, курения, питания, недостатка физической активности) во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского риска в будущем [103, 97, 39, 290, 291, 126, 326, 50,

184, 287, 153, 348]. Имеются единичные работы по краткосрочному применению лабеталолола, гидралазина, нифедипина, фуросемида при АГ у женщин после родов [232, 176, 311], 6-месячному использованию эналаприла [102], небиволола [15]. Однако данных по длительному ведению женщин с АГ после родов нет.

Цель исследования – оценка общего сердечно-сосудистого риска у женщин с АГ после родов и выбор адекватной антигипертензивной терапии, коррекции дислипидемии с учетом характеристики сердечно-сосудистых и почечных параметров.

Задачи:

1. Оценить суммарный сердечно-сосудистый риск у женщин с АГ после родов.

2. Сравнить эффективность и безопасность годичного лечения ГБ у кормящих и не кормящих матерей с использованием метилдопы и ретардного индапамида в группе женщин умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска.

3. Оценить эффективность лечения не кормящих женщин с ГБ после родов с атерогенной дислипидемией с помощью индапамида *SR* и урсодезоксихолевой кислоты в группе высокого и очень высокого риска.

4. Сравнить эффективность лечения ГБ у не кормящих матерей с поражением почек после родов тканевоаффинными ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в монотерапии или в комбинации с индапамидом и метилдопой в группе высокого и очень высокого риска.

Научная новизна работы

Работа является первым научным исследованием, в котором на основе изучения кардиоваскулярного ремоделирования, функционального состояния почек и особенностей липидного и аполипипропротеинового профиля у женщин с анамнезом преэклампсии и/или ГБ во время беременности разработаны и представлены различные варианты патогенетически обоснованного лечения АГ и дислипидемии после родов, позволяющие осуществлять эффективную органопroteкцию и снизить общий сердечно-сосудистый материнский риск.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Системный анализ липидных, кардиоваскулярных и ренальных факторов риска, бессимптомного поражения органов в связи с АГ, установленных АССЗ у женщин с АГ после родов позволил разработать и внедрить в клиническую практику методы эффективного лечения с целью снижения суммарного материнского сердечно-сосудистого риска.

Положения, выносимые на защиту диссертации:

1. Женщины с анамнезом умеренно выраженной преэклампсии и/или с ГБ во время беременности имеют умеренный и высокий общий послеродовой сердечно-сосудистый риск.

2. Монотерапия ретардным индапамидом в группе некормящих матерей с АГ 1, 2 степени умеренного и высокого риска является безопасной и более эффективной, чем монотерапия метилдопой у кормящих женщин, в аспекте нормализации суточного профиля артериального давления (АД), снижения избыточной массы тела с наличием существенных кардио-, нефро- и вазопротективных эффектов.

3. При сочетании АГ с дислипидемией после родов эффективный контроль этих факторов риска у некормящих женщин группы высокого и очень высокого риска оказывает комбинация индапамида-ретард и урсодезоксихолевой кислоты.

4. Женщины с анамнезом рановозникшей умеренно выраженной или тяжелой преэклампсии имеют после родов высокий и очень высокий общий сердечно-сосудистый риск, высокую альбуминурию или протеинурию и нарушение фильтрационной функции почек. Лечение АГ у некормящих матерей с использованием тканевоаффинных ингибиторов АПФ рамиприла или периндоприла в монотерапии или фиксированной комбинации с ретардным индапамидом в течение года после родов эффективно восстанавливает скорость клубочковой фильтрации, снижает потерю белка с мочой и реализует защиту сердца и сосудов.

5. Метилдопа не способствует снижению общего сердечно-сосудистого риска у кормящих матерей с ГБ. Отсутствие значимых органопротективных

эффектов у метилдопы, ее невысокая антигипертензивная активность должны ограничить прием этого «стандартного» препарата после родов.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные положения диссертации внедрены в практическую деятельность подразделений Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики (УР) «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения УР (далее РКДЦ) и в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (далее ИГМА). Материалы работы использованы в многоцентровом эпидемиологическом исследовании «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России» «ДИАЛОГ» (2007) и в создании Европейских обсервационных регистров «Беременность и болезни сердца» и «Регистр беременности и заболевания сердца» (*European Registry on Pregnancy and Heart Disease, Registry On Pregnancy And Cardiac disease, 2009–2017*) под эгидой Европейского общества кардиологии (*European Society of Cardiology*).

Апробация работы. Основные результаты диссертации были доложены на совместных заседаниях кафедр госпитальной терапии, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики, лечения и военно-полевой терапии, поликлинической терапии с курсом клинической фармакологии, акушерства и гинекологии ИГМА и врачей-кардиологов и акушеров-гинекологов женской консультации, женского кардиологического отделения, клинического родильного дома № 6 и других подразделений РКДЦ в 2001–2018 гг. Положения диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2001), на 2-м и 3-м Международных конгрессах по кардиальным проблемам при беременности – *Cardiac Problems in Pregnancy Congresses* (Берлин, 2012; Венеция, 2014), конгрессе Европейского общества кардиологии – *European Society of Cardiology Congress* (Амстердам, 2013), Европейских конгрессах по профилактической кардиологии – *EuroPrevent 2013*,

2014, 2018 Congresses (Рим, 2013 – доклад выиграл постерную сессию; Амстердам, 2014; Любляна, 2018), 25-й Европейской встрече по гипертонии и кардиоваскулярной защите – *Hypertension Congress* (Милан, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – будущее России» (Ижевск, 2017), республиканских (УР), межрегиональных и международных научно-практических конференциях и обществах терапевтов, кардиологов, акушеров-гинекологов (Ижевск, 2009–2017), межвузовской конференции молодых ученых и студентов (Ижевск, 2001).

Публикации. По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов кандидатских диссертаций по медицине, и 8 тезисов в рецензируемых международных изданиях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 140 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня опубликованных работ, списка литературы, включающего 358 источников, из которых 121 – отечественных и 237 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 5 рисунками и 3 клиническими примерами.

Личный вклад автора. Личное участие автора представлено обоснованием основной идеи исследования, его планированием, формированием цели и задач, выбором адекватных методов его выполнения. Автор лично проводил наблюдение и лечение женщин во время беременности и после родов, анализ и статистическую обработку полученных данных, обобщение результатов. Личный вклад автора в диссертационную работу и в научные публикации составил 80%.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у беременных

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) осложняют течение беременности у 0,2–10% женщин, и число беременных женщин с кардиальной патологией, по данным эпидемиологических исследований, неуклонно растет [103, 39, 344, 268, 290, 291, 302, 336]. В западных странах мира частота ССЗ во время беременности возросла в связи с увеличением возраста первобеременных женщин и ростом распространенности кардиоваскулярных факторов риска – сахарного диабета, АГ и ожирения [218, 198, 290, 291]. Также улучшилось лечение врожденных пороков сердца (ВПС), в результате чего выросло число женщин с сердечной патологией, достигающих детородного возраста [208]. Болезни сердца женщины – самая частая причина материнской смертности в развитых странах [158, 229]. Гипертензивные расстройства, в свою очередь, – самые частые сердечно-сосудистые события при гестации во всем мире, они встречаются в 5–10% всех беременностей [126, 291], а по данным российских специалистов – в 7–30% [2, 115, 98]. ВПС являются самыми распространенными ССЗ у беременных западных стран (75–82%), с превалированием сбросовых дефектов (20–65%) [319, 323, 302]. Вне Европы и Северной Америки ВПС составляют 9–19% ССЗ, тогда как ревматические пороки сердца – 56–89% всех ССЗ у беременных женщин [319, 323]. Кардиомиопатии (в т.ч. перипартальная) редки, но представляют тяжелые причины сердечно-сосудистых осложнений во время беременности [39, 275, 291].

Кардиоваскулярная патология представляет наибольший риск беременности для матери и плода, что определяет важнейшую медико-социальную значимость эффективного оказания кардиологической помощи женщинам до замужества и в период гестации [53, 92, 39, 290, 291]. Российское кардиологическое общество и Европейское общество кардиологии (*ESC*) в 2018 году опубликовали новые руководства по ведению ССЗ у беременных, согласно которым должна выполняться четкая программа детального обследования женщин детородного возраста с подозрением на ССЗ и комплексного лечения больных в

прегравидарный период [39, 291]. Гестационное ведение таких женщин следует осуществлять при междисциплинарном сотрудничестве опытных специалистов, лечение же беременных высокого риска должно проводиться в специализированных центрах [39, 291]. Также признается срочная необходимость проведения регистров и проспективных исследований с целью улучшения качества профессиональных знаний специалистов [290, 291].

Согласно данным исследования [121], структура ССЗ у женщин, прошедших госпитальный этап наблюдения и лечения в региональном кардиоцентре на протяжении 2000–2014 гг., представлена на рис. 1.1.

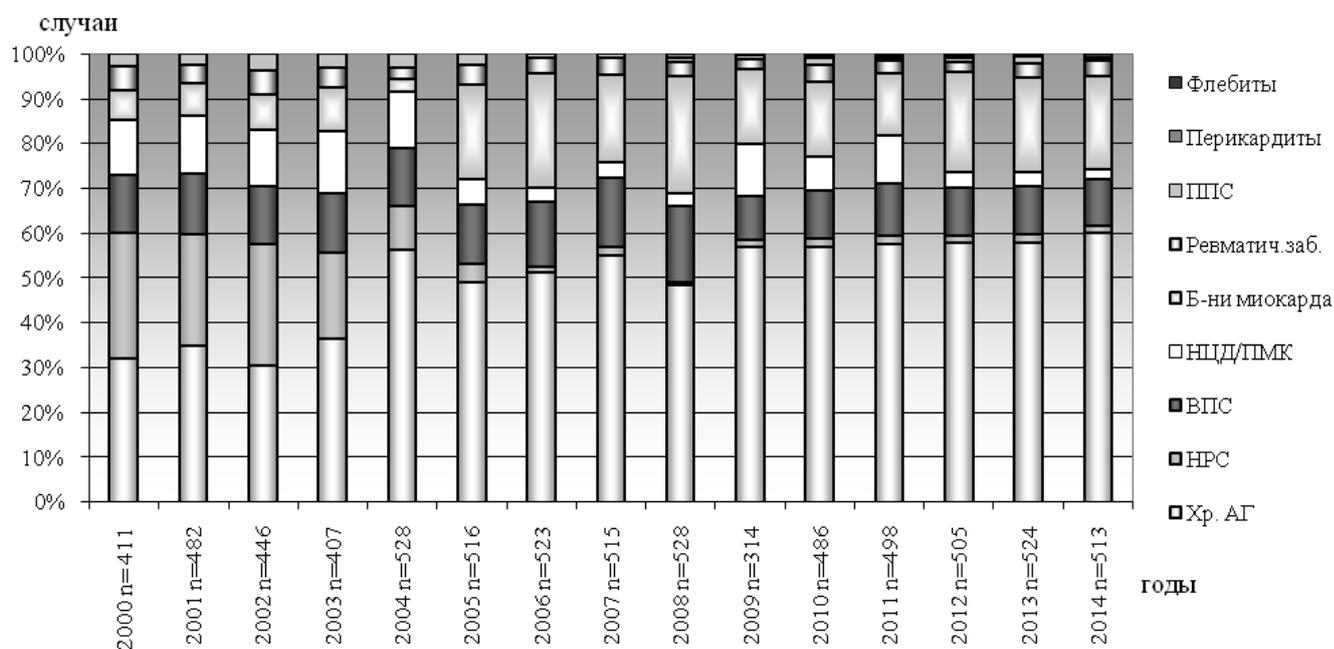


Рисунок 1.1. Структура сердечно-сосудистой патологии у лечившихся в стационаре беременных женщин

Примечание: НРС - нарушения ритма сердца, ВПС/ППС - врожденные/приобретенные пороки сердца, НИЦД - нейроциркуляторная дистония, ПМК - пролапс митрального клапа

Характерной эпидемиологической закономерностью явилось значительное, с 32% в 2000 до 60% в 2014 году, возрастание доли хронической АГ (ХАГ) у беременных с ССЗ в Удмуртской Республике – УР [121]. Средний возраст беременных вырос с $25,4 \pm 0,1$ лет в 2000 году до $29,6 \pm 0,1$ лет в 2014 ($p < 0,001$). В нозологической структуре ХАГ значительно преобладала ГБ – 95,9%, в 4,1% случаев встречались симптоматические гипертонии (при хроническом гломерулонефрите, стенозе почечных артерий, коарктации аорты и др.). У

большинства беременных (62,5%) была диагностирована начальная стадия ГБ, в 29,3% – II и в 8,2% – III стадия ГБ [121]. У 20,2% женщин диагноз ГБ установлен впервые во время настоящей беременности, а у каждой второй беременной с ГБ были признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани [64, 121].

ХАГ является ярким примером экстрагенитальной патологии, при которой высоки показатели перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных при относительно низкой материнской смертности – МС [53]. В нашем центре преэклампсия развилась у 12,1% больных ХАГ и сопровождалась прогрессирующим ухудшением маточно-плацентарно-фетального кровотока, синдромом задержки развития плода и почечным повреждением, единичными случаями острой почечной и острой сердечной недостаточности, мозгового инсульта, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Перинатальные потери составили у больных ХАГ 12,8‰, перинатальная смертность – 7,6‰, недоношенными родились 6,3% детей; эклампсия развилась у 0,6% женщин, материнской летальности удалось избежать [121].

В книге известного российского акушера-гинеколога В.Е. Радзинского «Акушерская агрессия» (2011) об оказании помощи беременным с ХАГ говорится буквально следующее: «Отдельного комментария заслуживает лечение артериальной гипертензии у беременных. Удивительно, но до сих пор акушеры стремятся взять эту работу на себя, что не предусмотрено их квалификацией и не входит в сферу их лицензированной деятельности! ... Мы должны понимать: в обязанности акушера входит лишь коррекция гестационных осложнений, спровоцированных экстрагенитальными заболеваниями, а лечить такие заболевания должны терапевты, кардиологи, урологи, гематологи и т.д. Пусть это и звучит утопически, но иначе мы будем без конца лечить так называемые «приобретенные тромбофилии»». (Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала *StatusPraesens*, 2011. – С. 181–183).

Эта «утопия» длительного гестационного ведения и лечения кардиологических и ревматических пациенток специалистами в стационаре и женской консультации (кардиологами, терапевтами при консультировании ревматологами, аритмологами, кардиохирургами, ангиохирургами, интервенционными кардиологами и др.) реализована в УР давно, что и является главной составляющей (недостижимого в любых других условиях) успеха – отсутствия МС и очень низкого уровня перинатальной смертности [92, 121].

Согласно данным современных эпидемиологических исследований, в западных странах ССЗ являются основной причиной *материнской смертности* [290, 291, 229], Россия же по структуре причин МС пока попадает в группу «нецивилизованных» стран [77]. Хронические заболевания матери повышают риск развития преэклампсии, при которой также высоки показатели МС [103, 77, 89, 90, 87, 20]. В кардиологическом центре УР преэклампсия диагностирована в 2000–2014 гг. в 17,8–6,8% случаев (уменьшение частоты преэклампсии свидетельствует, в первую очередь, о меньшей ее гипердиагностике в последние годы) и эклампсия – в 0–0,05%, и, тем не менее, у беременных с ССЗ в течение 15 лет (а если точнее, 25 лет) не было ни одного (!) случая материнской смерти [121]. «Анализируя материнскую смертность от экстрагенитальных заболеваний, – пишет профессор В.Е. Радзинский в книге «Акушерская агрессия», – следует сделать акцент на том, что речь идет не о тяжести соматических заболеваний, а об организации медицинской помощи – на всех ее этапах. Начиная с детской поликлиники и женской консультации, удручает низкий уровень диагностики этих болезней, отсутствие либо запаздывание консультации смежных специалистов» [77]. Успехи в предотвращении МС мы связываем не только со своевременным динамическим наблюдением больных ССЗ у детских и «взрослых» специалистов кардиологического диспансера, но и с тщательным, скрупулезным ведением «сложных» и тяжелых женщин в течение всей беременности и в послеродовом периоде.

По литературным данным, сосудистые заболевания и нарушения каскада свертывания крови имеет каждая десятая беременная, *преждевременные роды* у

них составляют 10–12%, перинатальная смертность – 30–100‰ [77]. В акушерской кардиологической практике в УР уровень преждевременных родов (а значит, и недоношенность новорожденных) у женщин с ССЗ составила всего 3,2% [121].

Перинатальная смертность в кардиологическом родильном доме УР (в том числе с учетом потерь новорожденных с массой тела 500–999 г) представлена на рис. 1.2 в сравнении с данными Росстата РФ. Уровень перинатальной смертности в нашем центре при некотором росте в 2003–2005 гг. до 10,6‰ и в 2012–2013 гг. до 11,96‰ (начало учета маловесных детей) снизился за 15 лет на 59%. В 2011 году показатель перинатальной смертности в роддоме составил 3,8 на 1000 родившихся и был в 1,9 раза ниже, чем в целом по стране. По итогам 2014 года перинатальная смертность снизилась до 4,6‰ с учетом потерь рожденных с массой тела 500–999 г, то есть в 2,4 раза по сравнению с уровнем 2000 года (11,2‰ с учетом маловесных детей). Необходимо отметить, что до создания комплексной системы оказания кардиологической помощи беременным в УР показатель перинатальной смертности у женщин с ССЗ в республике был равен 40‰, т.е. в 8,7 (!) раза выше [92, 121]. Уровень и структура перинатальной смертности являются одним из основных критериев здоровья рождающегося потомства, характеризуют здоровье матери, а также качество оказания медицинской помощи женщине во время беременности и в родах и ребенку – до родов, в родах и после рождения [108, 3, 109]. Значительное снижение показателя перинатальной смертности в региональном кардиологическом центре УР свидетельствует о повышении качества ведения беременности и родов у женщин с ССЗ, а также выхаживания новорожденных [92, 121].

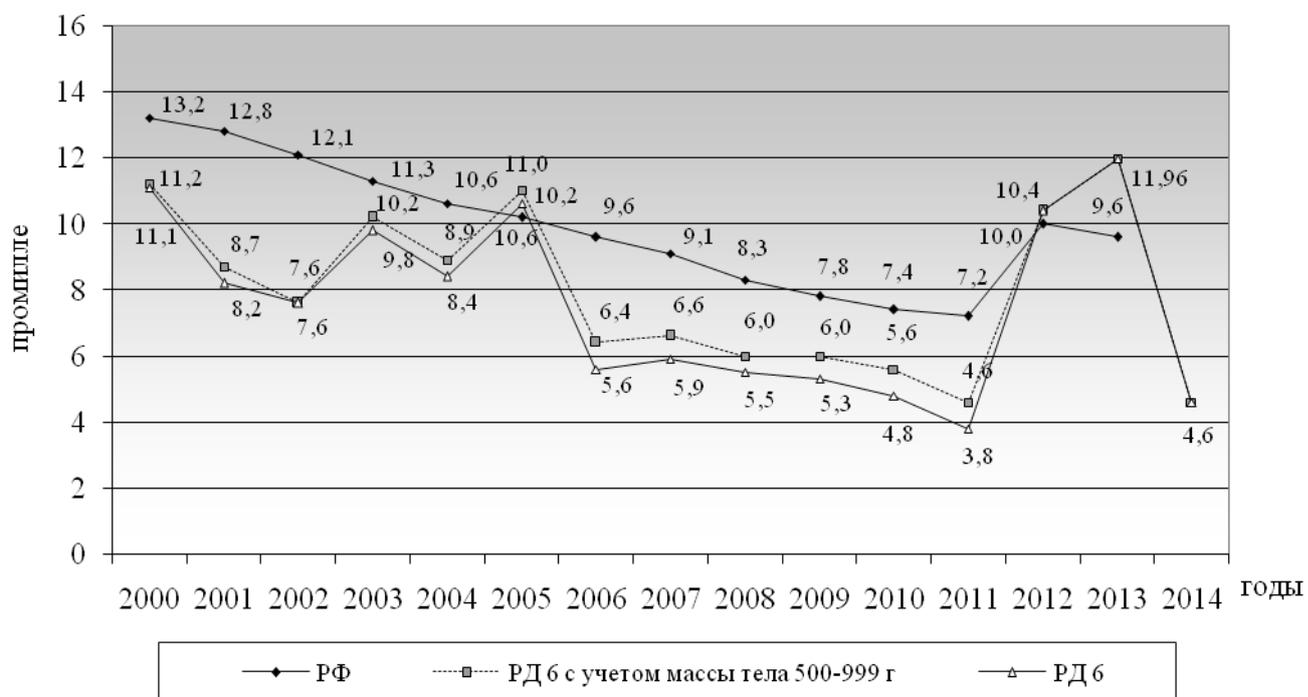


Рисунок 1.2. Динамика перинатальной смертности в РФ и в кардиологическом родильном доме Удмуртской Республики (РД 6) на 1000 родившихся живыми и мертвыми

1.2. Диагностика гипертензивных состояний в период беременности и после родов

Общепринятым критерием АГ у беременных и женщин после родов является клиническое (офисное) АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или домашнее (дневное) АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. [145, 153, 346, 39, 291]. Дефиниции же гипертензивных нарушений в гестационном периоде, как признают ведущие мировые, европейские и российские специалисты, до сих пор не унифицированы [8, 103, 104, 97, 39, 290, 291, 240, 182]. Рабочая группа по высокому АД при беременности американской Национальной образовательной программы по высокому АД (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*) в 2000 году опубликовала доклад, в котором предложила следующую классификацию и определения гипертензивных расстройств у беременных [292]:

- ХАГ. Предсуществующая АГ с протеинурией или без нее у пациенток с существовавшим ранее заболеванием, диагностированным до, во время или после беременности;
- Преэклампсия–эклампсия. Протеинурия (>300 мг за 24 часа или ++ в двух пробах мочи) в сочетании с впервые развившейся АГ. Отеки более не учитываются в диагностике преэклампсии вследствие их низкой специфичности;
- Преэклампсия, наложившаяся на ХАГ. Повышение АД сверх обычного для больной уровня, изменение показателей протеинурии или свидетельство дисфункции органов-мишеней;
- Гестационная гипертензия. Первое возникновение АГ с АД от 140/90 мм рт.ст. в двух отдельных определениях после 20-й недели беременности:
 - преходящая (транзиторная) гипертензия беременных – если не появилась протеинурия к моменту родов, и АД возвращается к норме через 12 недель после родов (ретроспективный диагноз),
 - хроническая гипертензия – сохраняется подъем АД через 12 недель после родов.

Авторы Руководств *ESC* по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [268, 290, 291], а также руководства по АГ *ESC / ESH* – Европейского общества гипертензии [348] использовали канадскую классификацию гипертензивных нарушений во время беременности [189]:

- Предсуществующая гипертензия, которая осложняет 1–5% беременностей и характеризуется АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., предшествующим беременности или развивающимся до 20-й недели гестации и обычно сохраняющимся более 42 дней после родов. АГ может быть ассоциирована с протеинурией;
- Гестационная гипертензия – индуцированная беременностью АГ с протеинурией или без нее, встречается у 6–7% беременных. Гипертензия развивается после 20-й недели гестации и в большинстве случаев разрешается в течение 6 недель после родов. Характеризуется бедной органной перфузией.
- Преэклампсия – гестационная АГ, ассоциированная с клинически значимой

протеинурией ($\geq 0,3$ г/сутки или альбумин/креатинин ≥ 30 мг/ммоль в образце моче), осложняет 5–7% беременностей [324]);

- Предсуществующая гипертензия плюс наложившаяся гестационная АГ с протеинурией. Предшествовавшая АГ ассоциирована с дальнейшим увеличением АД, и экскреция белка составляет ≥ 3 г в суточной моче после 20-й недели гестации (частота преэклампсии возрастает до 25% при предсуществующей АГ);
- Антенатально неклассифицируемая гипертензия. АГ характеризуется наличием или отсутствием системных проявлений. Диагностика базируется на выявлении АГ после 20-й недели гестации без сведений о предшествующих данных АД. По причине этих обстоятельств необходима переоценка диагноза на 42-й день или более после родов. Если АГ к этому времени разрешается, состояние должно быть реклассифицировано как гестационная гипертензия с протеинурией или без нее. Если АГ сохраняется, диагноз должен быть пересмотрен в пользу предсуществующей АГ [290, 291].

В обоих кардиологических руководствах, американском и европейском, выделяют две степени АГ, умеренную (140–159/90–109 мм рт.ст.) и тяжелую ($\geq 160/110$ мм рт.ст.), что при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения больных, лечения и родовспоможения.

Разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, секция «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных») российские рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» использовали европейский подход к терминологии АГ у беременных [96, 97], в том числе 6-недельный критерий гестационной АГ. Именно 42 дня после родов в акушерстве-гинекологии считаются послеродовым периодом, и в течение этого времени женщина наблюдается в женской консультации для отслеживания материнской смертности [84, 109, 69]. Рабочая же группа ВНОК по высокому АД при беременности совместно со специалистами Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (координатор профессор О.Н.Ткачева) в 2010 году выпустила клинические рекомендации «Диагностика и

лечение артериальной гипертензии у беременных» [103], в которых применила классификацию гипертензивных состояний у беременных, основанную на упомянутом выше американском докладе [292] и на традиционной российской кардиологической терминологии: ХАГ (ГБ и вторичная (симптоматическая) АГ); гестационная АГ (транзиторная гипертензия беременных – отсутствует протеинурия, и АД возвращается к норме через 12 недель после родов (ретроспективный диагноз) или ХАГ – сохраняется подъем АД через 12 недель после родов; преэклампсия / эклампсия; преэклампсия / эклампсия на фоне ХАГ. В 2018 году дважды Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО) секции «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных» в национальных рекомендациях «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018» также принял эту американскую классификацию АГ при беременности, добавив выделение в группе ХАГ гипертонии «белого халата» и маскированной АГ и убрав понятие «транзиторная АГ» [79, 39].

С 2013 года влиятельные акушерско-гинекологические сообщества обновили свои руководства по АГ во время беременности и (в Великобритании в 2010 году) – в послеродовом периоде [194, 126, 233, 225, 331, 241], в которых претерпела изменение классификационная схема гипертензивных состояний при беременности, в особенности – определение преэклампсии. Согласно американским, канадским и австрало-новозеландским руководствам, протеинурия не коррелирует с исходами преэклампсии и более не является ее обязательным компонентом, если есть признаки поражения других органов (нарушение функции почек – креатинин $>1,1$ мг/дл или удвоение его концентрации при отсутствии других болезней почек, нарушение функции печени – трансаминазы до двух нормальных концентраций, отек легких, тромбоцитопения $<100000/\mu\text{л}$, церебральные или глазные симптомы) [213, 217, 225, 277]. ESC в 2018 году признало, что протеинурия может быть поздним проявлением преэклампсии, ее надо подозревать, когда *de novo* АГ сопровождается головной болью, расстройствами зрения, болью в животе или патологическими лабораторными

тестами, особенно тромбоцитопенией и/или нарушением печеночной функции [291, 348].

Однако, как было показано на когорте Финского консорциума преэклампсии *FINNPEC*, различий по частоте преэклампсии с использованием старых и обновленных классификаций оказалось мало [204]. Считается, что диагностика преэклампсии может быть очень сложной, если не невозможной, задачей в условиях ХБП, поскольку обе имеют одинаковые проявления [277]. Однако было доказано, что ангиогенные маркеры – растворимая *fms*-подобная тирозинкиназа 1 *sFlt-1* (возможно, ключевой медиатор в развитии преэклампсии) и плацентарный фактор роста *PlGF* могут помочь отдифференцировать ее от ХБП, а также ХАГ, люпус-нефрита, антифосфолипидного синдрома [246, 276, 299, 200, 12, 88, 101, 111], поэтому потенциально могут быть внедрены в практику для большей четкости в диагностике [88, 46, 21, 111]. *S. Rana* и соавт. (2013) показали, что повышенное отношение *sFlt-1* к *PlGF* (т.н. «ангиогенная форма» преэклампсии) связано с худшими материнскими и фетальными исходами в сравнении с низким отношением *sFlt-1* к *PlGF* («неангиогенная форма») [289]. В многоцентровом исследовании в 14 странах мира *Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia*, в котором изучались беременные женщины высокого риска во II и III триместрах с использованием ангиогенных факторов, было показано, что значение отношения *sFlt-1* к *PlGF* 38 и ниже, полученное в 24–37 недель гестации, может предсказать отсутствие преэклампсии и неблагоприятные фетальные исходы в течение 1 недели, с негативным прогностическим значением 99,3% (95%-й доверительный интервал [95% ДИ], 97,9%; 99,9%) и 99,5% (95% ДИ, 98,1%; 99,9%), соответственно [354]. Более того, обещающим является возможность использовать *sFlt-1* как цель терапии, что было изучено с использованием техники афереза [330], но что должно быть валидировано в контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ).

Ness R.B. и *Roberts J.M.* в 1996 году предложили делить преэклампсию на 2 большие категории: плацентарную и материнскую [265]. В дальнейшем ее

категоризировали на рановозникшую (<34 недель гестации) и поздновозникшую (>34 недель гестации) [167]. Эти 2 подтипа преэклампсии, скорее, имеют различную этиологию и фенотипы. При плацентарной, или рановозникшей, преэклампсии этиологией является ненормальная плацентация в условиях гипоксических состояний с высоким уровнем *sFlt-1*, низким *PlGF* и высоким отношением *sFlt-1* к *PlGF*, в сравнении с материнской преэклампсией [221, 245, 110, 241]. Исследования с применением маточного Допплера также показали высокую точность в выявлении пациентов, кто в дальнейшем разовьет рано-, нежели поздновозникшую преэклампсию [273, 271, 272]. Эти факты свидетельствовали о патологически высоком импедансе к кровотоку в маточных артериях, связанном с недостаточностью физиологической трансформации спиральных артерий [122, 173, 340]. При материнской, или поздновозникшей, преэклампсии проблема возникает из взаимодействия между предположительно нормальной плацентой и материнскими факторами, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и микрососудистое повреждение [277]. Эта широкоиспользуемая классификация имеет прогностическое значение, поскольку плацентарная (рановозникшая) преэклампсия несет значительно более высокий риск материнских и фетальных осложнений [274, 167, 257, 56]. Она также имеет большую частоту плацентарных повреждений, особенно между 28 и 32 неделями гестации [255] и, поэтому, связана с задержкой роста плода и неблагоприятными материнскими и неонатальными исходами [262, 266, 110]. С другой стороны, материнская (поздновозникшая) преэклампсия, скорее, является декомпенсированным ответом на оксидативный стресс в плаценте в виде дисфункционального материнского эндотелия. Эндотелиальная дисфункция, являющаяся одним из аспектов системного материнского воспалительного ответа, может привести к генерализованной вазоконстрикции и сниженному кровотоку в различных органах, включая сердце, почки и головной мозг [125]. Поскольку уровень патологии находится не в плаценте, обычно такая преэклампсия связана с низкой частотой вовлечения плода и более благоприятными перинатальными исходами [317, 266]. Несмотря на патофизиологические различия между

подтипами преэклампсии, разграничения между ними не всегда четкие, поскольку два подтипа могут существенно перекрещиваться, например, у возрастных женщин с сосудистым заболеванием, у кого происходит ненормальная плацентация [277]. Поэтому, хотя субтипирование может быть полезным в понимании и прогнозировании состояния, большинство пациенток с преэклампсией имеют элементы обеих патологий [277, 256, 312, 10].

В России традиционно выделяют *умеренно выраженную и тяжелую преэклампсию* (табл. 1.1) [103, 84]. Целесообразность разделения двух вариантов течения преэклампсии определяется тактикой ведения беременных: при умеренно выраженной преэклампсии необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности (зарубежные специалисты даже называют такую преэклампсию «амбулаторной», поскольку допускают амбулаторное ведение больных до сроков жизнеспособного плода или доношенности [324]); при тяжелой преэклампсии необходимо решение вопроса о родоразрешении (как единственном варианте лечения преэклампсии) немедленно после стабилизации состояния матери [103, 84].

Таблица 1.1. Критерии тяжести преэклампсии [103, 84]

Показатель	Умеренная преэклампсия	Тяжелая преэклампсия
АГ	$\geq 140/90$ мм рт.ст.	$\geq 160/110$ мм рт.ст.
Протеинурия	$>0,3$ но <5 г/сут.	≥ 5 г/сут.
Креатинин сыворотки крови	Норма	>90 мкмоль/л
Олигурия	Отсутствует	<500 мл/сут.
Нарушение функции печени	Отсутствует	Повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	Норма	$<100 \times 10^3$ /л
Гемолиз	Отсутствует	+
Неврологические симптомы	Отсутствуют	+
Задержка роста плода	-/+	+

Примечание: АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

Эклампсия – возникновение у женщин с преэклампсией (или в 30% без преэклампсии) приступа судорог или серии судорожных приступов, которые не могут быть объяснены другими причинами [103, 2, 79, 39].

Принятые в 2017 году новые американские критерии АГ ($\geq 130/80$ мм рт.ст.) [346], не нашли применения в периоде беременности [153, 291, 39], так же как в европейском руководстве по АГ [348] и в российской кардиологической практике [114, 55].

Различается и сама синонимичная терминология АГ: в англоязычных руководствах применяют термины «гипертензия», «артериальная гипертензия», «гипертензивные расстройства у беременных» [153, 346, 348], в отечественных рекомендациях, в т.ч. по лечению ССЗ у беременных, – «артериальная гипертензия», «гипертоническая болезнь» [28, 79, 39].

В 2018 году в очередной раз обновились понятия, используемые в стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ. Авторы Руководства *ESC/ESH* 2018 года по АГ, в т.ч. президент РКО Е.В. Шляхто [348], вместо укоренившегося в России, но не применяемого в Европе уже с 2007 года термина «поражение органов-мишеней» применяют «бессимптомное поражение органов, опосредованное гипертензией» (в руководстве *ESC/ESH* 2007 года – «субклиническое поражение органов» [239], 2013 года – «бессимптомное поражение органов» [240]), а «ассоциированные клинические состояния» заменены на «установленные сердечно-сосудистые и почечные заболевания». В меморандуме экспертов РКО по вышеупомянутому руководству используются термины «поражение органов, обусловленное гипертензией» наравне с «поражением органов-мишеней» и «установленные ССЗ» наряду с «ассоциированными клиническими состояниями» [55].

1.3. Прогностическое значение артериальной гипертензии во время беременности

Гипертензивные расстройства – одна из наиболее распространенных форм патологии беременных женщин, которая по-прежнему остается главной причиной материнской, фетальной и неонатальной заболеваемости и смертности в развитых и развивающихся странах мира [197, 290, 291, 148, 88]. Беременные женщины с

АГ имеют высокий риск таких тяжелых осложнений, как отслойка плаценты, цереброваскулярные катастрофы, органная недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [49, 77, 75, 118, 242]. В 6,1% случаев гипертензивных состояний беременности развивается острое повреждение почек (ОПП) [209, 356, 61], которое может явиться причиной смерти матери, необходимости проведения острого диализа и развития ХБП в будущем [203, 162, 60, 201, 285, 76]. В развивающихся странах мира частота ОПП составляет 4–26% в период беременности и после родов, в экономических развитых странах – до 2,8% [76]. Беременность *per se* отнесена к факторам риска развития и прогрессирования ХБП [60, 210].

Плод у женщины с АГ находится в зоне риска задержки внутриутробного роста, недоношенности и внутриутробной смерти [104, 290]. Известно, что прегравидарными факторами риска развития гипертензивных расстройств являются старший возраст матери, повышенное АД, дислипидемия, ожирение, позитивный семейный анамнез, антифосфолипидный синдром и нарушенная толерантность к глюкозе [290]. Вследствие своего кардиоваскулярного и метаболического стресса, беременность обеспечивает уникальную возможность оценить жизненный риск женщины, а преэклампсия может быть ранним индикатором сердечно-сосудистого риска [119, *Williams 03*; 224]. Гипертензивные расстройства во время беременности признаны важным фактором риска АССЗ у женщин в последующем [259, 202, ESC 2018].

Перенесенная гестационная АГ, вероятно вследствие сохраняющихся нарушений эндотелиальной функции, углеводного и липидного обмена [154, 239], является сильным независимым фактором риска развития ГБ [18, 197, 226], метаболического синдрома [197, 154, 27], мозгового инсульта [193] и смерти от ИБС [152, 195], но все-таки несет меньший, чем перенесенная преэклампсия, добавочный сердечно-сосудистый риск [226].

Преэклампсия является следствием нарушения инвазии трофобласта, дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, кровоснабжающих плаценту, что приводит к ухудшению плацентарной перфузии и появлению

факторов, являющихся причиной широко распространенной эндотелиальной дисфункции с полиорганными системными проявлениями [324, 277]. Вследствие патобиологического сходства с атеросклерозом (эндотелиоз, дислипидемия), преэклампсия, возможно, ведет у женщин после родов к раннему развитию атеросклеротических ССЗ [22, 290, 253].

Женщины, у которых развивается преэклампсия, имеют в последующем повышенный риск АГ, мозгового инсульта, инсулинорезистентности, ожирения, метаболического синдрома [18, 298, 180, 293, 308, 124, 139, 337, 161], атрофии головного мозга и нарушений когнитивных функций [252], ишемической болезни сердца [320, 248] и смерти [257, 207]. Несколько больших мета-анализов установили, что в течение 5–15 лет после преэклампсии у женщин почти в 2 раза выше риск развития коронарной болезни сердца, инсульта и венозных тромбоэмболических осложнений [136, 286, 284], а АГ – почти в 4 раза выше, чем у женщин с анамнезом нормальных беременностей [136, 248]. Три исследования, выполненные в Норвегии, Калифорнии и Тайване, показали, что женщины с преэклампсией имеют ≤ 12 -кратное повышение риска развития АССЗ [237, 257, 222]. При этом признается, что ни в одном исследовании нет ответа на вопрос, является ли преэклампсия причиной или маркером сердечно-сосудистых осложнений [277].

У женщин с гипертензивными нарушениями в период беременности в последующем АГ протекает более злокачественно, чем у женщин с нормальным АД в период беременности: раньше развиваются бессимптомное поражение органов, болезни сердечно-сосудистой системы и почек [15]. Женщины с ранним началом преэклампсии (роды до 34-й недели беременности), с недоношенностью и задержкой внутриутробного роста плода имеют наивысший кардиоваскулярный риск [196, 248, 223, 140].

Перенесенная преэклампсия является полновесным самостоятельным фактором риска развития у женщин нефрологических и неврологических заболеваний [18, 102, 9, 316, 317, 348, 193, 270, 130]. Последствием преэклампсии может быть хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, хроническая болезнь

почек [19, 238, 338, 131]. По данным З.В. Васильевой и А.В. Тягуновой (2000), нормализация функций почек у реконвалесцентов преэклампсии происходит через 5 лет, после тяжелой преэклампсии – через 10, а после эклампсии даже через 10–15 лет не происходит полного их восстановления [16]. Частота конечной стадии ХБП у женщин, перенесших преэклампсию, увеличивается в 5–12 раз [270].

В проспективном когортном скандинавском исследовании отдаленных (через 6–24 мес.) последствий эклампсии было показано, что 51% женщин (из 123) имел, как минимум, один хронический неврологический симптом, у двух больных сохранились тяжелые неврологические последствия (гемипарез и дизартрия), у 11% – зрительные нарушения, у 22% – ухудшение памяти, у 18% – частые головные боли и у 10% – головокружения [177].

У каждого пятого ребенка, родившегося от матери с преэклампсией, отмечаются нарушения физического и психоэмоционального развития, у каждого второго – гипоксически–ишемические повреждения органов; значительно выше уровень заболеваемости в младенчестве (у многих детей к концу первого года жизни сохраняется гипоксическое поражение ЦНС) и в раннем детском возрасте; при рождении с малым весом значительно увеличивается частота ранних АССЗ во взрослой жизни [83, 34, 117, 148]. Установлено, что 12-летние дети, родившиеся в результате беременности, осложненной преэклампсией, имеют повышение АД и уровня адреналина крови [329]. Результаты норвежского регистра, включавшего более 400 тыс. пациентов, выявили ассоциацию преэклампсии с развитием астмы у детей [235].

Наличие четкой связи между АГ в гестационном периоде и повышением у женщин отдаленного риска кардиоваскулярной патологии позволяет считать это важной информацией для разработки долгосрочных стратегий здравоохранения. Женщины, имеющие в анамнезе АГ беременных, и их дети требуют в течение всей жизни активного врачебного наблюдения и, при необходимости, проведения профилактических и лечебных мероприятий [81, 97, 39, 126, 290, 291, 240, 348].

1.4. Ведение женщин с артериальной гипертензией после родов

Женщинам, перенесшим гипертензивные состояния в гестационном периоде, современные руководства предписывают изменение образа жизни после родов, регулярный (раз в год) контроль АД, индекса массы тела и метаболических факторов во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского сердечно-сосудистого риска в будущем [259, 290, 291]. Немедикаментозные методы снижения АД включают ограничение потребления соли, отказ от курения, повышение физической активности, прием калиевых добавок при низком его уровне, снижение потребления алкоголя и борьбу со стрессом [308, 249]. У женщин моложе 30 лет при сохранении повышенного клинического АД, несмотря на лекарственную антигипертензивную терапию, должны быть рассмотрены вторичные причины АГ, как прием НПВС, оральных контрацептивов, обструктивное апноэ сна, стеноз почечных артерий, коарктация аорты или гиперальдостеронизм [249]. Поскольку инсульт является третьей самой частой причиной смерти у женщин, и анамнез преэклампсии связан с повышенным риском мозгового инсульта в будущем, новое американское руководство по профилактике инсульта у женщин рекомендует оценивать и лечить факторы риска АССЗ у женщин с перенесенной преэклампсией в течение 6 месяцев и до года после родов [150]. При этом признается, что за всеми рекомендациями по ведению женщин после родов стоит мало доказательств, и, поэтому, врачи должны индивидуализировать свои назначения, основываясь на этой информации, удобстве применения и стоимости [126, 249] – табл. 1.2.

Согласно отечественным рекомендациям [103], после родов женщина с АГ нуждается в особенно тщательном наблюдении в течение не менее 48 часов: на послеродовой период приходится до 28% всех случаев эклампсии [205], 7–30% *HELLP*-синдрома [310]. В течение первых 5 дней после родов на фоне физиологического увеличения объема циркулирующей крови появляется опасность повышения диастолического АД более 100 мм рт.ст. В некоторых случаях в течение первых дней после родов возникает необходимость

кратковременного назначения фуросемида женщинам с преэклампсией из-за опасности развития отека легких [129]. Считается, что оптимальным АД для женщин после родов является уровень <150/95 мм рт.ст.; прерывание грудного вскармливания в большинстве случаев необязательно [103].

Таблица 1.2. Скрининг сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с неблагоприятными исходами беременности [249]

	Временной интервал для скрининга после родов	Временной интервал для последующего скрининга
Гипертония	Проверять в течение 6 месяцев до 1 года после родов [150]	При САД 120–139 <i>mm Hg</i> или ДАД 80–90 <i>mm Hg</i> : проверять ежегодно; при АД<120/80: проверять каждые 2 года [219, 307]. При анамнезе гипертензивных расстройств при беременности проверять ежегодно [126]
Гиперлипидемия	Оправданно проверять в течение 12 недель после родов и после прекращения лактации	Проверять ежегодно в зависимости от риска АССЗ [184]. При анамнезе гипертензивных расстройств при беременности проверять ежегодно [126]
Сахарный диабет	Проверять в течение 6 недель при гестационном диабете [175, 164]	При нарушении гликемии натощак на 6-й неделе после родов проверять ежегодно [175]. Проверять каждые 3 года, с более частым тестированием в зависимости от риска и если начальный скрининг был ненормальным [174]. При анамнезе гипертензивных расстройств при беременности проверять ежегодно [126]
Ожирение/ИМТ	Проверять ежегодно [199]	Проверять ежегодно [126, 199]
Использование табака	Проверить при первом послеродовом визите [165]	Проверять на каждом визите [335]
Питание	Оценить при первом послеродовом визите	Оценивать на каждом визите в зависимости от риска [169]
Физическая активность	Оценить при первом послеродовом визите [128]	Оценивать на каждом визите в зависимости от риска [169]

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИМТ – индекс массы тела

В послеродовом периоде женщина нуждается в дополнительном обследовании с целью выявления причин развития АГ, оценки бессимптомного поражения органов [103, 39]. Через 6 (12) недель после родов диагноз «Гестационная АГ» при сохраняющейся АГ меняют на «Гипертоническая болезнь» или один из возможных вариантов вторичной (симптоматической) АГ. В

случаях самопроизвольной нормализации АД в срок до 6 (12) недель после родов, ретроспективно устанавливают транзиторную (преходящую) АГ [103, 290, 291, *Williams B. et al., 2018*] или оставляют диагноз «гестационная АГ» [39]. Срок наблюдения женщин после родов в течение 12 недель является менее практически осуществимым, поскольку именно 42 дня (6 недель) после родоразрешения женщины официально наблюдаются в женских консультациях для исключения материнской смертности [69].

Кардиологами признается целесообразность длительного динамического наблюдения после родов за женщинами, имевшими АГ во время беременности [103]. Существуют данные о том, что восстановительный период после родов у большинства женщин, перенесших гестационную АГ или преэклампсию, независимо от тяжести АГ, протекает достаточно длительно. По данным *T.Podymow, P.August (2007)*, через месяц после родов только 43% из числа этих пациенток имеет нормальный уровень АД, и даже через 6 месяцев у половины женщин уровень АД остается повышенным [281]. Через 3 месяца другого наблюдения после родов 25% женщин, перенесших преэклампсию, еще имеют АГ, через 2 года у 40% пациенток из их числа отмечается нормализация уровня АД [138]. По данным отечественного проспективного исследования, в ведении женщин с анамнезом АГ в период беременности отсутствует преемственность: 40,4% из них получили рекомендацию продолжить наблюдение у кардиолога после родов, а выполнили эти рекомендации лишь 6,4% женщин [15].

Комитет экспертов РКО в 2018 году дал следующие рекомендации по послеродовому (12 недель) ведению женщин с АГ [79, 39]:

1. АД необходимо измерить сразу после родов и контролировать его в течение 3–6 дней после родов.
2. При АГ после родов исключить преэклампсию.
3. Антигипертензивную терапию необходимо продолжать после родов, особенно при (перенесенной) преэклампсии и преждевременных родах.

4. Антигипертензивными средствами после родов являются длительнодействующий нифедипин, метилдопа, а также метопролол и бисопролол.

ESC предостерегает от использования метилдопы вследствие риска послеродовой депрессии [282, 290, 291].

Через 3 месяца после родов рекомендовано следующее [79, 39]:

1. Женщинам с ГБ или другой сохраняющейся АГ необходимо провести следующее обследование (если не проведено раньше): ЭКГ, полный анализ крови и мочи, определение уровня электролитов, глюкозы, липидов, креатинина.

2. Женщин, перенесших тяжелую, в особенности рановозникшую преэклампсию, необходимо обследовать на наличие ГБ или вторичной АГ.

3. Женщины с анамнезом преэклампсии при трудноконтролируемой АГ, стойкой протеинурии через 3–6 месяцев после родов, рСКФ менее 60 мл/мин или при наличии мочевого осадка должны быть проконсультированы терапевтом/нефрологом.

4. Женщины с избыточной массой тела должны рассматривать уменьшение веса с целью снижения риска осложнений при последующих беременностях и первичной профилактики АССЗ.

Отечественные рекомендации выделяют три различные клинические ситуации после родов, в соответствии с которыми выбирается тактика лечения АГ [103, 39]:

1. При АГ без бессимптомного поражения органов, без болезней сердца, сосудов и почек и АД <150/95 мм рт.ст. отказ от лекарственной терапии в пользу кормления грудью.

2. Сохранение лактации при лечении низкими дозами антигипертензивных средств АГ без бессимптомного поражения органов, болезней сердца, сосудов и почек и АД 150/95–179/109 мм рт.ст. Целевые значения АД, скорее всего, не будут достигнуты, но считается, что снизится общий сердечно-сосудистый риск.

3. Антигипертензивная терапия, в т.ч. комбинированная, с достижением целевых уровней АД у женщин высокого и очень высокого риска (при АГ с

бессимптомным поражением органов и/или с установленными болезнями сердца, сосудов, почек при АД $\geq 180/110$ мм рт.ст., при СД, метаболическом синдроме) и отказ от грудного вскармливания.

В связи с беспокойством об использовании лекарственных препаратов при лактации, врачи и пациентки часто отказываются от начала антигипертензивной терапии [249]. Факт кормления грудью имеет ведущее значение при выборе препарата, однако в большинстве случаев возможно применение тех лекарственных средств, которые использовались при беременности [103, 39]. Одновременно контролируется уровень АД, при стойкой нормализации показателей АД антигипертензивная терапия прекращается [103]. По мнению западных специалистов, врачи не должны откладывать лечение АГ у кормящих матерей, поскольку многие антигипертензивные препараты совместимы с кормлением грудью [134, 181]. Все назначаемые антигипертензивные лекарства (бета-блокаторы, иАПФ, тиазиды, антагонисты кальция) экскретируются в грудное молоко [134], однако у большинства из них концентрация в нем низкая, за исключением пропранолола и нифедипина, чьи концентрации близки к таковым в материнской плазме [239, 291]. По другим данным, концентрируются в грудном молоке атенолол и клонидин, поэтому должны использоваться с осторожностью [181]. По данным *H. Atkinson, E.J. Begg* (1990), метопролол легко переходит в грудное молоко и концентрируется в нем, пропранолол, напротив, содержится в молоке в небольших количествах [132].

Американское агентство по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами *FDA* 30.06.2015 года изменило классификационную систему лекарств при беременности и лактации. Прежние категории *A, B, C, D, X* заменены на *Pregnancy and Lactation Labelling Rule – PLLR* (Правило маркировки лекарств при беременности и лактации), которое предоставляет описательное суммирование риска и детальную информацию по клиническим результатам и данным, полученным на животных [334]. В связи с этим, *ESC* более не рекомендует принятие решения о лекарственной терапии при беременности и лактации, основанного только на предыдущих категориях *FDA* [291]. До начала

лекарственной терапии при беременности рекомендовано проверить данные по клинической безопасности лекарства (табл. 7 в Руководстве ESC 2018). При отсутствии данных по клинической безопасности лекарственного препарата при беременности и лактации необходимо проверить электронную таблицу лекарств (www.safefetus.com, www.ema.europa.eu, www.accessdata.fda.gov, www.embryotox.de) на данные доклинической безопасности [291]. При отсутствии адекватных данных по безопасности лекарства у человека решение должно приниматься совместно с пациенткой и основываться на индивидуальном профиле эффективности и безопасности лекарства и доступных данных по животным [291].

Адекватно спланированных исследований по изучению влияния на новорожденного антигипертензивных препаратов, применяемых кормящей матерью, не проводилось [103]. Однако достаточно точно установлены фармакокинетические принципы, в соответствии с которыми происходит распределение лекарственных препаратов в материнском молоке и воздействие их на ребенка. При попадании лекарственного препарата с молоком в организм новорожденного выраженность его действия будет зависеть от объема полученного им молока, продолжительности интервала между приемом матерью препарата и кормлением, от биодоступности препарата, а также от способности организма ребенка к его выведению [143].

Так, выраженность воздействия метилдопы на организм ребенка невелико. В целом прием препарата в период лактации считается безопасным [103]. При приеме диуретиков возможно уменьшение количества секретирующегося молока [79]. Антагонисты кальция поступают в молоко, но, по-видимому, не оказывают значительного негативного воздействия на новорожденных детей [103]. Хотя данных по использованию при беременности широконазначаемых в мире дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция мало, амлодипин, дилтиазем и верапамил могут быть эффективны в лечении АГ вне беременности [249]. Обнаруженная в грудном молоке концентрация каптоприла и эналаприла ничтожно мала. В связи с этим эксперты Американской академии

педиатрии считают приемлемым применение данных препаратов в период лактации [103]. Однако в настоящее время клинических данных по применению ингибиторов АПФ в период лактации еще крайне мало, поэтому рекомендации советуют избегать необоснованного назначения иАПФ кормящим матерям [103, 291]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II не рекомендованы для применения у кормящих матерей [103, 291]. Для подавления лактации авторами Руководства ESC 2018 года по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности рекомендован каберголин, нежели бромокриптин [291].

В доступной литературе мы нашли лишь единичные работы, касающиеся опыта проведения антигипертензивной терапии небивололом, эналаприлом у женщин после родов [15, 102, 27]. Так, О.Н. Ткачева и соавт. (2006) сравнили 6-месячные эффекты эналаприла у 20 нелактующих женщин с АГ после родов с показателями 16 кормящих женщин с АГ 1–2-й степени, которые не получали систематизированной антигипертензивной терапии. Было установлено, что у женщин с сохраняющейся после родов АГ имеются ранние признаки бессимптомного поражения органов (дисфункция эндотелия, альбуминурия, нарушение внутрисердечной гемодинамики, повышение индекса массы миокарда левого желудочка), в 70% случаев выявляются метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия). Эналаприл (Энап[®], KRKA), оказывая у пациенток достаточный и устойчивый антигипертензивный эффект, проявлял выраженное органопротективное действие, положительное влияние на липидный спектр и снижал инсулинорезистентность [102].

Необходимо отметить, что оральные контрацептивы могут умеренно повышать АД, что необходимо учитывать при инициации их назначений [249]. Оральные контрацептивы более нового, 4-го поколения, могут иметь гипотензивные эффекты вследствие их антиэстрогенных и диуретических эффектов, однако они имеют более высокую частоту венозных тромбозов, чем оральные контрацептивы 3-го поколения [314]. Кроме того, женщины, кто страдает мигренью с аурой, ожирением, СД или курит, при приеме оральных

контрацептивов должны консультироваться относительно повышенного риска инсульта и тромбозов [228, 150].

Известно, что гиперлипидемия до беременности и в первой ее половине ассоциирована с неблагоприятными исходами беременности, такими как преждевременные роды [236, 156, 261]. Уровень холестерина начинает повышаться с I триместра и продолжает расти в течение беременности, но обычно не исследуется и не подвергается лечению [65, 133, 249]. Точно не установлено, когда после родов необходимо определять уровень холестерина у женщин, но, по крайней мере, определение его через 12 недель после родов и после прекращения лактации выглядит оправданным [249]. Хотя нет специальных рекомендаций по скринингу холестерина у женщин с анамнезом неблагоприятных исходов беременности, Руководство АСС/АНА 2013 года по оценке риска АССЗ рекомендует обсудить инициацию терапии статином у женщин с рассчитанным 10-летним риском АССЗ $\geq 7,5\%$ и рассмотреть дополнительное тестирование при показателях 5–7,5%, включая определение высокочувствительного С-реактивного белка [326]. Если женщина детородного возраста принимает статин, она должна быть проинформирована о фетальном риске статинов, и терапия им должна быть прекращена в случае наступления беременности [249].

Необходимо отметить, что эстроген-содержащие оральные контрацептивы также имеют небольшие эффекты на уровень холестерина, немного повышая показатель липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и снижая – липопротеидов высокой плотности – ЛВП [314]. Моно-прогестин-содержащие контрацептивы не имеют существенных эффектов на липидный профиль и могут использоваться у женщин с контролируемой дислипидемией [314].

Уровни холестерина не-ЛВП и триглицеридов также могут рассматриваться при оценке риска АССЗ у женщин [249]. Женщины с гестационной АГ и преэклампсией имеют высокую частоту гипертриглицеридемии, нарушения гликемии и метаболического синдрома через 2,5 года после родов [236, 190]. Хотя некоторые исследования показали важность определения фракций ЛНП и уровня апо-В в дополнение к обычному липидному набору для оценки риска, текущие

руководства не рекомендуют это для рутинной клинической практики вследствие недостатка исследований, доказывающих его пользу [326].

Лечение *дислипидемии* и других метаболических нарушений может быть важным аспектом снижения кардиоваскулярного риска у женщин после родов [48, 259]. Поскольку статины строго противопоказаны во время беременности и кормления грудью, актуальным в эффективном лечении дислипидемий у женщин, перенесших во время беременности преэклампсию, становится применение альтернативных липидснижающих препаратов.

Синтетическую урсодезоксихолевую кислоту начали применять с середины XX века как препарат, вызывающий денатурацию желчи и растворение мелких желчных камней [105]. Урсодезоксихолевая кислота – лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в наличии у него литолитического, цитопротективного, антихолестатического, иммуномодулирующего, антифибротического, антиапоптотического и гипохолестеринемического механизмов действия [14, 52]. Гиполипидемический эффект урсодезоксихолевой кислоты связывают с ее способностью снижать всасывание ХС в кишечнике, угнетать синтез ХС в печени за счет ингибирования ГМК-КоА-редуктазы и уменьшать экскрецию ХС в желчь [105].

В Хельсинском университете было проведено клиническое исследование с целью изучения влияния урсодезоксихолевой кислоты на эндотелиальную функцию сосудов у пациентов с коронарной болезнью сердца. С помощью плетизмографии при введении ацетилхолина была показана дилатация артерии предплечья на 27% в группе больных, леченных урсодезоксихолевой кислотой в течение 6 недель, по сравнению с 22% в группе больных, получавших плацебо ($p=0,016$) [318]. Была выдвинута гипотеза, что у больных ИБС урсодезоксихолевая кислота улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) вследствие гиполипидемического и противовоспалительного эффектов.

Применение урсодезоксихолевой кислоты в комбинации со статинами у больных ИБС и неалкогольным стеатогепатитом потенцировало гиполипиде-

мическое действие статинов и позволило предупредить ухудшение метаболических функций печени [14, 105].

Урсодезоксихолевая кислота является безопасной для плода при беременности [149, 247, 339, 170, 187], она используется как препарат первой линии для лечения внутрипеченочного холестаза беременных [183, 43, 187].

Как правило, в аннотациях к препаратам, купленным в России, грудное вскармливание значится как противопоказание к их приему. Зачастую причины этого лежат не в медицинской, а в юридической плоскости. Однако за рубежом существуют справочники, в которых содержится информация о совместимости лекарственных веществ с кормлением грудью, основанная на результатах клинических или лабораторных исследований. На основе этих справочников и электронных ресурсов (например, www.ema.europa.eu, www.accessdata.fda.gov, www.embryotox.de, www.safefetus.com), согласно *ESC* и *FDA* и следует сейчас руководствоваться для проверки совместимости лекарств с грудным вскармливанием [334, 291]. По применению урсодезоксихолевой кислоты в справочниках Госпиталя Марины Альта, электронном ресурсе педиатров и фармацевтов при лактации *APILAM* сказано, что риск при кормлении грудью очень низкий или отсутствует [127]. Соли этой желчной кислоты попадают в сыворотку в низком количестве, поскольку всасываются в портальную систему и полностью экскретируются в желчные протоки [127]. В грудное молоко, согласно этим справочникам, урсодезоксихолевая кислота экскретируется в незначительном количестве с отсутствием каких-либо зафиксированных и описанных побочных эффектов у детей при лечении матерей [127]. Лекарство также использовалось для лечения новорожденных и более старших детей [127].

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании была показана безопасность и гиполипидемическая эффективность урсодезоксихолевой кислоты у кормящих грудью женщин, перенесших преэклампсию [23]. Урсодезоксихолевая кислота продемонстрировала хороший профиль безопасности. С ее применением не было связано никаких нежелательных явлений со стороны женщин и их младенцев, в том числе уменьшения количества

грудного молока, отказов от кормления грудью и отклонений в развитии детей [23]. Претензий со стороны педиатров к росту-весовым показателям детей, их общему состоянию, плановому диспансерному наблюдению за анализами детей, матери которых принимали урсодезоксихолевую кислоту, не было. Требований отмены препарата или прекращения кормления грудью педиатры не предъявляли.

Лечение урсодезоксихолевой кислотой достоверно усилило антиатерогенный липидный профиль: уровень общего ХС снизился на 14,8% ($p=0,035$), ХС ЛНП – на 14,2% ($p=0,0089$), ТГ – на 28,2% ($p=0,00056$), ЛП (а) (известный как независимый фактор риска АССЗ) – на 44,1% ($p=0,00032$), индекс атерогенности (указывающий на распределение ХС между ЛВП и атерогенными фракциями липопротеидов) – на 47,7% ($p=0,00028$), аполипопротеиновый индекс атерогенности – отношение апо-В (единственный белок ЛНП) / апо-АІ (ключевой белковый компонент ЛВП) – на 22,8% ($p=0,00064$), уровень ХС ЛВП повысился на 45,1% ($p=0,00029$) [23]. В группе сравнения кормящих женщин с дислипидемией существенных изменений уровней липидов и аполипопротеинов не наблюдалось [23]. Кроме того, применение урсодезоксихолевой кислоты у женщин, перенесших преэклампсию, позволило нормализовать интегральный показатель оксидативного стресса, улучшить стабильность клеточных мембран и повысить ЭЗВД в среднем на 10,1% [179, 23].

Еще в 2005 году *L. Mosca* и соавт. показали, что *осведомленность* о национальном американском руководстве по профилактике АССЗ была достоверно ниже у акушеров-гинекологов, в сравнении с терапевтами и кардиологами [258]. Более того, приверженность этому руководству была менее 55% и одинаково плохой во всех трех группах [258]. Опрос 2012 года по оценке знаний врачей о связанном с преэклампсией повышенном риске АССЗ продемонстрировал, что менее 10% интернистов и только 38% акушеров-гинекологов информировало пациенток с перенесенной преэклампсией о будущем риске АССЗ [352]. В российской научной литературе есть данные о низкой осведомленности пациентов на момент поступления в кардиологическое и терапевтическое отделения стационара о важнейших факторах риска развития

АССЗ – дислипидемии и АГ [54]. Результаты исследования *EUROASPIRE IV* также демонстрируют существование значительных резервов для совершенствования профилактической помощи больным высокого риска АССЗ, как в первичном звене российского здравоохранения, так и в общеевропейской популяции [71].

Нет клинических исследований с оценкой конечных точек, показывающих, что первичная профилактика АССЗ с применением антиатеросклеротических стратегий (таких как аспирин или статины) у женщин с анамнезом неблагоприятных исходов беременности меняет будущие неблагоприятные исходы АССЗ [249]. Было показано, что традиционная Фрамингемская шкала недооценивает риск у женщин, и хотя новая гендер-специфичная шкала риска АССЗ улучшает эту оценку [295], в настоящее время нет шкал риска, включающих неблагоприятные исходы беременности в расчет женского риска АССЗ. Возможно, учет неблагоприятных исходов беременности реклассифицирует женщин из группы низкого риска в средний и из среднего – в высокий [327].

Таким образом, анализ данных современной отечественной и зарубежной литературы и важнейших научных трудов прошлого свидетельствует о сохраняющейся и нарастающей медико-социальной и гуманитарной значимости проблемы артериальной гипертензии у женщин во время беременности и после родов. Гестационные гипертензивные состояния не только сопровождаются высокими показателями перинатальной и материнской смертности и заболеваемости новорожденных, ухудшают дальнейшее психо-эмоциональное и физическое развитие и здоровье детей, но и негативно влияют на отдаленный прогноз кардиоваскулярной и ренальной патологии у женщин. При этом по-прежнему остаются неразрешенными и требуют дальнейшего изучения аспекты сохранения и прогрессирования АГ после родов, обоснование диагностических подходов и необходимость лечебно-организационных мероприятий, направленных на улучшение материнского прогноза. Все это явилось научным обоснованием и предметом нашего клинического исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ИГМА) в БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр (РКДЦ) Министерства здравоохранения Удмуртской Республики (УР)» с 2000 по 2017 год. В целях оптимизации ведения беременных Удмуртской Республики (УР) с сердечно-сосудистыми заболеваниями на базе РКДЦ была создана материальная база системы единой стратегии и тактики наблюдения, лечения и родоразрешения беременных УР с ССЗ, а также прегравидарной подготовки этих женщин и послеродового ведения (рис. 2.1). В основу ее был заложен рекомендуемый российскими и европейскими экспертами [268, 103, 77, 97, 39, 290, 291, 302] комплексный мультидисциплинарный подход (тесное сотрудничество кардиологов, акушеров-гинекологов, детских кардиологов, кардиохирургов, аритмологов, генетиков, перинатологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, специалистов ультразвуковой диагностики и др.) и трехэтапность преемственности оказания индивидуализированной помощи (I этап – догоспитальный (поликлиника и женская консультация), II этап – госпитальный (женское кардиологическое отделение стационара и родильный дом), III этап – реабилитационный (женская консультация, женское кардиологическое отделение, кардиологический санаторий)) с систематическими консультациями больных и клиническим наставничеством врачей во всех подразделениях системы сотрудниками кафедр госпитальной терапии и акушерства и гинекологии Ижевской государственной медицинской академии [92, 121].

Прегавидарная подготовка, диспансер	Прегавидарная подготовка, ранняя госпитализация до 1
-------------------------------------	--

Госпитализация в сроки от 32 до 38 недель в зависи

Рисунок 2.1. Клинико-организационная система оказания специализированной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях у беременных женщин в Удмуртской Республике

Примечание: ЛФК – лечебная физкультура

2.1. Расчет объема выборки

Эпидемиологических исследований по распространенности АГ у женщин после родов в России не проводилось, что затрудняет проведение расчета объема выборки по формуле Закса (1976). Поэтому, с учетом частоты АГ у беременных в популяции, расчет объема выборки проведен по следующей формуле [94]:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2},$$

где n – объем выборки, t – доверительный коэффициент, p – частота изучаемого явления по литературным данным (%), $q=100-p$ (%), Δ – максимально допустимая ошибка (%).

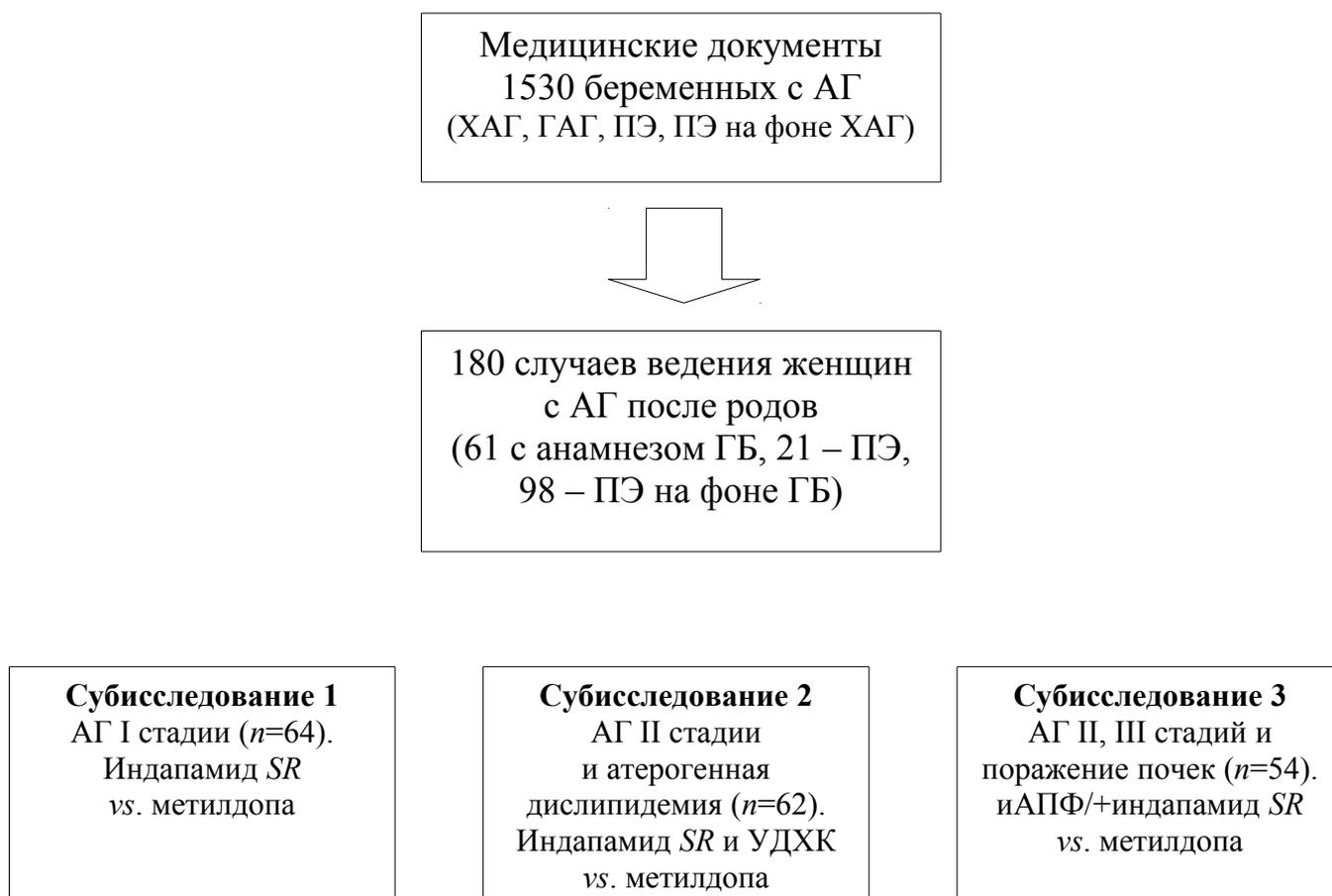
Распространенность АГ беременных женщин в российской популяции, по данным разных исследователей, колеблется от 7 до 30%. Среднее арифметическое – 18,5%, подставляем в формулу и находим объем выборки. При расчете установлено, что при 95,0%-й вероятности, что обеспечивает $t=2$, и максимально допустимой ошибке не более 6,6%, число наблюдений должно быть не меньше 138 человек.

Анализ мощности (98,5%) демонстрирует адекватность объемов выборки для достижения статистически значимых результатов.

2.2. Дизайн исследования, общая характеристика пациенток

Был проведен анализ историй болезни, историй родов у 1530 беременных женщин с различными формами АГ. Из них произведена выборка из 180 случаев для проспективного наблюдения и ведения женщин с АГ после родов (рис. 2.2). Все женщины наблюдались лично автором исследования.

Рисунок 2.2. Дизайн исследования



Примечание: ГАГ – гестационная АГ, ПЭ – преэклампсия, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, *SR* – *sustained release* (замедленного высвобождения)

Критериями включения в субисследование 1 были:

1. АГ, сохраняющаяся через 6–12 недель после родов, – ГБ 1, 2 степени, I стадии (критерием хронической АГ является сохранение АГ через 42 дня [97, 290, 291, 348] или, по другим данным, 12 недель после родов [126, 103, 79, 39]);
2. Возраст 18 лет и старше;
3. ГБ 1, 2 степени, I стадии в период беременности;
4. Перенесенная умеренно выраженная поздневозникшая преэклампсия.

Критериями включения в субисследование 2 были:

1. ГБ 1, 2 степени, II стадии;
2. Возраст 18 лет и старше;

3. ГБ 1, 2 степени, II стадии в период беременности;
4. Перенесенная умеренно выраженная поздновозникшая преэклампсия на фоне ГБ 1, 2 степени, II стадии;
5. Атерогенная дислипидемия.

Критериями включения в субисследование 3 были:

1. ГБ 2, 3 степени, II, III стадии;
2. Возраст 18 лет и старше;
3. Перенесенная умеренно выраженная или тяжелая рановозникшая преэклампсия на фоне ГБ 2, 3 степени, II, III стадии;
4. Поражение почек.

Критериями исключения пациенток из исследования были:

1. Возраст младше 18 лет;
2. Гестационная АГ (поскольку она самостоятельно разрешается через 6 [97, 290, 291, 348] или 12 недель после родов [126, 103, 39]);
3. Симптоматические АГ;
4. Гестационный диабет;
5. Эндокринопатии;
6. Желчнокаменная болезнь (для субисследования 2);
7. Панкреатиты (для субисследования 2).

Для оценки *общего сердечно-сосудистого риска у женщин с АГ после родов* и изучения вопросов их *послеродового лечения* в рамки открытого проспективного контролируемого годичного исследования при первой обращаемости в течение 0,5–6 месяцев после родоразрешения были включены 180 женщин. Из них 61 (33,9%) имела диагноз ГБ, 21 женщина (11,7%) перенесла преэклампсию, 98 (54,4%) – преэклампсию на фоне ГБ. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска у пациенток с АГ после родов осуществлялась согласно российским клиническим рекомендациям 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» [28] и представлена в главе 3 – см. табл. 3.1. В описании АГ использовалась терминология, принятая ESC (в т.ч. руководителем РКО Е.В. Шляхто) и экспертами РКО в 2018 году [348, 55].

2.3. Ведение женщин с артериальной гипертонией после родов

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование женщин и клиничко-анамнестические данные предшествующей беременности позволили выделить 3 варианта послеродового кардиоренального статуса, определившие дальнейшую тактику ведения:

1. АГ 1, 2 степени без бессимптомного поражения органов (64 женщины с ГБ I стадии без анамнеза преэклампсии или перенесшие поздновозникшую умеренно выраженную преэклампсию; субисследование 1);

2. АГ 1, 2 степени с атерогенной дислипидемией без поражения почек (62 женщины с ГБ II стадии и ГБ II стадии с анамнезом умеренно выраженной преэклампсии; субисследование 2);

3. АГ 2, 3 степени с поражением почек (54 женщины с ГБ II, III стадии, перенесшие рановозникшую (до 34 недель беременности) умеренно выраженную или тяжелую преэклампсию; субисследование 3).

В сравнительное проспективное открытое нерандомизированное контролируемое **субисследование 1** вошли 64 женщины в возрасте 21–39 лет с АГ 1, 2 степени после родов: 21 пациентка с анамнезом умеренно выраженной поздновозникшей преэклампсии, 23 – с анамнезом ГБ 1, 2 степени, I стадии при беременности, 20 – с перенесенной умеренно выраженной преэклампсией на фоне ГБ 1, 2 степени, I стадии). При прерывании лактации (1-я группа, $n=32$) женщины принимали индапамид SR (Арифон® ретард, Servier, Франция) 1,5 мг в день в течение 1 года, 32 кормящие матери 2-й группы сравнения – подобранные по контролю АД дозы метилдопы (Допегит®, Egis, Венгрия) 500–2000 мг в сутки в 2–3 приема. Исходных клиничко-антропометрических различий между группами отмечено не было.

В сравнительном проспективном открытом нерандомизированном контролируемом **субисследовании 2** наблюдались 62 женщины (в возрасте 24–38 лет) с атерогенной дислипидемией (28 женщин с фенотипом IIa, 24 – IIb и 10 – с

IV фенотипом по *D. Fredrickson*, 1970) и АГ после родов (38 пациенток с ГБ 1, 2 степени, II стадии, 24 – ГБ 1, 2 степени, II стадии, перенесших умеренно выраженную поздновозникшую преэклампсию). При отказе от грудного вскармливания (1-я группа, $n=31$) женщины принимали индапамид *SR* (Арифон[®] ретард, *Servier*, Франция) 1,5 мг в день и урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан[®], *PRO.MED.CS Praha a.s.*) по 250 мг 3 раза в день в течение 1 года; 31 кормящая мать 2-й группы сравнения – подобранные по контролю АД дозы метилдопы (Допегит[®], *Egis*, Венгрия) 500–2000 мг в сутки в 2–3 приема. Исходных различий между группами по клинико-антропометрическим параметрам женщин не было.

В сравнительное проспективное открытое нерандомизированное контролируемое **субисследование 3** вошли 54 женщины с АГ после родов и поражением почек (возраст 25–37 лет; ГБ 2, 3 степени, II, III стадии, с альбуминурией или протеинурией и снижением рСКФ; все перенесли рановозникшую (до 34 недель беременности) умеренно выраженную или тяжелую преэклампсию). Прервавшие лактацию женщины (1-я группа, $n=33$) принимали иАПФ периндоприл (Престариум[®] А, *Servier*, Франция или Перинева[®], *KRKA*, Словения; $n=19$), рамиприл (Хартил[®], *Egis*, Венгрия; $n=5$) или комбинацию периндоприла с индапамидом *SR* (Нолипрел[®] А форте/би-форте, *Servier*, Франция или Ко-Перинева[®], *KRKA*, Словения; $n=9$) в течение 1 года в дозах, достаточных для контроля АД. В связи с клинической необходимостью, препараты у 8 больных менялись один на другой. Кормящие женщины (2-я группа, $n=21$) принимали метилдопу (Допегит[®], *Egis*, Венгрия) 500–2000 мг в сутки в 2–3 приема. Исходных различий между группами по клинико-антропометрическим показателям не было.

При ведении женщин с АГ после родов особое внимание уделялось *охранительному режиму, полноценному сну и питанию*. Продолжительность сна рекомендовалась женщинам не менее 8 часов в день. Проводилась психологическая работа с семьей пациентки для создания ей благоприятных бытовых условий. В рекомендациях по питанию соблюдался индивидуальный дифференцированный подход в зависимости от наличия или отсутствия грудного кормления. Кормящей женщине рекомендовалось предпочтительное белковое

питание, ограничение поваренной соли и употребление большого количества жидкости, но при гиперкреатининемии ограничивался прием белковой пищи. Некормящим матерям рекомендована общепринятая в профилактической кардиологии диета [280].

Всех пациенток с сохраняющимся повышенным уровнем АД после родов активно информировали о необходимости безотлагательного обращения к кардиологу в случае *отмены грудного кормления* по каким-либо причинам для выбора адекватной антигипертензивной терапии.

На искусственное вскармливание детей в исследовании перешли 96 женщин (53,3%). Из них *в связи с назначением препаратов, несовместимых с грудным вскармливанием* (индапамид SR, иАПФ), лактация была прервана 36 (37,5%) женщинам на основе информированного совместного решения матери, акушера-гинеколога и кардиолога. Прерывание лактации осуществлялось врачом акушером-гинекологом.

Другими причинами для прекращения лактации у 60 женщин (62,5%), не связанными с необходимостью антигипертензивной терапии, были: другие заболевания матери, требующие применения антибиотиков или гормональных препаратов ($n=21$; 35%); отсутствие грудного молока в связи с переутомлением матери после родов ($n=13$; 21,7%); нежелание матери кормить ребенка ($n=12$; 20%); вынужденный выход матери на работу ($n=11$; 18,3%); пороки развития ребенка, требующие раздельного пребывания его с матерью ($n=3$; 5%).

2.4. Методы исследования

Всем женщинам проводили стандартное общеклиническое обследование, включая *комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования*: динамический контроль показателей ЭКГ, эхокардиографии, клиническое измерение АД, суточное мониторирование и самоконтроль АД, по показаниям – суточный мониторинг ЭКГ, УЗИ почек. В динамический лабораторный контроль входили исследование крови (полный анализ с подсчетом числа тромбоцитов) и

мочи, суточной протеинурии и альбуминурии, сывороточных уровней креатинина с расчетом СКФ, глюкозы, липидов, электролитов. Женщины вели дневник самоконтроля, фиксируя динамику АД и ЧСС (как минимум, 2 тройных измерения в день, а в процессе подбора антигипертензивной терапии – 4–6 раз в день), массы тела (1 раз в неделю), физические и эмоциональные нагрузки, прием антигипертензивных препаратов. Повторные визиты осуществляли через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев или чаще при клинической необходимости. По данным медицинских документов фиксировали анамнез предшествующей беременности.

Для **суточного мониторинга АД** (СМАД) использовали аппарат “*BPLab*” («Петр Телегин», Н. Новгород), валидированный у беременных [11]. СМАД проводилось дважды – в начале и в конце годичного наблюдения. Регистрацию параметров осуществляли в условиях свободного двигательного режима течение 26 час. с интервалом 20 мин. в утренний период с 7 до 10 час., 30 мин. – с 10 до 22 час. и 60 мин. – с 22 до 7 час. с последующим исключением из обработки первых 3–4 измерений как показателей адаптационных реакций женщин на исследование. Границы ночного периода корректировали по дневникам пациенток. При такой частоте измерений исследование значительно легче переносится женщинами, чем при «стандартном» интервале 15 мин. днем и 30 мин. ночью, и при этом не приводит к статистически значимым изменениям показателей СМАД [80].

Расшифровку и анализ данных СМАД проводили с помощью специальной компьютерной программы, предлагаемой изготовителем. Для оценки состояния и динамики АД и ЧСС использовали суточные диаграммы уровней систолического и диастолического АД (САД, ДАД), среднего (среднегемодинамического) АД ($АД_{ср.}$) и частоты пульса и ряд следующих показателей: максимальное, минимальное, среднестатистическое САД, ДАД и их вариабельность, величину нагрузки гипертензией (ИБ – индекс времени – процент измерений АД, превышающих, согласно рекомендациям [239], 130/80 мм рт.ст. за сутки: 135/85 мм рт.ст. в дневные часы и 120/70 мм рт.ст. ночью) и суточный индекс ($СИ = (АД_{день} - АД_{ночь}) \times 100\% / АД_{день}$) САД и ДАД, по которому больные

распределялись на дипперов (*dipper*, имеющих физиологическое снижение АД ночью, СИ 10–20%), нон-дипперов (*non-dipper*, сохраняющих АД в среднем на одном уровне в течение суток, СИ <10%), овер-дипперов (*over-dipper*, имеющих чрезмерное снижение АД ночью, СИ >20%) и найт-пикеров (*night-peaker*, АД которых имело подъем ночью, СИ <0). Кроме того, рассчитывали пульсовое АД, скорость утреннего подъема АД, «двойное произведение» ($ДП=САД \times ЧСС / 100$) [91].

УЗИ сердца и сосудов выполняли на аппаратах *Siemens Acuson CV 70* и *Acuson 128 XP/10c*. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в одно- (М-) и двухмерном (2D-) режимах по стандартным методикам, рекомендованным Американским обществом эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [214, 215, 244]. Измеряли систолический диаметр левого и правого предсердий (ЛП, ПП), конечный диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ), конечные размеры левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу (КСР, КДР), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу. Рассчитывали следующие структурно-функциональные показатели ЛЖ: конечные объемы в систолу и диастолу (КСО, КДО), фракцию выброса (ФВ), относительную толщину стенок ($ОТС=2 \times ТЗС / КДР \text{ ЛЖ}$), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индексировали ее к площади поверхности тела (ППТ, м²). Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) констатировали при значениях индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) >95 г/м² [240, 18, 244]. Выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: нормальный ЛЖ (нет ГЛЖ, $ОТС \ 0,32-0,42$), физиологическая гипертрофия (ГЛЖ, $ОТС \ 0,32-0,42$, индексированный КДО (ИКДО) ЛЖ >75 мл/м²), эксцентрическое ремоделирование (нет ГЛЖ, $ОТС <0,32$, ИКДО ЛЖ >75 мл/м²), эксцентрическая гипертрофия (ГЛЖ, $ОТС <0,32$, ИКДО ЛЖ >75 мл/м²), концентрическое ремоделирование (нет ГЛЖ, $ОТС >0,42$, ИКДО ЛЖ ≤ 75 мл/м²), концентрическая гипертрофия (ГЛЖ, $ОТС >0,42$, ИКДО ЛЖ >75 мл/м²), смешанная гипертрофия (ГЛЖ, $ОТС >0,42$, ИКДО ЛЖ >75 мл/м²) [178, 244, 5].

Диастолическую функцию ЛЖ изучали по трансмитральному доплеровскому кровотоку с определением максимальной скорости в фазы

раннего (пик E , *early*) и позднего, или предсердно-индуцированного (пик A , *atrial-induced*) наполнения, соотношения E/A , времени замедления раннего наполнения (DTE , *E-deceleration time*) и времени изоволюмического расслабления ($IVRT$, *isovolumic relaxation time*). На основании этих данных определяли характер диастолического наполнения ЛЖ [50]: нормальная диастолическая функция (E/A 1–2, DTE 150–220 мс, $IVRT$ 70–100 мс), незначительная диастолическая дисфункция – ДД (I тип, или стадия ДД) – нарушение релаксации ($E/A < 1$, $DTE > 220$ мс, $IVRT > 100$ мс), умеренная ДД – II, псевдонормальный тип (E/A 1–2, DTE 150–200 мс, $IVRT$ 70–100 мс в сочетании с максимальной скоростью диастолического ретроградного кровотока в легочных венах > 35 см/сек) и тяжелая ДД – III, рестриктивный типу ($E/A > 2$, $DTE < 150$ мс, $IVRT < 70$ мс).

Морфофункциональная характеристика сосудов включала оценку диаметра плечевой артерии (dPA), ЭЗВД и толщины интимы-медии (ТИМ) общей сонной артерии. ЭЗВД изучали по приросту dPA в пробе с реактивной гиперемией через 60 с после снятия манжеточной компрессии [157]. При ЭЗВД $< 10\%$ судили о вазомоторной эндотелиальной дисфункции (ВЭД). УЗИ плечевой артерии выполнялось по стандартной методике в B -режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием [239].

Липидный и аполиппротеиновый спектр сыворотки крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе “*Cobas Mira*” фирмы “*Hoffman-La Roche*” (Швейцария) с помощью наборов фирмы “*Human*” (ФРГ): уровни общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) – ферментативным колориметрическим методом с антилипидным фактором, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – прямым гомогенным ферментативным тестом после энзиматического удаления из зоны реакции липидов других классов, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – в супернатанте после осаждения хиломикрон, липопротеидов низкой и очень низкой плотности фосфовольфрамовой кислотой в присутствии хлористого магния; содержание апо- AI , апо- B оценивали иммунотурбидиметрическим методом и рассчитывали отношение апо- B / апо- AI .

Уровень *глюкозы* в венозной крови определяли глюкооксидазным / пероксидазным методом, *креатинина* крови и мочи – кинетическим / фотометрическим тестом на анализаторе “Cobas Mira” с использованием реактивов компании “Human”. Альбуминурию и протеинурию оценивали путем количественного определения суточной экскреции альбумина/протеина с мочой иммунотурбидиметрическим или фотометрическим методами на анализаторе “Cobas Mira” (Швейцария) с помощью реактивов фирмы “Horiba ABX Pentra” (Франция), «ДиаСис Диагностик Системс ГмбХ» (ФРГ), «Диакон-ДС» (Россия). *Скорость клубочковой фильтрации* (СКФ) рассчитывали с помощью универсального калькулятора расчета СКФ по формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* [33, 60]. По уровню расчетной СКФ (рСКФ) определялась стадия ХБП при персистировании маркеров повреждения почек в течение 3 месяцев и более (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Классификация хронической болезни почек [210, 60]

Стадия ХБП	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73 м ²
C1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
C2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60–89
C3a	Умеренное снижение СКФ	45–59
C3b	Существенное снижение СКФ	30–44
C4	Выраженное снижение СКФ	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	Менее 15

Уровень экскреции альбумина с мочой описывали по классификации *A.S.Levey* и соавт., 2010 [220], поддержанной Научным обществом нефрологов России [60]: A0 – оптимальный (<10 мг альбумина / сут. или мг альбумина / г креатинин мочи), A1 – высоконормальный (10–29), A3 – высокий (30–299), A4 – очень высокий (300–1999), или протеинурия $\geq 0,5$ г/сут., и A5 – нефротический (>2000 мг/г). Нереккомендуемый нефрологами термин «микроальбуминурия» (МАУ) использовался для обозначения высокой альбуминурии (30–299 мг/сут.) при стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ [28, 39, 348].

Пробы крови брали свободным истечением из локтевой вены утром натощак через 12–14 часов после приема пищи. Все измерения выполняли стандартизованными методами с регулярным контролем качества.

2.5. Статистический анализ полученных данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ *Statistica 10.0*. Для оценки полученных результатов и проведения сравнительного анализа применялись методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы. Качественные характеристики описаны абсолютными величинами и относительными частотами. Для оценки межгрупповых различий по качественным данным применялся критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, для внутригрупповых измерений – критерий Мак-Нимара. Тип распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде средних арифметических величин со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при непараметрическом распределении – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Для установления достоверности различий количественных признаков между двумя группами сопоставления при нормальном распределении применялся t -критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрический U -критерий Манна–Уитни; для сравнения более чем в 2 независимых группах – критерий Краскелла–Уоллиса. Две зависимые переменные в одной группе сравнивались с помощью G -критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при вероятности ошибок $p < 0,05$.

2.6. Планирование и этическое одобрение исследования

Диссертационное исследование выполнено по основному плану научных работ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ: утверждено на заседании Ученого совета ГОУ ВПО ИГМА 29.05.2001 года, протокол № 9, регистрационный номер темы 01.2.001 11224. Изменения названия работы и научного руководителя утверждены на заседании Совета лечебного факультета Ижевской государственной медицинской академии 13.12.2011 года, протокол № 3, номер государственной регистрации темы 01201 363653.

Проведение работы было поддержано Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, получена одобрительная форма. У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Глава 3. СТРАТИФИКАЦИЯ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И КОНТРОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА И БЕССИМПТОМНОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОСЛЕ РОДОВ

В соответствии с критериями включения/исключения, в исследование вошли 180 женщин с АГ, сохраняющейся после родов, – а именно с ГБ. Согласно современной классификации АГ в период беременности, 61 женщина (33,9%) имела анамнез ГБ, 21 – преэклампсии (11,7%), 98 (54,4%) женщин перенесли преэклампсию на фоне ГБ.

Структура АГ в период беременности представлена на рис. 3.1.

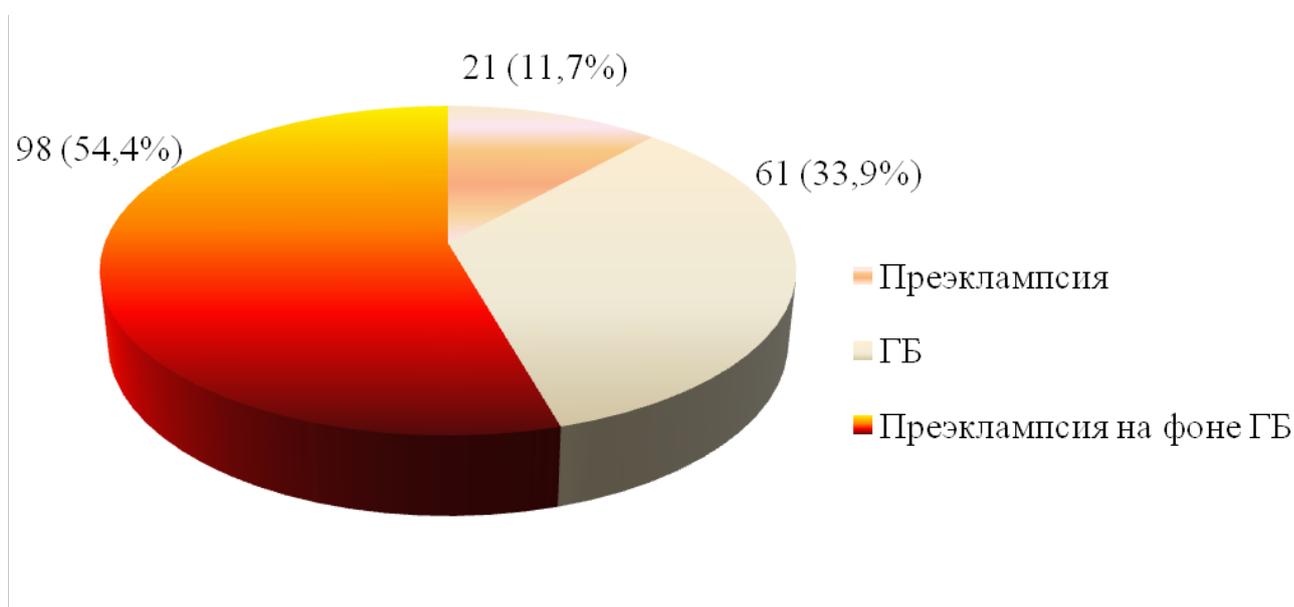


Рисунок 3.1. Анамнез АГ в период беременности у женщин с ГБ после родов

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, АГ – артериальная гипертония

Возраст обследованных женщин с перенесенной преэклампсией был несущественно ниже ($25,6 \pm 2,8$ лет), чем с ГБ ($28,7 \pm 3,5$ лет) и преэклампсией на фоне ГБ ($29,3 \pm 3,5$ лет; $p > 0,05$).

Стратификация общего сердечно-сосудистого риска у пациенток с АГ после родов осуществлялась согласно российским клиническим рекомендациям 2013 года «Диагностика и лечение АГ» [28] – табл. 3.1.

Таблица 3.1. Исходная стратификация сердечно-сосудистого риска у женщин с артериальной гипертонией после родов

Показатель	Анамнез беременности			Межгрупповая <i>p</i>
	ГБ (I), <i>n</i> =61	ПЭ (II), <i>n</i> =21	ГБ+ПЭ (III), <i>n</i> =98	
Возраст, лет	28,7±3,5	25,6±2,8	29,3±3,5	>0,05
Наследственная отягощенность по ПЭ, % (<i>n</i>)	8,2 (5)	38,1(8)	35,7 (35)	I-II, I-III<0,01
Анамнез ПЭ до настоящей гестации, % (<i>n</i>)	0	23,8 (5)	37,8 (37)	I-III<0,01
Факторы риска:				
курение, % (<i>n</i>)	11,5 (7)	9,5 (2)	12,2 (12)	>0,05
дислипидемия, % (<i>n</i>)	62,3 (38)	85,7 (18)	80,6 (79)	I-II, I-III<0,05
наруш. гликемии натощак, % (<i>n</i>)	16,4 (10)	19,0 (4)	21,4 (21)	>0,05
наруш. толер. к глюкозе, % (<i>n</i>)	4,9 (3)	4,8 (1)	9,2 (9)	>0,05
ожирение, % (<i>n</i>)	34,4 (21)	9,5 (2)	37,8 (37)	I-II, II-III<0,01
абдоминальное ожирение, % (<i>n</i>)	45,9 (28)	33,3 (7)	55,1 (54)	II-III<0,05
семейн. анамнез ран. АССЗ, % (<i>n</i>)	78,7 (48)	19,0 (4)	84,6 (83)	I-II, II-III<0,001
Бессимптомное поражение органов:				
ГЛЖ, % (<i>n</i>)	62,3 (38)	33,3 (7)	81,6 (80)	I-II, I-III<0,01; II-III<0,001
ТИМ >0,9 мм или бляшка, % (<i>n</i>)	32,8 (20)	0	68,4 (67)	I-II, I-III<0,01; II-III<0,001
СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² , % (<i>n</i>)	0	0	3,1 (3)	>0,05
МАУ 30–300 мг/сут, % (<i>n</i>)	36,1 (22)	57,1 (12)	57,1 (56)	I-II, I-III<0,05
Сахарный диабет, % (<i>n</i>)	0	0	0	>0,05
Установленные заболевания:				
ЦВБ, % (<i>n</i>)	0	0	1,02 (1)	>0,05
болезни сердца, % (<i>n</i>)	0	0	0	>0,05
болезни почек, % (<i>n</i>)	0	0	6,1 (6)	>0,05
болезни периф. артерий, % (<i>n</i>)	0	0	12,2 (12)	>0,05
тяжелая ретинопатия, % (<i>n</i>)	0	0	0	>0,05
Общий сердечно-сосудистый риск	2,55±0,15	2,64±0,12	3,12±0,29	I-III, II-III <0,05

Примечание: ЦВБ – цереброваскулярные болезни

У женщин, перенесших преэклампсию, отмечалась бóльшая, чем при «чистой» ГБ, частота наследственной отягощенности по преэклампсии и бóльшая

частота развития преэклампсии в предыдущих беременностях. У женщин с ГБ чаще, чем при «чистой» преэклампсии, встречались такие факторы кардиоваскулярного риска, как ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних АССЗ. Статус курения, нарушения углеводного обмена были отмечены во всех группах практически с одинаковой частотой. Развитие преэклампсии значительно увеличило число пациенток с атерогенной дислипидемией и альбуминурией. ГБ сопровождалась большей частотой ГЛЖ, увеличения толщины интимы-медиа или атеросклеротической бляшки. У женщин с неосложненной ГБ и преэклампсией без анамнеза ГБ отмечался умеренный и высокий послеродовой сердечно-сосудистый риск. Пациентки с ГБ, перенесшие преэклампсию, имели преимущественно высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск после родов за счет высокой частоты бессимптомного поражения органов, обусловленного АГ, и встречаемости установленных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 180 женщин с сохраняющейся АГ через 6–12 недель после родоразрешения и клиничко-анамнестические данные предшествовавшей беременности позволили выделить *следующие варианты послеродового кардиоренального статуса*, определившие дальнейшую тактику ведения:

1. ГБ I стадии, 1, 2 степени без анамнеза преэклампсии или перенесшие умеренно выраженную преэклампсию (в т.ч. преэклампсию, давшую после родов развитие ГБ) – сравнение индапамида *SR* с метилдопой в субисследовании 1;

2. ГБ II стадии, 1, 2 степени с атерогенной дислипидемией и без поражения почек у женщин, в т.ч. с анамнезом умеренно выраженной преэклампсии – сравнение метилдопы с индапамидом *SR* и урсодезоксихолевой кислотой в субисследовании 2;

3. ГБ II, III стадии, 2, 3 степени с поражением почек у женщин, перенесших рано возникшую (до 34 недель беременности) умеренно выраженную или тяжелую преэклампсию – сравнение метилдопы с иАПФ в монотерапии или в комбинации с индапамидом *SR* в субисследовании 3.

В ходе наблюдения женщин в **субисследовании 1** показатели клинического АД существенно не различались в обеих группах. Так, через 3 месяца терапии систолическое / диастолическое АД составило в 1-й группе (принимавшей индапамид SR) $129,2 \pm 3,5 / 82,1 \pm 2,1$ мм рт.ст., во 2-й (метилдопа) – $130,5 \pm 3,8 / 86,4 \pm 2,2$ мм рт.ст., через 6 месяцев – $126,1 \pm 3,2 / 78,2 \pm 2,0$ мм рт.ст., $128,4 \pm 3,6 / 82,2 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p > 0,05$), через год – $124,2 \pm 2,8 / 76,3 \pm 2,0$ мм рт.ст. и $126,2 \pm 2,9 / 79,6 \pm 2,2$ мм рт.ст., соответственно ($p > 0,05$) – табл. 3.2. При этом в обеих группах произошло существенное, в сравнении с исходными показателями, снижение АД до целевых значений ($p < 0,01$).

Нежелательных явлений терапии обоими препаратами со стороны матерей отмечено не было, за исключением развития сонливости и ухудшения настроения у 5 (18,5%) женщин, принимавших метилдопу. В обеих группах не зарегистрировано существенных изменений углеводного и электролитного профиля плазмы крови женщин (табл. 3.2).

Уровни печеночных трансаминаз существенно снизились в ходе лечения индапамидом, в группе метилдопы они не претерпели достоверных изменений (табл. 3.2).

Кормящие матери не отметили уменьшения количества грудного молока и отказа младенцев от груди в связи с приемом метилдопы. Женщины, принимавшие индапамид, имели высокую приверженность к лечению, тогда как в группе метилдопы пациентки иногда пропускали прием препарата.

Исходно выраженные показатели изученных нами различных факторов риска и бессимптомного поражения органов в связи с АГ свидетельствовали о наличии умеренного и высокого общего сердечно-сосудистого риска у женщин субисследования 1 с ГБ I стадии, 1, 2 степени без анамнеза преэклампсии или перенесших умеренно выраженную преэклампсию (табл. 3.2). Отметим, что 21 женщина с анамнезом «чистой» преэклампсии развила после родов ГБ.

Таблица 3.2. Динамика показателей факторов риска и бессимптомного поражения органов у женщин субисследования 1 с АГ после родов

Показатель	1-я группа (индапамид), n=32		2-я группа (метилдопа), n=32		Межгрупповая <i>p</i>	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
АД, мм рт.ст.	152,4±4,2/ 101,2±3,0	124,2±2,8**/7 6,3±2,0**	151,2±4,1/ 100,8±3,1	126,2±2,9**/7 9,6±2,2**	> 0,05	> 0,05
Масса тела, кг	74,8±3,1	66,4±2,4*	75,1±3,8	73,2±2,9	> 0,05	0,045
ХС, ммоль/л	6,12±0,32	5,21±0,24*	6,23±0,35	5,15±0,22*	> 0,05	> 0,05
ТГ, ммоль/л	2,58±0,22	1,95±0,18**	2,61±0,23	2,24±0,21*	> 0,05	> 0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,51±0,18	3,02±0,15*	3,58±0,17	3,29±0,15	> 0,05	> 0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11±0,09	1,15±0,08	1,09±0,08	1,10±0,06	> 0,05	> 0,05
Апо-В / Апо-АІ	1,22±0,10	1,01±0,06*	1,19±0,09	1,11±0,07	> 0,05	> 0,05
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,29±0,48	5,18±0,35	5,28±0,45	5,20±0,32	> 0,05	> 0,05
АСТ, ед/л	28,7 [18,5; 35,8]	15,3* [12,2; 26,2]	27,8 [17,3; 36,2]	22,7 [16,8; 32,5]	> 0,05	> 0,05
АЛТ, ед/л	35,3 [20,8; 48,5]	18,6* [15,3; 28,4]	32,5 [20,6; 48,2]	26,8 [18,4; 35,3]	> 0,05	> 0,05
<i>K</i> ⁺ плазмы, ммоль/л	3,95±0,32	3,84±0,26	3,93±0,31	3,99±0,32	> 0,05	> 0,05
<i>Na</i> ⁺ плазмы, ммоль/л	142,2±3,5	130,5±2,4	140,1±3,5	136,2±3,2	> 0,05	> 0,05
Альбуминурия, мг/24 ч	143 [37,8; 186,2]	20,2*** [0; 28,3]	138 [35,3; 178]	42,4** [12,3; 56,2]	> 0,05	< 0,01
ИММЛЖ, г/м ²	98,3±6,4	82,4±3,2**	99,2±6,8	93,5±3,8	> 0,05	0,028
ЭЗВД, %	9,3±1,3	18,4±1,5**	9,4±1,4	13,2±1,3*	> 0,05	0,041
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (ППТ)	84,2 [63,5; 94,2]	92,8 [86,5; 100]	83,8 [62,8; 93,2]	89,3 [82,2; 94,5]	> 0,05	> 0,05

Примечание: * – при сравнении с исходными данными $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Прием индапамида *SR* способствовал достоверному снижению массы тела женщин на 11,2±1,8% ($p < 0,05$), ИММЛЖ на 16,2±2,4% ($p < 0,01$), альбуминурии на 85,9 [64,5; 96,8]% ($p < 0,001$), росту ЭЗВД на 3,8±0,5% ($p < 0,01$). К концу года существенные межгрупповые различия в пользу индапамида были отмечены у

женщин в снижении избыточной массы тела, уменьшении альбуминурии, связанной с преэклампсией и ИММЛЖ, улучшении ЭЗВД – табл. 3.2.

Даже при отсутствии клинически значимого увеличения диуреза, индапамид *SR*, вероятно, способен удалять избыток межклеточной жидкости, накопившейся во время гестации, что может приводить к снижению массы тела. К эффективному похудению женщин в группе индапамида, вероятно, вела и возможность соблюдения диеты при прерывании лактации.

Возможно, с более выраженным уменьшением избыточного веса и соблюдением диеты была связана более существенная нормализация гестационной липидемии в группе женщин, принимавших индапамид, чем в группе кормящих женщин, лечившихся метилдопой (табл. 3.2).

Примечательно, что из 32 женщин, принимавших метилдопу, у 20 (62,5%) к концу года наблюдения сохранилась альбуминурия 30–300 мг/сут. и у 15 (46,9%) – ГЛЖ, что уже не может быть объяснено последствием гестационных физиологических (ГЛЖ) и патологических (преэклампсия) изменений, а является признаком бессимптомного поражения органов в связи с АГ, т.е. трансформацией I стадии ГБ во II ($n=20$; 62,5%). В группе женщин, принимавших индапамид *SR*, признаков бессимптомного поражения органов в связи с АГ через 12 месяцев лечения не было ($p<0,01$).

При анализе частоты встречаемости различных вариантов геометрии ЛЖ при проведении ЭхоКГ выявлено следующее – табл. 3.3. Применение индапамида *SR* привело к достоверному уменьшению числа женщин с физиологической ГЛЖ и эксцентрической геометрией ЛЖ, связанными с беременностью; все женщины к концу года лечения имели нормальную геометрию ЛЖ. Прием метилдопы привел к меньшему, чем в 1-й группе, уменьшению числа пациенток с эксцентрической ГЛЖ, к меньшей частоте нормальной геометрии ЛЖ через год лечения и к развитию концентрической ГЛЖ (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Геометрия левого желудочка у женщин субисследования 1 с артериальной гипертонией после родов

Тип геометрии ЛЖ, % (n)	1-я группа (индапамид), n=32		2-я группа (метилдопа), n=32		Межгрупповая p	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
Нормальная геометрия	18,8 (6)	100*** (32)	15,6 (5)	53,1** (17)	>0,05	<0,01
Физиологическая гипертрофия	15,6 (5)	0*	18,8 (6)	0*	>0,05	нд
Эксцентрическое ремоделирование	25,0 (8)	0**	28,1 (9)	0**	>0,05	нд
Эксцентрическая гипертрофия	37,5 (12)	0**	37,5 (12)	15,6* (5)	>0,05	<0,05
Концентрическое ремоделирование	3,1 (1)	0	0	0	>0,05	нд
Концентрическая гипертрофия	0	0	0	31,3** (10)	>0,05	<0,01
Смешанная гипертрофия	0	0	0	0	нд	нд

Примечание: * – при сравнении с исходными данными $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; нд – недоступно для сравнения

Общий сердечно-сосудистый риск в 1-й группе женщин снизился за год наблюдения с $2,67 \pm 0,11$ до $2,13 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), во 2-й – остался без динамики ($2,64 \pm 0,12$ и $2,76 \pm 0,08$; $p > 0,05$).

Показатели АД у женщин с АГ после родов в субисследовании 1 при первичном мониторинговании характеризовались значительным повышением уровней САД, ДАД, пульсового и среднего АД, тахикардией, ростом «двойного произведения», высокой вариабельностью АД и продолжительностью систоло-диастолической АГ, низким двухфазным перепадом АД «день–ночь», а также повышенной величиной утреннего подъема САД и ДАД – косвенными признаками избыточной нейрогуморальной активации (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Динамика показателей СМАД у женщин субисследования 1 с АГ после родов

Показатель	1-я группа (индапамид), n=32		2-я группа (метилдопа), n=32		Межгрупповая p	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
САД _{24 ч} , мм рт.ст.	150,1±3,1	122,3±1,5***	149,5±3,2	122,4±1,8***	> 0,05	> 0,05
ДАД _{24 ч} , мм рт.ст.	95,6±1,8	72,8±1,2**	96,3±1,9	74,5±1,5**	> 0,05	> 0,05
ПАД _{24 ч} , мм рт.ст.	54,5±1,2	49,5±1,0**	53,2±1,3	47,9±1,2	> 0,05	< 0,05
АД _{ср. 24 ч} , мм рт.ст.	108,7±2,2	86,4±1,5**	107,8±2,3	87,8±1,9*	> 0,05	> 0,05
ЧСС _{24 ч} , уд./мин.	87,5±2,1	76,3±1,8	88,2±2,2	74,2±1,7*	> 0,05	> 0,05
ДП _{24 ч}	130,2±2,2	92,8±1,3***	130,9±2,4	90,5±1,2***	> 0,05	> 0,05
Вариаб. САД _{24ч}	18,6±1,2	9,8±0,9*	18,5±1,3	13,2±1,1	> 0,05	< 0,05
Вариаб. ДАД _{24ч}	17,8±1,1	9,3±0,7*	17,2±1,2	12,1±0,9	> 0,05	< 0,05
ИВ САД _{24 ч} , %	76,3±1,3	9,2±0,6***	75,3±1,5	20,8±1,3***	> 0,05	< 0,001
ИВ ДАД _{24 ч} , %	82,1±1,2	8,3±0,4**	82,5±1,3	17,8±1,0***	> 0,05	< 0,01
САД _{день} , мм рт.ст.	155,1±3,5	124,1±2,0***	153,5±3,5	126,2±2,1***	> 0,05	> 0,05
ДАД _{день} , мм рт.ст.	96,7±2,7	75,3±1,9**	95,2±2,8	76,2±1,8***	> 0,05	> 0,05
ПАД _{день} , мм рт.ст.	58,2±1,8	48,7±1,4*	58,2±1,7	50,3±1,5	> 0,05	> 0,05
АД _{ср. день} , мм рт.ст.	109,3±3,2	87,6±1,1**	108,3±3,1	92,7±1,2*	> 0,05	> 0,05
ЧСС _{день} , уд./мин.	90,5±2,8	78,3±2,1	91,3±2,4	75,1±1,4*	> 0,05	> 0,05
ДП _{день}	140,2±3,2	97,2±2,4***	140,2±3,5	94,8±2,2***	> 0,05	> 0,05
Вариаб. САД _{день}	19,8±1,5	8,7±0,5**	19,5±1,3	12,8±1,2*	> 0,05	< 0,05
Вариаб. ДАД _{день}	18,2±1,2	8,2±0,4**	18,3±1,1	13,2±1,3*	> 0,05	< 0,05
ИВ САД _{день} , %	87,3±2,2	7,8±0,6***	88,2±2,3	21,8±1,5***	> 0,05	< 0,001
ИВ ДАД _{день} , %	83,5±2,0	7,5±0,5***	82,2±2,1	20,1±1,5***	> 0,05	< 0,01
САД _{ночь} , мм рт.ст.	128,3±2,2	109,2±1,5**	129,2±2,1	113,2±1,8**	> 0,05	> 0,05
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	78,7±1,7	65,2±1,3**	79,2±1,5	68,3±1,5**	> 0,05	> 0,05
ПАД _{ночь} , мм рт.ст.	49,8±1,3	44,1±1,2	50,3±1,5	44,8±1,2	> 0,05	> 0,05
АД _{ср. ночь} , мм рт.ст.	95,3±2,1	74,2±1,5**	94,8±2,1	80,2±1,5*	> 0,05	> 0,05
ЧСС _{ночь} , уд./мин.	74,3±1,5	61,8±1,3*	75,1±1,7	54,8±1,3***	> 0,05	< 0,05
ДП _{ночь}	95,6±2,1	67,4±1,5***	97,2±2,1	62,1±1,5***	> 0,05	> 0,05
Вариаб. САД _{ночь}	15,9±1,3	8,1±0,5**	15,8±1,4	10,5±0,8*	> 0,05	> 0,05
Вариаб. ДАД _{ночь}	14,8±1,2	7,6±0,4**	14,5±1,3	10,5±0,6*	> 0,05	< 0,05
ИВ САД _{ночь} , %	82,4±2,1	5,3±0,4***	83,5±2,2	15,1±1,5***	> 0,05	< 0,01
ИВ ДАД _{ночь} , %	86,4±2,2	5,1±0,3***	86,8±2,2	14,8±1,3***	> 0,05	< 0,01
СУП САД	14,8±1,5	8,5±0,3**	14,6±1,3	10,2±0,4*	> 0,05	< 0,05
СУП ДАД	13,2±1,2	8,2±0,3**	13,5±1,3	8,5±0,3**	> 0,05	> 0,05
СИ САД, %	5,9±2,0	15,6±1,2**	5,9±2,1	15,3±1,3*	> 0,05	> 0,05
СИ ДАД, %	6,7±2,8	15,8±1,3*	6,6±2,4	14,8±1,2*	> 0,05	> 0,05
Дипперы, %	9,4	100***	12,5	62,5**	> 0,05	< 0,05
Нон-дипперы, %	62,5	0**	56,2	28,1*	> 0,05	< 0,05
Овер-дипперы, %	0	0	0	0	> 0,05	> 0,05
Найт-пикеры, %	28,1	0*	31,3	9,4	> 0,05	> 0,05

Примечание: ПАД – пульсовое АД (мм рт.ст.), вариаб. – вариабельность АД (мм рт.ст.), СУП – скорость утреннего подъема АД (мм рт.ст.); * – при сравнении с исходными данными $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

В динамике в обеих группах через год лечения произошло существенное снижение суточного, дневного и ночного САД и ДАД, ДП, ИВ (табл. 3.3). Однако в 1-й группе снизилось пульсовое АД, а во 2-й – нет, и при приеме индапамида *SR* значительно снизились вариабельность АД и АД_{ср.}, и повысился СИ, чем – метилдопы. В группе метилдопы произошло существенно урежение ЧСС.

При сравнении показателей суточного профиля АД у женщин, получавших в течение года в качестве антигипертензивной терапии ретардный индапамид, с группой больных, принимавших метилдопу, было обнаружено, что у первых имели место значительно более низкие средние значения пульсового АД, вариабельности АД, скорости утреннего подъема САД и ДАД, нагрузки гипертензией и более выраженное, чем исходно, снижение ночного уровня АД с более высокими значениями суточного индекса – табл. 3.4. Среди женщин группы метилдопы было существенно меньше, чем в группе индапамида *SR*, дипперов и больше – нон-дипперов – больных с ночным характером АГ (табл. 3.4). Терапия индапамидом-ретард, таким образом, позволила более существенно, нежели применение метилдопы, нормализовать показатели СМАД, а также в целом уменьшить нагрузку гипертензией у женщин с ГБ после родов.

Отсутствие значимых органопротективных эффектов метилдопы, ее невысокая антигипертензивная активность, наличие гепатотоксических и седативных свойств, неспособность обеспечивать позитивные сосудистые и метаболические эффекты должны ограничить прием этого «стандартного» препарата после родов, возможно, в пользу других разрешенных в период лактации лекарственных средств или при прекращении грудного вскармливания – в пользу индапамида *SR*. В условиях необходимости создания высокоэффективной системы преемственности ведения женщин с анамнезом АГ во время беременности между службами родовспоможения, терапевтической (участковой) и кардиологической, ретардный индапамид, таким образом, может стать препаратом выбора в антигипертензивной терапии после родов.

Приводим *клиническое наблюдение*.

Пациентка Ш., 31 год. Обратилась в поликлинику с жалобами на повышение АД до 150/90 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью, головокружением. АД нормальное 120/80 мм рт.ст. Болей в сердце, аритмий, потери сознания нет. Отмечает периодически пастозность голеней. Роды вторым ребенком двумя месяцами ранее. Грудное кормление было прекращено в связи с перенесенным маститом, потребовавшим хирургического вмешательства. Анамнез АГ составляет около 3 лет. Постоянной терапии до беременности не было. На фоне беременности эпизодически принимала метилдопу 250 мг 1–2 раза в день. Протеинурии, изменения показателей креатинина, мочевины при беременности не отмечалось. Родоразрешение естественным путем, в сроке 39 недель здоровым ребенком. После родов отмечается постоянное повышение АД до 130/80–140/90 мм рт.ст., с максимальным значением 150/90 мм рт.ст.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Рост 159 см, вес 72 кг. ИМТ 28,8 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в норме. Тоны ритмичные, I тон громче II. ЧСС 69 в мин. АД 145/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом сотрясения отрицательный.

Полный анализ крови и мочи в норме. ХС 4,6 ммоль/л, ХС ЛНП 2,1 ммоль/л, ХС ЛВП 1,4 ммоль/л, ТГ 1,5 ммоль/л. АСТ 29 ЕД/л, АЛТ 34 ЕД/л, креатинин 56 мкмоль/л, мочевина 5,1 ммоль/л, билирубин 12 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 235 ЕД/л. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 69 в мин. ЭхоКГ на момент осмотра: ЛП 34x42 мм, КДО 128 мл, КДР 54 мм. ФВ 79% (заключение: ЭхоКГ без особенностей). СМАД: средне-дневное АД 138/88 мм рт.ст., средне-ночное АД 124/78 мм рт.ст., АД максимальное 173/99 мм рт.ст. УЗИ почек: признаки пиелокаликоектазии. УЗИ внутренних органов в пределах нормы. Показатель оксидативного стресса составил 170 имп/с (превышал нормальные показатели в 1,5 раза). ЭЗВД 13%.

В связи с отсутствием грудного кормления и сохранением пастозности в качестве гипотензивной терапии был предложен индапамид-ретард 1,5 мг утро.

Контрольный осмотр через 6 месяцев показал отсутствие динамики в ЭКГ, в анализах крови и мочи. По домашнему самоконтролю АД на уровне 130/80 мм рт.ст., переносимость препарата и общее самочувствие пациентки хорошее. При объективном осмотре в динамике снижение веса до 61 кг, отсутствие отеков. Показатели СМАД – средне-дневное АД 129/75 мм рт.ст., средне-ночное 112/65 мм рт.ст., АД макс 143/80 мм рт.ст. ЭхоКГ: ЛП 32x41 мм, КДО ЛЖ 104 мл, КДР ЛЖ 45 мм, ФВ 74%. ОС 162 имп/с. ЭЗВД 9%. Рекомендовано продолжить терапию. При дальнейшем контрольном осмотре через 6 месяцев динамика домашнего АД на уровне 120/70 мм рт.ст., ИМТ пациентки составил 24,6 кг/м². Показатели анализов и ЭхоКГ – без динамики. СМАД: средне-дневное АД 122/68 мм рт.ст., средне-ночное 111/62 мм рт.ст., АД максимальное 135/91 мм рт.ст. Вариабельность АД 12%.

В субисследовании 2 изучили эффективность и безопасность комбинированного применения *индапамида SR* и *урсодезоксихолевой кислоты* в сравнении с метилдопой у женщин с атерогенной дислипидемией и АГ после родов (38 пациенток с ГБ 1, 2 степени, II стадии, 24 – на фоне ГБ 1, 2 степени, II стадии перенесли умеренно выраженную преэклампсию).

Урсодезоксихолевая кислота и индапамид *SR* продемонстрировали хороший профиль безопасности: побочных эффектов терапии со стороны матери отмечено не было. В группе метилдопы, где женщины кормили грудью, негативного влияния лекарства на здоровье ребенка не было, однако две матери (6,5%) имели послеродовую депрессию.

В ходе соответствующего наблюдения АД_{кл.} существенно не различалось в основной и группе сравнения ($p > 0,05$) – табл. 3.5. Лечение урсодезоксихолевой кислотой достоверно улучшило исходный атерогенный липидный профиль: уровень общего ХС снизился на $20,4 \pm 3,8\%$ ($p = 0,0022$), ХС ЛНП – на $20,6 \pm 3,5\%$ ($p = 0,002$), уровень ХС ЛВП повысился на $51,0 \pm 13,5\%$ ($p = 0,00024$), отношение Апо-В/Апо-А1 снизилось на $20,0 \pm 2,9\%$ ($p = 0,0024$). Конечные изменения липидов/апобелков в основной группе были значительнее, чем в группе сравнения. В группе метилдопы существенных липидных/апобелковых изменений отмечено

не было, что оставляет этих женщин не защищенными от проатерогенного действия измененных в результате влияния беременности, преэклампсии, гипертонии липидов и апопротеинов.

Таблица 3.5. Динамика показателей факторов риска и поражения органов у женщин субисследования 2 с АГ и дислипидемией после родов

Показатель	1-я группа (индапамид +УДХК), n=31		2-я группа (метилдопа), n=31		Межгрупповая p	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
АД _{кл.} , мм рт.ст.	155,3±5,1/ 100,5±3,0	123,2±3,2*/ 75,1±2,2**	154,5±4,8/ 99,4±3,2	125,3±3,1*/ 76,4±2,3*	>0,05	>0,05
Масса тела, кг	75,8±5,3	65,3±2,8*	76,5±5,5	73,2±3,1	>0,05	0,042
ХС, ммоль/л	7,32±0,35	5,83±0,12**	7,29±0,32	6,85±0,18	>0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	3,15±0,12	3,08±0,09	3,18±0,11	3,12±0,08	>0,05	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,42±0,18	3,51±0,09**	4,38±0,19	4,10±0,12	>0,05	<0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	0,98±0,03	1,48±0,08***	1,02±0,05	1,15±0,08	>0,05	<0,05
Апо-В / Апо-АІ	1,35±0,15	1,08±0,11**	1,32±0,12	1,28±0,10	>0,05	<0,05
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,35±0,38	5,20±0,21	5,32±0,35	5,18±0,22	>0,05	>0,05
АСТ, МЕ/л	28,9±4,4	13,8±1,1*	27,8±4,8	20,2±3,5	>0,05	>0,05
АЛТ, МЕ/л	35,1±5,0	12,9±1,0**	32,9±5,1	26,5±3,2	>0,05	<0,05
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,95±0,30	3,80±0,24	3,92±0,32	3,98±0,22	>0,05	>0,05
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	141,5±3,2	130,5±2,0	138,7±2,8	139,2±2,9	>0,05	>0,05
Альбуминурия, мг/24 ч	183,5 [162; 203]	51,3*** [30,5; 68,3]	176,3 [158; 198]	86,4** [62,7; 110]	>0,05	0,032
ИММЛЖ, г/м ²	110,8±6,9	87,8±3,5*	109,5±6,8	98,7±4,1	>0,05	0,048
ЭЗВД, %	8,6±1,1	17,5±1,5**	8,7±1,2	12,1±1,7	>0,05	0,029
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² (ППТ)	83,8 [62; 94]	95,6 [78,2; 105]	82,4 [61,3; 95]	89,2 [70,3; 98,2]	>0,05	>0,05

Примечание: * – при сравнении с исходными данными p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Было отмечено снижение массы тела женщин через год лечения индапамидом *SR* и урсодезоксихолевой кислотой и достоверно большее в сравнении с группой сравнения, так же как значительное уменьшение альбуминурии и ИММЛЖ – табл. 3.5. При применении метилдопы ИММЛЖ существенно не снизился.

Перенесенная преэклампсия сопровождалась ВЭД у 26 (83,9%) и 25 (80,6%) женщин 1-й и 2-й групп, соответственно ($p>0,05$). Применение индапамида *SR* и урсодезоксихолевой кислоты в основной группе наблюдения существенно улучшило вазомоторную эндотелиальную функцию: динамика ЭЗВД $8,9\pm 1,5\%$ ($p<0,01$) vs. $3,4\pm 0,8\%$ ($p>0,05$) при применении метилдопы ($p_{1-2}=0,029$).

Достоверных изменений уровня глюкозы и СКФ в обеих группах найдено не было. В группе женщин, принимавших урсодезоксихолевую кислоту и индапамид *SR*, произошло значимое снижение уровня печеночных трансаминаз, и была отмечена тенденция к снижению уровня сывороточного натрия (табл. 3.5).

Женщины, перенесшие преэклампсию, отметили быстрое исчезновение имевшихся после родов тошноты ($n=12$), отрыжки желчью ($n=7$), горечи во рту ($n=8$), тяжести в правом подреберье ($n=12$) при приеме урсодезоксихолевой кислоты. В группе метилдопы женщины некоторое время продолжали испытывать подобные диспепсические проявления. Уровни АСТ, АЛТ у них не претерпели существенной динамики (табл. 3.5).

Кроме того, урсодезоксихолевая кислота и индапамид *SR* вели к высокой приверженности к лечению.

Результаты исследования демонстрируют большую возможность индапамида *SR* и урсодезоксихолевой кислоты в контроле основных факторов сердечно-сосудистого риска – АГ и дислипидемии – у женщин после родов с ГБ 1, 2 степени, II стадии, в том числе у реконвалесцентов преэклампсии.

Клиническое наблюдение

Пациентка 3., 37 лет. Обратилась через месяц после родоразрешения. Роды вторые. Жалобы на повышение АД до 165/110 мм рт.ст., сопровождается головной болью, головокружением. Нормальное АД для женщины 130/80 мм

рт.ст. Болей в сердце, аритмий, потери сознания нет. Периодически – отечность голеней. Из других жалоб отмечает выраженную тошноту, вздутие живота после приема любой пищи.

Длительность повышения АД более 10 лет. На фоне беременности повышение АД с ранних сроков. Постоянно принимала Допегит® в дозе 250 мг 4 раза в день с коррекцией АД до 135/90 мм рт.ст. С 36 недель беременности отмечалась протеинурия до 42 мг в разовой порции и до 470 мг в суточной моче. Родоразрешение в срок, кесарево сечение в связи с наличием рубца на матке. Ребенок здоровый. Грудное кормление отсутствует в связи с уменьшением количества молока после выписки из роддома и нежеланием матери восстанавливать грудное кормление. Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 169 см, вес 94 кг, ИМТ 32,4 кг/м². Ожирение 1 ст. Кожные покровы физиологической окраски. Пастозность голеней до нижней трети. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, I тон громче II тона. АД 158/105 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в области послеоперационного рубца. Симптом сотрясения отрицательный.

В анализе крови: ХС 6,4 ммоль/л, ТГ 3,1 ммоль/л, ХС ЛНП 4,3 ммоль/л, ХС ЛВП 1,6 ммоль/л, АСТ 44 ед/л, АЛТ 37 ед/л, креатинин 82 мкмоль/л, мочевины 4,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза 388 ед/л, билирубин 20 мкмоль/л. ПАК в норме. ПАМ: лейкоциты 0–2, эритроциты 0–1, белок 10 мг. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 76 в мин. УЗИ внутренних органов: расширение ЧЛС обеих почек, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, эхо-взвесь в желчном пузыре.

ЭхоКГ: ЛП 38x44 мм, КДО ЛЖ 132 мл, КДР ЛЖ 55 мм, ЗС ЛЖ 10 мм, МЖП 10 мм. ФВ ЛЖ 80%. Заключение: в пределах нормы. СМАД: средне-дневное АД 146/102 мм рт.ст., средне-ночное 133/82 мм рт.ст. АД максимальное 179/117 мм рт.ст. Вариабельность АД 17%. ЭЗВД 14%. ОС 170 имп/с.

С пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения охранительного режима, ходьбы до 7 км в день, снижения объема потребляемой пищи, ограничения приема соли, животных жиров. Для лечения предложены препараты Арифон® ретард 1,5 мг утро, Урососан® 250 мг 2 раза в день.

Через 6 месяцев при повторном обращении отмечает отсутствие жалоб, по самостоятельному контролю АД на уровне 120/80 мм рт.ст. СМАД: среднесуточное АД 128/84 мм рт.ст., средне-ночное АД 115/68 мм рт.ст., АД максимальное 142/96 мм рт.ст. ПАК, ПАМ – б/о. БАК: ХС 5,2 ммоль/л, ТГ 2,1 ммоль/л, ХС ЛНП 2,8 ммоль/л, ХС ЛВП 1,4 ммоль/л, АСТ 35 ЕД/л, АЛТ 32 ЕД/л, креатинин 78 мкмоль/л, мочевины 5,6 ммоль/л. ЭхоКГ: ЛП 34x39 мм, КДО ЛЖ 114 мл, КДР ЛЖ 50 мм, ФВ ЛЖ 68%. Заключение: без особенностей. УЗИ почек: без особенностей. Рекомендован дальнейший прием Арифона® ретард, Урсосана®. Через год после родов отмечается сохранение стабильных показателей АД, СМАД, ЭхоКГ.

Глава 4. ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОСЛЕ РОДОВ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Субисследование 3 было сравнительным проспективным контролируемым, в него вошли 54 женщины с АГ после родов 2 степени ($n=29$; 53,7%), 3 степени ($n=25$; 46,3%) и поражением почек [А3 – высокая альбуминурия (30–299 мг/л) у 48 больных (88,9%), А4 – протеинурия – у 6 (11,1%), умеренное снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73 м² (ППТ)) у 32 (59,3%), умеренно-средняя СКФ (45–59 мл/мин/1,73 м² (ППТ)) у 3 (5,6%)]. У всех женщин при беременности установлена ГБ (после родов ГБ II стадии у 35 (64,8%), III стадии – у 19 (35,2%)). После родов 1 пациентка (1,9%) перенесла ишемический инсульт, 12 (22,2%) – страдали дисциркуляторной энцефалопатией, 15 (27,8%) – имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I стадии. Все женщины перенесли рановозникшую (до 34 недель беременности) умеренно выраженную ($n=36$; 66,7%) или тяжелую преэклампсию ($n=18$; 33,3%). Преждевременные роды были у 28 (51,9%) пациенток, маловесные дети родились в 45 (83,3%) случаях. Все дети живы, у 23 новорожденных (42,6%) имелись признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии, у 15 (27,8%) – внутриутробного инфицирования.

Кормящие грудью женщины 2-й группы сравнения ($n=21$) принимали в качестве антигипертензивного препарата метилдопу. При отсутствии грудного вскармливания женщины 1-й группы ($n=33$) получали иАПФ периндоприл ($n=19$), рамиприл ($n=5$) или фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом ($n=9$). В зависимости от клинической ситуации препараты у 8 больных менялись один на другой, в частности, монотерапия иАПФ при недостаточном контроле АД была заменена на фиксированную комбинацию либо комбинированный препарат при чрезмерном снижении АД менялся на монопрепарат иАПФ.

Анализ *исходных показателей* свидетельствовал о наличии у этих женщин высокого и очень высокого общего сердечно-сосудистого риска (табл. 4.1). У женщин на протяжении года наблюдения сохранялась атерогенная дислипидемия,

что, скорее всего, требовало уже раннего назначения статинов для первичной профилактики АССЗ, при условии полной гарантии эффективной контрацепции.

Таблица 4.1. Динамика кардиоренальных показателей у женщин субисследования 3

Показатель	1-я группа (иАПФ ±индапамид), n=33		2-я группа (метилдопа), n=21		Межгрупповая p	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
АД, мм рт.ст.	168,3±5,8/ 105,3±3,5	123,2±2,4*** / 78,5±1,5**	164,8±5,8/ 102,8±3,5	136,2±4,8* / 86,2±3,2*	>0,05	>0,05
Масса тела, кг	77,2±5,3	68,2±3,5	75,2±5,4	74,8±3,8	>0,05	>0,05
ХС, ммоль/л	7,58±0,23	6,65±0,18*	7,38±0,20	6,75±0,19	>0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	3,22±0,12	2,58±0,09*	3,18±0,13	2,93±0,10	>0,05	<0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,63±0,19	4,22±0,15	4,45±0,15	4,15±0,14	>0,05	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,01±0,05	1,08±0,06	1,05±0,05	1,09±0,06	>0,05	>0,05
Апо-В / Апо-АІ	1,42±0,09	1,33±0,05	1,40±0,09	1,29±0,08	>0,05	>0,05
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,64±0,27	4,82±0,24	5,53±0,27	5,18±0,21	>0,05	>0,05
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,96±0,32	4,01±0,35	3,95±0,32	3,94±0,24	>0,05	>0,05
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	141,5±3,5	135,3±2,8	143,5±3,2	138,3±2,7	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	113,5±6,4	82,3±4,5**	110,5±6,7	93,8±4,8*	>0,05	<0,05
ФВ ЛЖ, %	64,2 [58,1; 70,2]	72,4** [65,4; 76,2]	64,5 [57,8; 69]	66,4 [58,5; 70,1]	>0,05	<0,05
dПА, мм	4,35±0,12	3,56±0,09**	4,35±0,13	4,18±0,12	>0,05	<0,01
V, см/сек	63,5 [58,2; 66,3]	68,9* [62,3; 72,5]	63,8 [58,7; 67]	65,8 [59,3; 68,3]	>0,05	>0,05
ЭЗВД, %	6,8±1,0	16,8±2,4***	6,8±0,9	10,2±1,1*	>0,05	<0,05
ТИМ, мм	0,98±0,04	0,65±0,03**	0,95±0,02	0,78±0,05*	>0,05	<0,01
Альбуминурия, мг/24 ч	228,5 [130,5; 353]	21,3*** [0; 42,3]	235,2 [128; 362]	201,5 [98,3; 302]	>0,05	<0,01
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (ППТ)	76,2 [58,4; 82,3]	95,6** [70,8; 105]	75,8 [56,8; 83]	82,4 [63,5; 92,1]	>0,05	<0,05
ХСН, n (%)	10 (30,3)	1 (3,03)*	5 (23,8)	12 (57,1)*	>0,05	<0,01

Примечание: * – при сравнении с исходными данными $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Женщины 1-й группы были предупреждены о необходимости эффективной контрацепции при приеме *иАПФ*. Двадцать женщин всего субисследования 3 (37,0%) планировали следующую беременность, поэтому в 1-й группе через год лечения различными *иАПФ* в монотерапии или в комбинации с индапамидом (нежелательными или неразрешенными препаратами при кормлении ребенка грудью и запрещенными при гестации) рассматривалась возможность их отмены и подготовки к следующей беременности.

В группе женщин, принимавших *метилдопу*, был отмечен недостаточный контроль АД_{кл.}, произошло уменьшение ИММЛЖ на $15,1 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$), толщины интимы-медии на $17,9 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), небольшое увеличение ЭЗВД на $3,4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). Была отмечена тенденция к уменьшению альбуминурии на $17,7 [10,3; 28,7]\%$ ($p > 0,05$) и к росту рСКФ на $7,2 [2,1; 15,6]\%$ ($p > 0,05$), и зафиксировано статистически достоверное увеличение числа больных ХСН на $33,3 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$) – табл. 4.1. Высокая альбуминурия (30–299 мг/л, или микроальбуминурия) сохранилась у каждой пациентки 2-й группы сравнения (100%). С учетом рСКФ, ХБП С1 стадии была сформирована к концу года наблюдения у 13 (61,9%) женщин, С2 стадии – у 8 (38,1%). Таким образом, «традиционный послеродовой» α_2 -адреномиметик оказался заведомо малоэффективным у женщин с АГ 2, 3 степени и органическими поражениями и установленными болезнями сердца, сосудов и почек.

К концу года проводимого лечения с помощью *иАПФ*, наоборот, помимо эффективного контроля АД, статистически значимо снизились показатели общего ХС на $12,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), ТГ на $19,9 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$ (скорее, за счет возможности некормящими женщинами соблюдать диету), альбумин-/протеинурии на $90 [69; 150]\%$ ($p < 0,001$), диаметра плечевой артерии на $18,2 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$), скорости кровотока в ней на $8,5 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), частоты ХСН на $27,3 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$); повысились ФВ ЛЖ на $8,2 [3,2; 18,3]\%$ ($p < 0,01$) и рСКФ на $20,8 [8,7; 29,3]\%$ ($p < 0,01$). ИММЛЖ уменьшился на $27,5 [12,3; 38,3]\%$ ($p < 0,01$), а ЭЗВД выросла на $10 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$) значительно в группе принимавших *иАПФ*, чем в группе

метилдопы (табл. 4.1). ХБП С1 стадии была диагностирована через год лечения у 7 (21,2%) женщин ($p_{1-2}<0,01$), ХБП С2 стадии – ни у одной ($p_{1-2}<0,01$).

Перенесенная преэклампсия, вызвавшая послеродовую альбумин-/протеинурию и снижение рСКФ, таким образом, является показанием для назначения женщинам иАПФ. Монотерапия иАПФ или их комбинация с индапамидом позволяют уже в течение года после родов значительно снизить экскрецию белка с мочой и восстановить фильтрационную функцию почек. Прием метилдопы, к сожалению, не способствует нормализации этих почечных функций у кормящих матерей. Преэклампсия может сделать поврежденные почки значимым и длительным фактором риска не только начала, но сохранения и прогрессирования АГ у женщин после родов и формирования ХБП. Поскольку часто встает вопрос о повторной беременности, нефропротекторная стратегия лечения АГ после родов с помощью иАПФ является началом следующей адекватной прегравидарной подготовки. Таким образом, выраженность поражения почек у женщин, перенесших преэклампсию, должна служить основанием для решения вопроса о необходимости прекращения грудного кормления в пользу адекватного лечения с целью ускорения восстановления почечных функций.

К концу года применения иАПФ у женщин 2-й группы наблюдалось значительное уменьшение встречаемости ХСН: с 30,3% до 3,03% ($p<0,05$), тогда как прием метилдопы привел к увеличению числа женщин с ХСН с 23,8% до 57,1% ($p<0,05$) – табл. 4.1.

Нами была проведена оценка влияния АГ у женщин субисследования 3 на процессы *кардиоваскулярного ремоделирования* (табл. 4.2). Исходно после родов преимущественно констатировано симметричное утолщение стенок ЛЖ без его дилатации (концентрическая геометрия) и смешанная ГЛЖ (дилатация ЛЖ с его гипертрофией и утолщением стенок). Увеличение ИММЛЖ сопровождалось снижением сократительной способности миокарда ЛЖ, нарастанием тяжести ДД, что свидетельствовало о дизадаптивном характере ГЛЖ.

Таблица 4.2. Характеристика кардиоваскулярного ремоделирования у женщин субисследования 3 (% обследованных)

Критерий		1-я группа (иАПФ ±индапамид), n=35			2-я группа (метилдопа), n=21			Межгрупповая p		
		После родов	Через 6 мес.	Через 12 мес.	После родов	Через 6 мес.	Через 12 мес.	После родов	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Тип геометрии ЛЖ	НГ	0	15,2*	78,8***	0	9,5	19,1*	>0,05	>0,05	<0,01
	ФГ	0	18,2*	0	0	19,1*	0	>0,05	>0,05	>0,05
	ЭР	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
	ЭГ	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
	КР	27,3	12,1*	0**	23,8	14,3	9,5	>0,05	>0,05	>0,05
	КГ	51,5	42,4	21,2**	52,4	47,6	71,4*	>0,05	>0,05	<0,01
	СГ	21,2	12,1	0**	23,8	9,5	0*	>0,05	>0,05	>0,05
Типы ДД	I	24,2	57,6**	33,3	23,8	47,6*	74,3**	>0,05	>0,05	<0,01
	II	57,6	42,4	21,2**	57,1	52,4	25,7*	>0,05	>0,05	>0,05
	III	18,2	0*	0*	19,1	0*	0*	>0,05	>0,05	>0,05
ВЭД		100	36,4**	12,1***	100	76,2	52,4*	>0,05	<0,01	<0,01
ТИМ >0,9 мм		93,9	30,3**	0***	90,5	52,4*	9,5**	>0,05	<0,05	>0,05

Примечание: Н – нормальная геометрия, ФГ – физиологическая гипертрофия, ЭР – эксцентрическое ремоделирование, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия, КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, СГ – смешанная гипертрофия; * – при сравнении с исходными данными $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

В группе кормящих женщин с ГБ II, III стадии, принимавших метилдопу, не произошло достоверного снижения числа женщин с концентрическим ремоделированием ЛЖ ни через 6, ни через 12 месяцев терапии, произошло увеличение частоты концентрической ГЛЖ, скорее, благодаря уменьшению доли смешанной ГЛЖ (табл. 4.2). Нормальную геометрию ЛЖ к концу года лечения приобрели 19,1% женщин ($p < 0,05$). Отсутствие уменьшения концентрического типа геометрии ЛЖ и исчезновения ГЛЖ при приеме метилдопы было связано не только с недостаточным контролем АД (25,7% женщин имели АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), но и с отсутствием у центрального α_2 -адреномиметика метилдопы существенной способности вызывать обратное развитие ГЛЖ.

Нарушения диастолической функции наблюдались у всех 100% женщин в течение года приема метилдопы: III рестриктивный тип ДД уже не встречалась через 6 месяцев лечения, через 12 месяцев уменьшилась частота II типа ДД, но за счет увеличения встречаемости I стадии ДД (табл. 4.2). Отсутствие позитивного влияния метилдопы на ДД и сохранение ГЛЖ при ее приеме кормящими женщинами с ГБ 2, 3 степени, II, III стадии, по-видимому, и явилось причиной сохранения и прогрессирования ХСН у этих женщин.

Адекватное антигипертензивное лечение женщин после родов с помощью *иАПФ* периндоприла (в монотерапии или в комбинации с индапамидом) или рамиприла способствовало обратному развитию концентрического ремоделирования уже к 6-му месяцу терапии ($p < 0,05$), концентрической и смешанной гипертрофии – к 12 месяцам ($p < 0,01$) и к восстановлению нормальной геометрии ЛЖ у 3/4 женщин ($p < 0,001$) и исчезновению ДД почти у 1/2 женщин к году лечения (табл. 4.2). Регресс ГЛЖ на фоне терапии *иАПФ* с достоверным уменьшением параметров ДД свидетельствует об общности и обратимости этих патологических процессов и является основой для уменьшения частоты встречаемости ХСН у женщин после родов, что наблюдалось в нашем исследовании (табл. 4.1, 4.2). Таким образом, нормализация геометрии сердца с помощью *иАПФ* у женщин с АГ после родов может иметь благоприятные отдаленные последствия. Более медленное обратное ремоделирование сердца у кормящих женщин с АГ 2, 3 степени, перенесших преэклампсию, при лечении метилдопой должно ставить вопрос о прекращении кормления грудью в пользу назначения более эффективных органопротективных препаратов.

Исходный диаметр плечевой артерии (до пробы с реактивной гиперемией), а также V кровотока в ней представлены в табл. 4.1. После беременности, осложненной преэклампсией, у женщин наблюдалась выраженная ВЭД. Применение *иАПФ* сопровождалось четким ростом ЭЗВД (по приросту $dPIA$) у женщин после родов и более значительным, чем при приеме метилдопы, уменьшением частоты ВЭД к 6 и 12 месяцам терапии (табл. 4.2).

Увеличение *толщины интимы-медиа* (ТИМ) $>0,9$ мм, определяемой на задней стенке общей сонной артерии, являющееся вариантом бессимптомного поражения органов при АГ, в субисследовании 3 встречалось более чем у 90% женщин с АГ 2, 3 степени, перенесших преэклампсию (табл. 4.2); в 21 случае обнаружен атеросклероз сосудов. Через год применения иАПФ или фиксированной комбинации иАПФ+индапамид отмечено более значительное уменьшение ТИМ, чем при приеме метилдопы. Доля больных с ТИМ $>0,9$ мм через 0,5 года лечения иАПФ оказалась значительно меньше, чем в группе метилдопы (табл. 4.2).

Приводим *клиническое наблюдение*.

Пациентка К., 31 год, наблюдалась амбулаторно с 14 недель беременности с повышением АД до 170/100 мм рт.ст. Подъемы АД сопровождались головными болями, учащенным сердцебиениями, чувством жара. АД нормальное 120/70 мм рт.ст. Дважды за беременность проводилось стационарное лечение в ЖКО РКДЦ на сроках 17 и 24 недели. С 30 недель беременности отмечались выраженные отеки, прибавка веса до 1,5 кг в неделю, протеинурия до 600 мг/сут. Нестабильность АД на фоне приема Допегита[®] 1500 мг/сут. и Нифекард[®] XL 60 мг/сут., повышение до 160/90 мм рт.ст. С 32 недель пациентка госпитализирована в роддом № 6 для лечения. Установлена преэклампсия легкой степени с 33–34 недель. В связи с сохранением значительной протеинурии и высоких цифр АД проведено экстренное кесарево сечение. Ребенок весом 2000 г, 7–8 баллов по шкале Апгар. В послеродовом периоде женщина переведена на прием Клофелина[®] в связи с сохранением высоких цифр АД. Кормление ребенка грудью не разрешено решением ВК в составе акушера-гинеколога и неонатолога роддома. Затем на дальнейшее наблюдение мать и ребенок переведены в детское отделение РДКБ. На протяжении этого периода у пациентки сохраняются подъемы АД до 170/90 мм рт.ст. на фоне приема Клофелина[®] 0,015 мг 3 раза в день. Через месяц после родоразрешения женщина обратилась в поликлинику. В анализах сохранялась протеинурия, до 80 г в разовой порции, наблюдались изменение мочевого осадка в виде микрогематурии, лейкоцитурии. В БАК имелось

повышение уровней креатинина до 148 мкмоль/л, рСКФ составляла 46 мл/мин/1,73 м². УЗИ почек – расширение ЧЛС. ЭхоКГ: КДР ЛЖ 58 мм, КДО ЛЖ 144 мл, ЗС ЛЖ 11 мм, МЖП 12 мм, ФВ 80%. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 84 в мин. Нарушение реполяризации по ЗС ЛЖ. СМАД: средне-дневное АД 158/94 мм рт.ст., средне-ночное АД 142/96 мм рт.ст., АД максимальное 180/116 мм рт.ст. Вариабельность АД 16%.

Пациентке предложен прием препарата Хартил[®] в дозе 5 мг 2 раза в день. В связи с сохранением протеинурии и изменениями мочевого осадка женщина проконсультирована нефрологом РКБ №1, где впервые поставлен диагноз гломерулонефрит. Рекомендованный препарат Хартил[®] был оставлен в качестве базовой антигипертензивной терапией. К лечению были добавлены препараты Курантил[®] в дозе 100 мг/сут, Канефрон[®] 2 капс. 3 раза в день на месячный прием.

Повторный осмотр пациентки через 3 месяца показал стабилизацию АД по домашнему измерению на уровне 140/90 мм рт.ст. Проведен контроль полного анализа мочи – уменьшение протеинурии до 32 мг в разовой порции, а также наблюдалось снижение уровня креатинина до 124 мкмоль/л. Лечение препаратами Хартил[®] и Курантил[®] продолжено. Через 6 месяцев после рекомендованной терапии самочувствие пациентки значительно улучшилось, проведены контрольные обследования. По ЭхоКГ отмечено уменьшение КДР ЛЖ до 51 мм, КДО ЛЖ 123 мл, ЗС ЛЖ 10 мм, МЖП 10 мм, ФВ 72%. В полном анализе мочи сохранялась микрогематурии, протеинурия 14 мг в разовой порции. Уровень креатинина составил 116 мкмоль/л. По СМАД средне-дневное АД 136/89 мм рт.ст., средне-ночное АД 123/84 мм рт.ст., АД максимальное 165/102 мм рт.ст. Вариабельность – 13%. Пациентка принимала препарат Хартил[®] регулярно, он был оставлен на дальнейший прием.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

До недавнего времени считалось, что АГ беременности (в том числе преэклампсия) не имеет какого-либо долгосрочного влияния на состояние кардиоваскулярной системы матери, а неблагоприятный ближайший прогноз связан лишь с тяжелой степенью заболевания [160, 232]. Однако исследования 1990-х годов многократно подтвердили роль АГ гестационного периода как фактора риска развития АССЗ в последующем [268, 9, 99, 316, 347, 193, 239, 286]. С одной стороны, вероятным механизмом этих взаимоотношений является то, что гипертензивные нарушения беременности (в частности, преэклампсия) и АССЗ имеют несколько общих факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, болезни почек, курение) [317, 342, 137, 341], с другой – АГ во время беременности может индуцировать длительные метаболические и сосудистые нарушения, которые способны повысить общий риск АССЗ на следующих этапах жизни [9, 39, 154, 345, 253]. При этом, как установили *N.M. Breetveld* и соавт. (2015), 10–30 летний риск АССЗ повышен только у тех женщин, кто после преэклампсии имеет АГ [142].

Преэклампсия – связанный с беременностью эндотелиоз, запускающий у женщин раннее развитие атеросклероза и атеросклеротические заболеваний и мультиоргannую дисфункцию, персистирующие после родов [317, 324, 290, 291, 84]. С другой стороны, материнская дислипидемия может быть маркером будущего развития преэклампсии [65, 322]. Механизмом раннего развития АССЗ после родов у женщин, перенесших преэклампсию, могут быть проатерогенные липидные и апобелковые изменения и нарушение вазомоторной функции эндотелия, выявленные в нашем исследовании. Женщины, у которых развивается гестационная гипертензия или преэклампсия, имеют в последующем повышенный риск АГ, ишемической болезни сердца, инсульта, фибрилляции предсердий, сахарного диабета [249, 349, 358, 193, 248, 350, 351, 304]. Так произошло изменение парадигмы преэклампсии: от болезни теорий – преэкламптического синдрома и болезни, ограниченной беременностью до – болезни с отдаленными

последствиями [180, 270]. Прегравидарными факторами риска развития гипертензивных расстройств являются старший возраст матери, повышенное АД, дислипидемия, ожирение, позитивный семейный анамнез, антифосфолипидный синдром и нарушенная толерантность к глюкозе [290, 291]. Таким образом, гипертензивные расстройства во время беременности были признаны важным фактором риска развития АССЗ у женщин [259].

В настоящее время известно, что *ХБП* также имеет общие факторы риска с АССЗ: низкая масса тела при рождении, пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, АГ, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, метаболический синдром, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, курение [254, 172, 60, 210]. Сходство многофакторной этиологии и патогенетических механизмов АССЗ и *ХБП* (дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензиновой системы, оксидативный стресс, системный воспалительный ответ), параллелизм между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также наличие интегральных терапевтических подходов позволили сформировать концепцию *кардиоренального континуума* [303, 59, 93, 36, 41].

В последующем было доказано, что АГ у беременных женщин представляет собой новый кардиоренальный континуум, где ГБ с одной стороны и преэклампсия – с другой – имеют общие факторы риска, начальные стадии – бессимптомное поражение сердца, сосудов, почек, стадии прогрессирования – АССЗ атеросклеротического генеза и *ХБП* и конечные стадии – сердечно-сосудистые осложнения (мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) и почечная недостаточность [22, 206, 245, 321, 130].

Женщинам, перенесшим гипертензивные состояния в гестационном периоде, современные руководства предписывают изменение образа жизни после родов, регулярный контроль АД и оценку метаболических факторов во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского кардиоваскулярного риска в будущем [97, 39, 290, 291]. Однако общепринятых

рекомендаций по медикаментозному лечению АГ и дислипидемий после родов нет. Лишь единичные работы посвящены вопросам послеродового ведения женщин с АГ [15, 16, 7, 19, 27, 102].

Все вышеизложенное и явилось причиной постановки основной цели нашей работы – повышение эффективности лечения женщин с АГ после родов с учетом различных сердечно-сосудистых и почечных факторов. Изучение кардиоренальных факторов у женщин с анамнезом гипертензивных состояний во время беременности, патогенетическое обоснование и анализ клинической эффективности терапии в аспекте динамического наблюдения ранее не проводились.

Стратификация *общего сердечно-сосудистого риска*, проведенная нами по российским рекомендациям 2013 года [28], выявила наличие умеренного, высокого и очень высокого риска у женщин с АГ, сохраняющейся через 6–12 недель после родов. При неосложненной ГБ или перенесенной преэклампсии без анамнеза ГБ отмечался умеренный и высокий послеродовый сердечно-сосудистый риск. Пациентки с ГБ, перенесшие преэклампсию, имели преимущественно высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск после родов за счет высокой частоты бессимптомного поражения органов, вызванного АГ, и встречаемости установленных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Наличие последних, характеризующих III стадию АГ, не было отмечено в исследовании В.С. Чулкова (2016) у беременных женщин с различными клиническими вариантами АГ [115]. Так же, как в нашей работе у женщин с АГ после родов, беременные женщины с ГБ на фоне преэклампсии имели более высокий риск кардиоваскулярных осложнений, чем беременные с ХАГ без преэклампсии [115].

По данным В.С. Чулкова (2016), до беременности *курили* 19,0–25,5% женщин с гипертензивными состояниями при беременности, и 3,2–8,5% – в гестационный период [115]. В нашем исследовании фактор курения отмечен у 9,5–12,2% женщин с АГ после родов. По материалам Руководства ESC по АГ 2018

года, анамнез курения является новым фактором риска, оцениваемым в стратификации риска при АГ [348].

Поскольку статины будут строго противопоказаны, если женщина снова забеременеет [268, 290, 291], нами предпринята попытка лечения дислипидемий у не кормящих женщин с АГ, в т.ч. перенесших во время беременности преэклампсию, урсодезоксихолевой кислотой как альтернативным липидснижающим препаратом [14, 105]. Был отмечен значимый гиполипидемический эффект: уровень общего холестерина снизился в среднем на 20,4%, ХС ЛНП – на 21%, уровень ХС ЛВП повысился в среднем на 51,0%, отношение Апо-В/Апо-А1 снизилось на 20,0%. При применении урсодезоксихолевой кислоты у женщин нормализовались показатели АСТ, АЛТ, а также γ -ГТ [23]. Согласно американским, канадским и австрало-новозеландским руководствам, трансаминиты являются одним из критериев диагностики преэклампсии в отсутствие протеинурии [277]. Как показано в мета-анализе РКИ применения урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни, с ее приемом также была связана достоверная нормализация показателей холестаза (γ -ГТ), но не цитолиза [68].

Нами было отмечено развитие сонливости и ухудшения настроения у 18,5% кормящих грудью женщин с АГ, принимавших *метилдопу*. Согласно европейским Руководствам по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией, метилдопу не следует применять после родов также из-за риска развития у женщин постнатальной депрессии [290, 291]. Метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, при применении которого у беременных изучались отдаленные последствия в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 лет за группой детей ($n=242$), матери которых принимали метилдопу во время беременности, не было выявлено неблагоприятного влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [163]. Однако при применении препарата у женщин встречались нарушения функции печени [163], депрессия, седация и ортостатическая гипотензия [103]. В нашем исследовании кормящие матери не

отметили уменьшения количества грудного молока и отказа младенцев от груди. Известно, что выраженность воздействия метилдопы на организм ребенка при кормлении грудью невелика, и в целом прием препарата в период лактации считается безопасным, тогда как применение диуретиков (фуросемид, гидрохлоротиазид и спиронолактон) может вызывать уменьшение образования молока, а индапамид из-за отсутствия данных противопоказан при кормлении грудью [103, 104, 291].

В группах некармлиющих женщин, принимавших *индапамид SR*, не зарегистрировано существенных изменений углеводного и электролитного профиля плазмы крови женщин, что подтверждает метаболическую нейтральность низких доз тиазидоподобного диуретика [343, 300], хотя в настоящее время доказано, что индапамид и хлорталидон так же, как тиазидные диуретики, могут снижать уровень сывороточного калия и в связи с этим вести к развитию инсулинорезистентности и новым случаям сахарного диабета [332, 357, 348]. Более низкие дозы тиазидоподобных диуретиков (индапамида и хлорталидона) имеют более убедительные доказательства снижения сердечно-сосудистых событий и смертности, чем низкие дозы тиазидных диуретиков [269]. Уровни печеночных трансаминаз (повышенные после преэклампсии) существенно снизились в ходе лечения индапамидом, тогда как в группе метилдопы они не претерпели достоверных изменений, что согласуется с наблюдением *J. Cockburn et al., 1982* [163].

При приеме индапамида *SR* отмечена высокая приверженность женщин к лечению. В когортном проспективном исследовании Н.А. Козиоловой и соавт. (2011) было показано, что с высокой приверженностью к антигипертензивной терапии и с адекватным наблюдением у пациентов с ГБ связано снижение частоты развития ГЛЖ [38].

Известно, что преэклампсия как системный эндотелиоз запускает процессы кардиоваскулярного ремоделирования, раннего развития атеросклероза и ХБП и способствует более быстрому «продвижению» женщин по кардиоренальному континууму [22, 39, 291, 185].

Считается, что своевременное назначение медикаментозной терапии женщинам, перенесшим преэклампсию, позволит улучшить отдаленный прогноз [103, 104, 185]. Авторы европейского Руководства по ведению АГ 2013 назвали индапамид (наряду с гидрохлоротиазидом и хлорталидоном), иАПФ и БАР, антагонисты кальция, бета-блокаторы равнозначными препаратами для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии [240]. Однако известно, что блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – иАПФ и БАР – так же, как индапамид, статины, не должны применяться у беременных и кормящих женщин [290, 291, 97, 39].

Российские национальные рекомендации разрешают не лечить АГ I стадии при АД <150/95 мм рт.ст. и сохранить грудное вскармливание [103, 39]. Сохранение лактации также возможно при лечении низкими дозами разрешенных антигипертензивных средств АГ I стадии и АД в диапазоне 150/95–179/109 мм рт.ст. [103, 39]. Сама лактация, по некоторым данным, связана с более низкими цифрами АД у полных женщин, перенесших гестационную АГ, тогда как после преэклампсии или нормотензивной беременности не отмечено влияния кормления грудью на АД [166]. По мнению авторов Руководства ESC 2018 года по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, лактация не повышает АД у кормящей матери [291].

В нашем исследовании при приеме индапамида некормящими матерями с ГБ I стадии были отмечены существенные межгрупповые преимущества в уменьшении альбуминурии и ИММЛЖ, улучшении ЭЗВД, снижении избыточной массы тела. Способность ретардного индапамида вызывать обратное развитие бессимптомного поражения органов при АГ (альбуминурии и ГЛЖ) была продемонстрирована в больших рандомизированных клинических исследованиях [186, 243]. Увеличенный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией при лечении индапамидом в нашем исследовании свидетельствует об улучшении вазодилатирующей функции эндотелия, нарушения которой обнаруживают у женщин до, во время и после преэклампсии [7, 345].

Известно, что патологическая прибавка веса во время беременности часто сопровождается гипертензивными состояниями и различными осложнениями гестационного периода. Женщины, набравшие за беременность лишний вес, часто не могут в дальнейшем избавиться от него, нередко отказываются от кормления детей грудью, иногда имеют признаки послеродовой депрессии. В целом, отдаленный прогноз женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения и сахарного диабета [103]. Индапамид SR, вероятно, удаляет избыток межклеточной жидкости, накопившейся во время гестации, что может приводить к снижению массы тела. К эффективному похудению женщин в группе индапамида, вероятно, вела и возможность соблюдения диеты при прерывании лактации.

Российское исследование эффективности ретардного индапамида в сравнении с произвольной терапией в амбулаторной практике у небеременных женщин с неконтролируемой АГ ($n=2686$) продемонстрировало более высокую частоту достижения целевого АД (у 55% больных в группе индапамида через 12 недель лечения vs. 37% в контрольной группе), более выраженное улучшение самочувствия женщин и уменьшение частоты обращений за медицинской помощью [25].

По данным СМАД у женщин, получавших в течение года в качестве антигипертензивной терапии ретардный индапамид, были обнаружены более низкие, чем при приеме метилдопы, средние значения пульсового АД, вариабельности АД (фактора возникновения и прогрессирования поражения органов при АГ [66]), скорости утреннего подъема САД и ДАД, нагрузки гипертензией и более выраженное, чем исходно, снижение ночного уровня АД с более высокими значениями суточного индекса. Высокая эффективность индапамида в сочетании с периндоприлом в снижении ночной АГ отмечена С.В.Селезевым и С.С. Якушиным, 2018 [86]. О более выраженном снижении пульсового АД, предиктора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, за счет уменьшения жесткости сосудов при приеме индапамида-ретард сообщалось в работе А.И. Мартынова и соавт. (2002) [51]. В дальнейшем было доказано, что не

столько высокое пульсовое АД, сколько низкое ДАД – главная причина повышения сердечно-сосудистого риска [192]. По результатам 24-месячного исследования 2045 пациентов со стабильной стенокардией в 9 центрах Тайваня было доказано, что ДАД <70 мм рт.ст. сопровождается 1,59-кратным ростом скорректированного отношения рисков больших нежелательных явлений (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии, инсульта, болезни периферических артерий, госпитализации по поводу ХСН) в сравнении с 1,42-кратным риском ДАД ≥90 мм рт.ст. [192]. В нашем исследовании при применении индапамида SR не было снижения ДАД менее рекомендованных в 2018 году [348] 70 мм рт.ст.

В условиях необходимости создания высокоэффективной системы преемственности ведения женщин с анамнезом АГ во время беременности между службами родовспоможения, терапевтической (участковой) и кардиологической [103, 77], ретардный индапамид, таким образом, может стать препаратом выбора в антигипертензивной терапии после родов у некормящих матерей.

У женщин нашего субисследования 3 с АГ и поражением почек после перенесенной ранней преэклампсии на протяжении года наблюдения сохранялась атерогенная дислипидемия, что, скорее всего, требовало уже раннего назначения *статинов* для первичной профилактики АССЗ, при условии полной гарантии ненаступления последующих беременностей (известно, что статины жестко противопоказаны беременным и кормящим женщинам [290, 291], а краткосрочное «курсовое» применение статинов прогностически неэффективно [155, 6]).

Известно, что преэклампсия способствует развитию *цереброваскулярных заболеваний* при беременности и после родов [116, 313, 349]. В нашем исследовании из 54 женщин, перенесших рановозникшую преэклампсию, 1 (1,9%) перенесла ишемический инсульт после родов, 12 (22,2%) страдали дисциркуляторной энцефалопатией.

Согласно руководствам по лечению АГ [239, 240, 28, 280, 346, 348], *иАПФ* наряду с БАР являются наиболее предпочтительными антигипертензивными

препаратами при наличии у больных альбумин-/протеинурии, почечной дисфункции, ГЛЖ, метаболического синдрома.

Снижение *протеинурии* (как альбуминурии, так и явной протеинурии) считается важной терапевтической целью: наблюдательный анализ данных различных рандомизированных клинических исследований показал, что изменения экскреции белка с мочой являются предикторами нежелательных ренальных и сердечно-сосудистых событий [353, 216, 306]. Также четко доказано, что блокада ренин-ангиотензиновой системы более эффективна в снижении альбуминурии, чем плацебо или другие антигипертензивные средства, при диабетической и недиабетической нефропатии и у больных АССЗ, АГ [305, 212, 40, 44, 73] и эффективна в предотвращении случаев альбуминурии [188, 301]. С.В. Недогода и соавт. (2018) в обзоре литературы указывают на высокую эффективность комбинации периндоприла с индапамидом у пациентов с ХБП и метаболическим синдромом [62]. Т.Е. Морозова (2018) также отмечает большую целесообразность применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида в свете новых руководств *ESC/ESH* [57].

Женщины, перенесшие преэклампсию и имеющие различные варианты остаточного поражения почек, находятся в группе риска дальнейших кардиоренальных осложнений [22, 61, 201, 278, 106, 279]. Установлено, что после перенесенного ОПП относительный риск формирования *ХБП* или терминальной почечной недостаточности составляет, соответственно, 8,82 (ДИ 95% 3,05–25,48) и 3,10 (ДИ 95% 1,91–5,03) [162]. Однако считается, что более высокий риск развития ХБП у тех больных, кто изначально имел нормальную функцию почек и перенес ОПП, после которого функция почек восстановилась до базальных значений [203]. У 15% этих пациентов через 2,5 года формируется ХБП С3 стадии [203]. По данным другого исследования, риск развития стойкой дисфункции почек особенно высок в первые 2–3 года после ОПП у пациентов, которые до этого имели нормальную функцию почек и восстановили ее до базальных значений в течение короткого периода (90 дней) после ОПП [147]. По данным З.В. Васильевой и А.В. Тягуновой (2000), нормализация функций почек после

умеренной преэклампсии происходит через 5 лет, после тяжелой – через 10, а после эклампсии даже через 10–15 лет не происходит полного их восстановления [16]. А.В. Барабашкиной и соавт. (2004) было показано, что у большинства женщин, перенесших АГ беременных, через 6 месяцев после родов сохраняется микроальбуминурия [7]. Лишь единичные работы посвящены применению *иАПФ* у женщин с сохраняющейся АГ после родов [102]. В нашем исследовании у женщин, перенесших рановозникшую преэклампсию, прием *иАПФ*/+индапамид *SR* предотвратил развитие ХБП у 74,3% женщин, тогда как у всех матерей, принимавших метилдопу, к концу года лечения сформировалась ХБП ($p_{1-2}<0,01$) С1, С2 стадий по *KDIGO*, 2012 [210].

Назначение *иАПФ* женщинам высокого и очень высокого риска происходило только при *отказе от грудного вскармливания*, что согласуется с положением национальных российских рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных [103, 39]. Стоит отметить, что применение индапамида и/или *иАПФ* было не единственной причиной (37,5% случаев), по которым матери переводили детей на грудное вскармливание. Другими причинами для прекращения лактации у 62,5% женщин стали: другие заболевания матери, требующие применения антибиотиков или гормональных препаратов (21,9%); отсутствие грудного молока в связи с переутомлением матери после родов (13,5%); нежелание матери кормить ребенка (12,5%); вынужденный выход матери на работу (11,5%); пороки развития ребенка, требующие отдельного пребывания его с матерью (3,1%).

АГ является главным обусловленным фактором риска развития *сердечной недостаточности* [333, 50, 35, 283]. Профилактика ХСН оказалась самой важной составляющей пользы, связанной с антигипертензивными препаратами, включая диуретики, бета-блокаторы, *иАПФ* и БАР, тогда как блокаторы кальциевых каналов были менее эффективными в сравнительных исследованиях [333]. В нашей работе при применении *иАПФ* у женщин с АГ после родов, помимо нормализации АД, к концу года наблюдалось значительное уменьшение частоты

ХСН с 28,6% до 2,86% ($p < 0,05$), тогда как прием метилдопы привел к увеличению встречаемости ХСН с 23,8% до 57,1% ($p < 0,05$).

У женщин субисследования 3, перенесших преэклампсию, после родов исходно констатировано симметричное утолщение стенок ЛЖ без его дилатации (концентрическая геометрия) и смешанная ГЛЖ (дилатация ЛЖ с его гипертрофией и утолщением стенок). Увеличение ИММЛЖ сопровождалось снижением сократительной способности миокарда ЛЖ, нарастанием тяжести ДД, что свидетельствовало о дизадаптивном характере ГЛЖ. Выраженные изменения ДД при преэклампсии были связаны, по-видимому, с увеличением ригидности стенки ЛЖ и ослаблением силы эластической отдачи миокарда из-за избыточного роста внеклеточного матрикса (развития миокардиального фиброза, в основном в субэндокардиальном слое) [144, 1]. Наличие ДД ЛЖ в III триместре беременности у женщин с АГ было ассоциировано с увеличением частоты преэклампсии в исследовании А.С. Аксеновой и соавт., 2016 [4].

По данным Е.Б. Савиновой и соавт. (2014), хроническая АГ у беременных женщин характеризовалась более высокими уровнями офисного АД и СМАД, по сравнению с гестационной АГ, и сопровождалась более выраженными и стойкими эхо-изменениями сердца, сохраняющимися через 12 недель после родов [85]. В группе беременных без АГ отмечалось некоторое увеличение массы миокарда и объема ЛЖ, однако эти изменения не выходили за пределы нормальных значений [26], либо нормализовались быстро, в течение 3–6 месяцев после родов [85].

В группе кормящих женщин с ГБ II, III стадии, принимавших метилдопу, не произошло достоверного снижения числа женщин с концентрическим ремоделированием ЛЖ ни через 6, ни через 12 месяцев терапии, произошло увеличение частоты концентрической ГЛЖ, скорее, благодаря уменьшению доли смешанной ГЛЖ. Нормальную геометрию ЛЖ к концу года лечения приобрели лишь 19,1% женщин. Отсутствие уменьшения концентрического типа геометрии ЛЖ и исчезновения ГЛЖ при приеме метилдопы было связано не только с недостаточным контролем АД (25,7% женщин имели АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), но и

с отсутствием у центрального α_2 -адреномиметика метилдопы существенной способности вызывать обратное развитие ГЛЖ [163].

Нарушения диастолической функции наблюдались у всех 100% женщин в течение года приема метилдопы. Отсутствие позитивного влияния метилдопы на ДД и сохранение ГЛЖ при ее приеме кормящими женщинами субисследования 3, а также формирование ХБП и явилось, по-видимому, причиной сохранения и прогрессирования ХСН у этих женщин. П.П. Крикунов и соавт. (2017) также относят ДД к ранним эхокардиографическим маркерам сердечно-сосудистого риска у женщин [42]. Как отмечают А.Г. Душина и соавт. (2019), при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ чаще встречается ремоделирование миокарда по типу концентрической ГЛЖ и преобладание нерестриктивных типов ДД [29]. Д.В.Вдовенко и Р.А. Либис (2019) также указывают на то, что для пациентов с ХСН с сохраненной ФВ характерна ДД по I и II типам и снижение глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ и скорости этой деформации [17]. ХБП же, по данным О.Б. Кузьмина и соавт. (2018), встречается у большинства больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и является весомым фактором риска, ускоряющим развитие и прогрессирование ДД [45].

Адекватное антигипертензивное лечение женщин после родов с помощью *иАПФ* периндоприла (в монотерапии или в комбинации с индапамидом) или рамиприла способствовало обратному развитию концентрического ремоделирования к 6-му месяцу терапии, концентрической и смешанной гипертрофии – к 12 месяцам и к восстановлению нормальной геометрии ЛЖ у 3/4 женщин и исчезновению ДД почти у половины женщин к году лечения, что подтверждает выраженные кардиопротективные эффекты *иАПФ* [95, 86, 57, 348], в т.ч. в комбинации с индапамидом [31].

Регресс ГЛЖ на фоне терапии *иАПФ* с достоверным уменьшением параметров ДД подтверждает данные об общности и обратимости этих патологических процессов [63, 244, 5] и является основой для уменьшения частоты встречаемости ХСН у женщин после родов, что наблюдалось в нашем исследовании. Упруго-эластическим и деформационным свойствам миокарда при

АГ в настоящее время отводят роль новой мишени антигипертензивной терапии [67].

После беременности, осложненной преэклампсией, у женщин наблюдалась выраженная ВЭД. Маркеры дисфункции эндотелия при ГБ в настоящее время предлагают использовать в качестве патогенетического метода стратификации риска для выделения групп пациентов, нуждающихся в более интенсивной антигипертензивной терапии и первичной профилактике АССЗ [100, 72]. Использование иАПФ в нашем исследовании сопровождалось четким ростом ЭЗВД у женщин после родов и более значительным, чем при приеме метилдопы, уменьшением частоты ВЭД к 6 и 12 месяцам терапии. Через год применения иАПФ или фиксированной комбинации периндоприл+индапамид отмечено более значительное уменьшение *ТИМ*, чем при приеме метилдопы. Преимущества такого применения периндоприла и его комбинации с индапамидом как эффективной органопротекторной терапии описываются отечественными специалистами [31, 74, 86, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщинам, перенесшим гипертензивные состояния в гестационном периоде, современные руководства предписывают изменение образа жизни после родов, регулярный контроль АД, оценку метаболических факторов во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского кардиоваскулярного риска в будущем [39, 184, 259, 233, 331, 249, 291, 348]. Однако общепринятых рекомендаций по медикаментозному лечению АГ и дислипидемий после родов нет. Лишь единичные работы посвящены вопросам послеродового ведения женщин с АГ [7, 15, 16, 27, 48, 102, 191, 311].

Вышеизложенное позволило обозначить основную цель работы – определить уровень общего сердечно-сосудистого риска и оценить эффективность лечения женщин с АГ после родов с использованием различных терапевтических программ. Изучение кардиоренальных параметров у женщин с АГ, сохраняющейся после родов, патогенетическое обоснование и анализ клинической эффективности терапии в аспекте динамического наблюдения ранее не проводились.

Для решения этих задач были изучены вопросы послеродового лечения женщин с анамнезом гипертензивных нарушений при беременности. В течение года после родов под нашим наблюдением находились 180 женщин, из которых у 61 (33,9%) диагностирована ГБ, 21 женщина (11,7%) перенесла преэклампсию, 98 (54,4%) – преэклампсию на фоне ГБ. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска у пациенток с АГ после родов осуществлялась согласно российским клиническим рекомендациям 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» [28]. Измерение клинического АД и суточное мониторирование АД у женщин проводили с учетом всех клинических рекомендаций. Определяли липидный и аполипопротеиновый спектр сыворотки крови, уровни глюкозы, креатинина, альбуминурию и протеинурию, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации.

Морфофункциональная характеристика сердца и сосудов включала ЭхоКГ, оценку диаметра плечевой артерии в пробе с ЭЗВД, ТИМ с оценкой признаков атеросклероза общей сонной артерии.

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование женщин позволило выделить 3 варианта послеродового кардиоренального статуса, определивших дальнейшую тактику ведения:

1. АГ 1–2 степени без бессимптомного поражения органов: 64 женщины с ГБ I стадии без анамнеза преэклампсии или перенесшие умеренно выраженную преэклампсию (субисследование 1 с оценкой эффективности ретардного индапамида в сравнении с метилдопой);

2. АГ 1–2 степени без поражения почек с атерогенной дислипидемией и с бессимптомным поражением органов в связи с АГ: 62 женщины с ГБ II стадии и ГБ II стадии с анамнезом умеренно выраженной преэклампсии (субисследование 2 с сочетанным применением урсодезоксихолевой кислоты и индапамида-ретард vs. метилдопа);

3. АГ 2–3 степени с поражением почек: 54 матери с ГБ II, III стадии, перенесшие возникшую до 34 недель беременности умеренно выраженную или тяжелую преэклампсию (субисследование 3, в котором эффективность иАПФ рамиприла и периндоприла в монотерапии или в фиксированной комбинации с индапамидом-ретард сравнивалась с эффективностью метилдопы).

В лечении некормящих женщин после родов с ГБ 1 и 2 степени, I стадии высокую клиническую эффективность продемонстрировал ретардный индапамид. Кроме антигипертензивного действия препарата отмечалось существенное улучшение вазомоторной эндотелиальной функции со снижением микроальбуминурии, ГЛЖ, избыточной массы тела и нормализацией показателей суточного профиля АД, в том числе пульсового давления, вариабельности АД, скорости утреннего подъема САД и ДАД, ночного уровня АД.

Метилдопа – «традиционный» антигипертензивный препарат в период беременности и кормления грудью – имел невысокую антигипертензивную

активность, гепатотоксические и седативные эффекты, показал отсутствие значимых органопротективных свойств и неспособность обеспечивать позитивные сосудистые и метаболические эффекты. Индапамид-ретард, таким образом, может стать препаратом выбора в лечении мягкой и умеренной АГ после прекращения грудного вскармливания.

Совместное применение индапамида *SR* и урсодезоксихолевой кислоты у женщин с АГ и дислипидемий после родов оказалось эффективным методом контроля основных кардиоваскулярных факторов риска, в том числе у перенесших преэклампсию. Помимо нормализации АД, достоверно улучшился исходный атерогенный липидный профиль: уровень общего холестерина снизился в среднем на 20,4%, ХС ЛНП – на 21%, отношение Апо-В/Апо-А1 уменьшилось на 20%, уровень ХС ЛВП повысился на 51%. В группе метилдопы существенных липидных/апобелковых изменений не отмечено, что оставляет этих женщин незащищенными от проатерогенного действия агрессивных липидов и апопротеинов.

Применение урсодезоксихолевой кислоты сопровождалось антихолестатическим и гепатопротекторным эффектами с улучшением метаболических и клинических показателей поражения печени, характерных для реконвалесцентов преэклампсии. Урсодезоксихолевая кислота и ретардный индапамид обозначили высокую приверженность пациенток к лечению.

В ходе лечения некормящих матерей с АГ 2–3 степени и поражением почек (высокая альбуминурия, протеинурия, снижение СКФ в диапазоне умеренной–умеренно-средней), перенесших умеренно выраженную или тяжелую преэклампсию, была установлена высокая клиническая эффективность иАПФ рамиприла и периндоприла как в монотерапии, так и в фиксированной комбинации с ретардным индапамидом.

В течение года проводимой терапии иАПФ на фоне стабильного контроля АД нормализовались почечные функции, проявления ХСН, снизились показатели общего ХС, альбумин-/протеинурии, ИММЛЖ, повысилась ЭЗВД. У всех

кормящих грудью женщин с ГБ II, III стадий, перенесших рановозникшую преэклампсию, на фоне годичного применения метилдопы сформировалась ХБП С1 и С2 стадий. Перенесенная преэклампсия, вызвавшая послеродовую альбумин-/протеинурию и снижение СКФ, является показанием для назначения женщинам тканевоаффинных иАПФ, доказавших в многочисленных РКИ нефропротективное действие.

Таким образом, работа является первым научным исследованием, в котором на основе изучения особенностей липидного обмена, кардиоваскулярного ремоделирования и функционального состояния почек у женщин с анамнезом преэклампсии и/или ГБ во время беременности разработаны и представлены различные варианты патогенетически обоснованного лечения АГ и дислипидемии после родов, позволяющие осуществлять эффективную органопroteкцию и снизить общий сердечно-сосудистый материнский риск.

ВЫВОДЫ

1. Женщины с анамнезом поздновозникшей умеренно выраженной преэклампсии или ГБ во время беременности имеют умеренный и высокий послеродовой сердечно-сосудистый риск. У женщин, перенесших преэклампсию, отмечается бóльшая, чем при «чистой» ГБ, частота наследственной отягощенности по ПЭ и развития преэклампсии в предыдущих беременностях. У женщин с ГБ чаще, чем при «чистой» преэклампсии, встречаются такие факторы кардиоваскулярного риска, как ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних АССЗ.

Развитие ПЭ значительно увеличивает число женщин с атерогенной дислипидемией и альбуминурией. ГБ сопровождается большей частотой ГЛЖ и сосудистого ремоделирования с увеличением толщины интимы-медиа или наличием атеросклеротической бляшки.

У пациенток с ГБ, перенесших преэклампсию, отмечается преимущественно высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск после родов за счет большой частоты бессимптомного поражения органов-мишеней, обусловленного АГ, и встречаемости установленных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

2. Монотерапия ретардным индапамидом некормящих матерей с ГБ I стадии после родов является безопасной и более эффективной, чем монотерапия метилдопой у кормящих женщин. В ходе годичного лечения индапамидом-ретард отмечены нормализация суточного профиля АД, снижение избыточной массы тела и существенные кардио-, нефро- и вазопротективные эффекты с уменьшением ИММЛЖ и связанной с преэклампсией альбуминурии и увеличением ЭЗВД.

3. У женщин с ГБ II стадии после родов, в т.ч. перенесших преэклампсию, отмечается атерогенная дислипидемия. При сочетании ГБ с дислипидемией у некормящих женщин после родов эффективный контроль этих факторов риска осуществляет комбинация индапамида-ретард и УДХК. Применение УДХК у женщин после родов оказывает антихолестатический и гепатопротекторный

эффекты, улучшая метаболические и клинические показатели поражения печени, характерные для реконвалесцентов преэклампсии.

4. Женщины с ГБ II и III стадий, перенесшие рановозникшую умеренно выраженную или тяжелую преэклампсию, имеют после родов высокий и очень высокий суммарный сердечно-сосудистый риск и поражение почек с нарушением фильтрационной функции. Лечение таких пациенток (при условии отказа от грудного вскармливания) подобранными по контролю АД дозами тканевоаффинных иАПФ рамиприла или периндоприла в монотерапии или в фиксированной комбинации с ретардным индапамидом в течение года после родов является высокоэффективным в восстановлении фильтрационной функции почек и в органопротекции органов-мишеней.

5. Метилдопа не способствует снижению общего сердечно-сосудистого риска у кормящих матерей с ГБ. У 62,5% женщин с ГБ I стадии к концу года приема метилдопы отмечается развитие II стадии ГБ (сохранение ГЛЖ, альбуминурии). У всех кормящих женщин с ГБ II и III стадий, перенесших рановозникшую преэклампсию, на фоне годичного применения метилдопы формируется ХБП С1 стадии у 61,9%, С2 стадии – у 38,1% женщин. Отсутствие значимых органопротективных эффектов метилдопы, ее невысокая антигипертензивная активность, наличие гепатотоксических и седативных свойств, неспособность обеспечивать позитивные сосудистые и метаболические эффекты должны ограничить прием этого «стандартного» препарата после родов.

Женщины с ГБ после родов, имеющие умеренный, высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, нуждаются в назначении препаратов, несовместимых с грудным вскармливанием – индапамида SR, иАПФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У некармливающих матерей с ГБ 1 и 2 степени I стадии рекомендован прием ретардного индапамида 1,5 мг в день. При сочетании АГ 1 и 2 степени с атерогенной дислипидемией у женщин после родов в случае отказа от грудного вскармливания рекомендовано комбинированное применение индапамида *SR* 1,5 мг в день и урсодезоксихолевой кислоты 250 мг 3 раза в день в течение года.

2. Женщинам с ГБ 2 и 3 степени и повреждением почек или нарушением фильтрационной функции после перенесенной преэклампсии необходимо прервать кормление ребенка грудью и получать лечение тканевоаффинными иАПФ периндоприлом, рамиприлом или фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом-ретард в течение 1 года в дозах, достаточных для контроля АД.

3. Всех пациенток с сохраняющимся повышенным уровнем АД после родов необходимо активно информировать о важности безотлагательного обращения к кардиологу (терапевту) для выбора адекватной антигипертензивной терапии, что обеспечит снижение общего сердечно-сосудистого риска матери.

ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Салахова (Исхакова), А.С. Происходит ли ремоделирование сердца у беременных с артериальной гипертонией? / А.С. Салахова (Исхакова), Л.Я. Однопозова, И.Р. Гайсин // Актуальные медико-биологические проблемы в современных условиях: Материалы межвузовской конференции молодых ученых и студентов. 10–13 апреля 2001 г., Ижевск. – Ижевск: Экспертиза, 2001. – С. 86.

2. Однопозова, Л.Я. Ремоделирование сердца у беременных с артериальной гипертонией / Л.Я. Однопозова, Л.А. Лещинский, И.Р. Гайсин, А.С. Салахова (Исхакова) // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. 9–11 октября 2001 г., Москва. – М., 2001. – С. 280–281.

3. Салахова (Исхакова), А.С. Структурно-функциональные изменения миокарда у беременных с артериальной гипертонией / А.С. Салахова (Исхакова), Л.А. Лещинский, И.Р. Гайсин, Л.Я. Однопозова // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – Т. 39. – Ижевск: Экспертиза, 2001. – С. 116–117.

4. Максимов, Н.И. Организация кардиологической помощи беременным с пороками сердца в Удмуртской Республике / Н.И. Максимов, И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, А.С. Исхакова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2008. – № 3-4. – С. 6–11.

5. Гайсин, И.Р. Особенности липидного обмена при артериальной гипертонии у беременных женщин / И.Р. Гайсин, Н.И. Максимов, А.С. Исхакова и др. // **Пермский медицинский журнал**. – 2009. – Т. 26, № 2. – С. 62–71.

6. Гайсин, И.Р. Факторы сердечно-сосудистого континуума у беременных женщин с артериальной гипертензией / И.Р. Гайсин, Максимов Н.И., Р.М. Валеева, А.С. Исхакова // Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сборник научных статей. – Т. 47. – Ижевск, 2009. – С. 109–114.

7. Гайсин, И.Р. Эффективность кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике / И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Н.И. Максимов, Л.В. Шилина, Ж.В. Вавилкина, Е.С. Смирнова, А.С. Исхакова и др. // Организационные аспекты модернизации здравоохранения и подготовки медицинских кадров в Российской Федерации: Материалы международной научно-практической конференции. 28–29 сентября 2011 г., Ижевск. – Ижевск, 2011. – С. 185–187.

8. Gaisin, I. The effectiveness of the regional cardiological management of pregnant patients / I. Gaisin, R. Valeeva, L. Shilina, A. Iskchakova // The 2nd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy (CPP 2012). May 17–20, 2012, Berlin, Germany. E-Posters Abstracts: 157.

9. Гайсин, И.Р. Структура сердечно-сосудистой патологии у беременных женщин и эффективность региональной специализированной помощи / И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, А.С. Исхакова и др. // **Кардиология**. – 2013. – Т. 53, № 2. – С. 68–74.

10. Gaisin, I.R. Ursodeoxycholic acid in the management of dyslipidaemia in postpreeclamptic breastfeeding women: a randomized, case-control study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova // European Journal of Preventive Cardiology. – April 2013. – Vol. 20, Suppl. 1 (Judge's Choice Poster at the EuroPREvent 2013 Congress, April 19, Rome, Italy). – P. 98.

11. Gaisin, I.R. Indapamide in the management of post-partum hypertension: a randomized, case-control study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova, L.V. Shilina // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34 (Abstract Supplement, Poster at the European Society of Cardiology Congress, September 1, 2013, Amsterdam, the Netherlands). – P. 271.

12. Gaisin, I.R. Ursodeoxycholic acid for the treatment of dyslipidaemia in postpreeclamptic nursing mothers: results from a randomized, case-control 1-year study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova, L.V. Shilina // The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy (CPP 2014). February 20–23, 2014, Venice, Italy (E-poster). Book of abstracts. P. 23.

13. Gaisin, I.R. Indapamide for the treatment of post-partum hypertension: results from a randomized, case-control 6-month study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova, L.V. Shilina // The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy (CPP 2014). February 20–23, 2014, Venice, Italy (E-poster). Book of abstracts. P. 232.

14. Гайсин, И.Р. Урсодезоксихолевая кислота в коррекции дислипидемии у кормящих грудью женщин, перенесших преэклампсию / И.Р. Гайсин, А.С. Исхакова, Л.В. Шилина // **Российские медицинские вести**. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 71–75.

15. Gaisin, I.R. Control of cardiovascular risk factors with ursodeoxycholic acid and indapamide in postpreeclamptic nursing mothers: results from a randomized, case-control 1-year study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova, L.V. Shilina // *European Journal of Preventive Cardiology*. – May 2014. – Vol. 21 (Poster at the EuroPREvent 2014 Congress, May 10, Amsterdam, the Netherlands). – P. S118.

16. Гайсин, И.Р. Эффективность специализированной помощи беременным женщинам с сердечно-сосудистой патологией / И.Р. Гайсин, Н.И. Максимов, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, А.С. Исхакова и др. // Консилиум. – 2014. – №2 (Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье – консолидация науки и практики», посвященной 80-летию кафедры акушерства и гинекологии Ижевской государственной медицинской академии. – Ижевск, 30 октября 2014 года). – С. 21–23.

17. Гайсин, И.Р. Эффективность специализированной помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией в Удмуртской Республике / И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, Ю.В. Черных, Ж.В. Вавилкина, А.С. Исхакова // **Практическая медицина**. – 2015. – Том 2, № 3. – С. 67–73.

18. Гайсин, И.Р. Эффективность и безопасность ретардного индапамида в лечении женщин с гипертонией после родов / И.Р. Гайсин, А.С. Исхакова, Л.В. Шилина и др. // **Системные гипертензии**. – 2015. – Том. 12, №2. – С. 46–50.

19. Гайсин, И.Р. Эффективность региональной специализированной помощи беременным женщинам с сердечно-сосудистой патологией / И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, Н.И. Максимов, А.С. Исхакова и др. // **Достижения и**

неудачи в современной кардиологии в аспекте сверхсмертности в России: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти д.м.н. заслуженного деятеля науки РФ заслуженного врача РФ Л.А. Лещинского. Ижевск, 18 декабря 2015 года. – Ижевск, 2015. – С. 23–26.

20. Исхакова, А.С. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин с поражением почек, перенесших преэклампсию / А.С. Исхакова, И.Р. Гайсин // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – №2. – С. 49–51.

21. Gaisin, I.R. Indapamide sustained-release is safe and effective in the treatment of post partial hypertension: results from an observational, case-control 12-month study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova, L.V. Shilina, N.P. Sava // European Journal of Preventive Cardiology. – 2018. – Volume 25, Supplement 2 (Abstract book of the European Congress on Preventive Cardiology, Poster at the EuroPrevent 2018 Congress, April 19–21, Ljubljana, Slovenia). – P. S52.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В НАСТОЯЩЕЙ ДИССЕРТАЦИИ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АД_{кл.} – клиническое АД

АД_{ср.} – среднее АД

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

апо- – аполипопротеин

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПС – врожденные пороки сердца

ВЭД – вазомоторная эндотелиальная дисфункция

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ЛЖ – левый желудочек

ЛНП – липопротеиды низкой плотности

ЛП – левое предсердие

ЛП (а) – липопротеид (а)
ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МС – материнская смертность
ПЖ – правый желудочек
пик *A* – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего (*atrial-induced*) наполнения левого желудочка
пик *E* – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего (*early*) наполнения левого желудочка
ПП – правое предсердие
ППТ – площадь поверхности тела
ПЭ – преэклампсия
РКДЦ – Республиканский клинико-диагностический центр
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РКО – Российское кардиологическое общество
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТИМ – толщина интимы-медии
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
УР – Удмуртская Республика
ФВ – фракция выброса
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин (общий)

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭхоКГ – эхокардиография

dПА – диаметр плечевой артерии

DTE – E-deceleration time (время замедления раннего наполнения)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологии)

ESH – European Society of Hypertension (Европейское общество гипертензии)

IVRT – isovolumic relaxation time (время изоволюмического расслабления)

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – болезнь почек: улучшая глобальные исходы) – клинические практические рекомендации по диагностике и лечению хронической болезни почек

SR – sustained release (замедленного высвобождения)

V – максимальная линейная скорость кровотока в плечевой артерии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агалакова, Н.И. Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии / Н.И. Агалакова, В.А. Резник, О.В. Надей и др. // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 684–692.
2. Адамян, Л.В. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протоколы лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмакова и др. – Москва, 2016. – 72 с.
3. Айламазян, Э.К. Аудит качества медицинской помощи при критических состояниях в акушерстве (near miss) / Э.К. Айламазян, В.О. Атласов, К.В. Ярославский, В.К. Ярославский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 4. – С. 15–23.
4. Аксенова, А.С. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом / А.С. Аксенова, Н.А. Козиолова, М.М. Падруль // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 349–363.
5. Алехин, М.Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией / М.Н. Алехин // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 1. – С. 90–100.
6. Аронов, Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: краткая версия российских рекомендаций, VI пересмотр / Д.М. Аронов, Г.Г. Арабидзе, Н.М. Ахмеджанов и др. // Москва, 2017. – 44 с.
7. Барабашкина, А.В. Мониторирование функционального состояния эндотелия и почек в период беременности и в течение 6 месяцев после родов у женщин с артериальной гипертензией беременных / А.В. Барабашкина, А.В. Васильева, А.В. Лазарев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 3, ч. II. – С. 51–55.
8. Баранова, Е.И. Артериальная гипертензия у беременных / Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 7–15.

9. Баранова Е.И. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 22–26.
10. Барановская, Е.И. Преэклампсия в современных условиях / Е.И. Барановская // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 5–9.
11. Бартош, Л.Ф. Тестирование суточного монитора артериального давления ВРLab® на беременных в соответствии с методикой Международного протокола ESH 2001. / Л.Ф. Бартош, И.В. Дорогова, Т.Н. Кузнецова, А.В. Крылова // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 268–272.
12. Башмакова, Н.В. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, Г.Н. Чистякова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 7–12.
13. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – № 1. – С. 5–13.
14. Буеверова, Е.Л. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом / Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 3–10.
15. Васильева, А.В. Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Васильева Анна Викторовна. – М., 2005. – 24 с.
16. Васильева, З.В. Отдаленные последствия и реабилитация женщин, перенесших тяжелые формы гестоза / З.В. Васильева, А.В. Тягунова // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 24–26.
17. Вдовенко, Д.В. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Д.В. Вдовенко, Р.А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 26–30.

18. Верткин, А.Л. Прогностическое значение артериальной гипертонии в период беременности / А.Л. Верткин., О.Н. Ткачева, А.В. Васильева // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4 (54). – С. 53–57.

19. Ветров, В.В. Гестоз с почечной недостаточностью: вопросы патогенеза, клиники и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Ветров Владимир Васильевич. – СПб., 1995. – 32 с.

20. Волков, В.Г. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии / В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович, Е.В. Сурвилло, О.В. Черепенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 4–8.

21. Вторушина, В.В. Содержание изоформ трансформирующего фактора роста β в крови беременных с преэклампсией / В.В. Вторушина, Д.К. Харченко, Л.В. Кречетова и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 68–73.

22. Гайсин, И.Р. Артериальная гипертензия у беременных – новый кардиоренальный континуум / И.Р. Гайсин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 1. – С. 48–53.

23. Гайсин, И.Р. Урсодезоксихолевая кислота в коррекции дислипидемии у кормящих грудью женщин, перенесших преэклампсию / И.Р. Гайсин, А.С. Исхакова, Л.В. Шилина // Российские медицинские вести. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 71–75.

24. Глезер, М.Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года / М.Г. Глезер // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 49–56.

25. Глезер, М.Г. Лечение женщин с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА / М.Г. Глезер, Р.Т. Сайгитов // Consilium Medicum. – 2009. – № 1. – С. 21–29.

26. Горохова, С.Г. Алгоритм эхокардиографического исследования у беременных / С.Г. Горохова, Т.Е. Морозова, А.А. Аракелянц и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 75–83.

27. Гусева, К.Ю. Нарушения метаболического статуса и функции эндотелия после родов и возможности их коррекции у женщин с гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Гусева Камилла Юрьевна. – М., 2008. – 24 с.
28. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и профильной комиссией по кардиологии. – М., 2013. – 63 с.
29. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А.Г. Душина, Е.А. Лопина, Р.А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 7–11.
30. Елисеев, О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных / О.М. Елисеев. – М.: Медицина, 1994. – 320 с.
31. Железных, Е.А. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью / Е.А. Железных, Ю.А. Данилогорская, Е.В. Привалова и др. // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 3. – С. 19–24.
32. Иванова, А.Ю. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования / А.Ю. Иванова, И.В. Долгалёв // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 9. – С. 5–11.
33. Калькулятор расчета скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>, свободный.
34. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
35. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–164.

36. Кобалава, Ж.Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Н.Ю. Боровкова и др. // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 39–44.

37. Ковалькова, Н.А. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертонии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет / Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино, А.Д. Худякова и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 32–37.

38. Козиолова, Н.А. Частота и особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению / Н.А. Козиолова, И.М. Шатунова, И.А. Лазарев // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 5. – С. 454–459.

39. Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных». Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Новая редакция: июль 2018 года // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 7. – С. 156–200.

40. Коростовцева, Л.С. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов (часть 4): данные доказательной медицины при сопутствующей патологии почек / Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 510–514.

41. Кошельская, О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией высокого риска / О.А. Кошельская, О.А. Журавлева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 10. – С. 112–118.

42. Крикунов, П.В. Ранние эхокардиографические маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин / П.В. Крикунов, Я.В. Брыткова, С.А. Бернс и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 12. – С. 41–46.

43. Кузьмин, В.Н. Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 21–23.

44. Кузьмин, О.Б. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 519–527.

45. Кузьмин, О.Б. Влияние хронической болезни почек на формирование диастолической дисфункции сердца у больных ХСН с сохраненной ФВ / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 4S. – С. 37–45.

46. Курцер, М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М.А. Курцер, М.Б. Шаманова, О.В. Сеницина и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 114–120.

47. Ларина, В.Н. Антигипертензивная терапия у мужчин и женщин: существуют ли особенности в выборе лекарственных препаратов? / В.Н. Ларина, Д.А. Орлов // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 11–18.

48. Майорова, Л.В. Патогенетические особенности и пути коррекции метаболических нарушений, развившихся у женщин после родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Майорова Любовь Валерьевна. – Н. Новгород, 2008. – 24 с.

49. Макаров, О.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? / О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.

50. Мареев, В.Ю. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 1–35.

51. Мартынов, А.И. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами

гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии) / А.И. Мартынов, С.К. Терновой, О.Д. Остроумова и др. // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 5. – С. 19–22.

52. Махов, В.М. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Опыт применения / В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панферов, Т.В. Турко // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 62–67.

53. Медведь, В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И. Медведь. – Киев: Гидромакс, 2007. – 168 с.

54. Медицинская информированность о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний пациентов различного терапевтического профиля, находящихся на стационарном лечении / Н.В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 34–42.

55. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 131–142.

56. Меркушева, Л.И. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы) / Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 30–38.

57. Морозова, Т.Е. Комбинированная антигипертензивная терапия в свете современных рекомендаций: стратегия одной таблетки / Т.Е. Морозова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 92–96.

58. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, Константинов В.В. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11.

59. Мухин, Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев // Вестник РАМН. – 2003. – № 11. – С. 50–55.

60. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89–115.

61. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79–104.

62. Недогода, С.В. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, В.В. Цома и др. // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 369–378.

63. Овчинников, А.Г. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение / А.Г. Овчинников, А.В. Потехина, М.В. Ожерельева, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 2S. – С. 367–382.

64. Оротат магния в лечении хронической артериальной гипертензии у беременных женщин / И.Р. Гайсин [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 9. – С. 33–39.

65. Особенности липидного обмена при артериальной гипертензии у беременных женщин / И.Р. Гайсин [др.] // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 2. – С. 62–71.

66. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Т.М. Остроумова, А.И. Кочетков // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 62–72.

67. Остроумова, О.Д. Упруго-эластические и деформационные свойства миокарда – новая мишень антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 72–81.

68. Павлов, Ч.С. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни (метаанализ) / Ч.С.

Павлов, Д.Л. Варганова, М.Ч. Семенистая и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 73, № 3. – С. 294–305.

69. Падруль, М.М. Неблагополучные материнские исходы – анализ определений и показателей материнской и несостоявшейся материнской смертности: о чем говорят цифры? / М.М. Падруль, В.В. Скрыбина, С.Н. Берсенева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 12–19.

70. Пикколи, Д.Б. Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня // Д.Б. Пикколи, М. Альрухами, Ж. Лиу, Е. Захарова, А. Левин // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 12–25.

71. Погосова, Н.В. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 2) / Н.В. Погосова, Р.Г. Оганов, С.А. Бойцов // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3S. – С. 5–16.

72. Подзолков, В.И. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 7–13.

73. Подзолков, В.И. Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Т.И. Ишина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 107–118.

74. Пономарева, А.И. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью / А.И. Пономарева, Г.Г. Кетова, О.Г. Компаниец // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 75–79.

75. Попова, Н.А. Неврологические проявления гестоза (клиническое наблюдение) / Н.А. Попова, И.Ф. Хафизова, Э.З. Якупов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 150–154.

76. Прокопенко, Е.И. Острое повреждение почек и беременность / Е.И. Прокопенко // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 39–49.

77. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.

78. Ранние маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с наследственной отягощенностью по сердечно-сосудистым заболеваниям / Р.И. Стрюк [и др.]. - Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 51–60.

79. Редакционная статья. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 91–134.

80. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. – Н. Новгород: ДЕКОН, 2005. – 64 с.

81. Рунихина, Н.К. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии в различные периоды жизни женщины: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05 / Рунихина Надежда Константиновна. – М., 2011. – 291 с.

82. Рунихина, Н.К. Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против / Н.К. Рунихина, Б.Я. Барт, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 6, № 2. – С. 113–119.

83. Савельева, Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства / Г.М. Савельева, Е.Я. Караганова, М.А. Курцер и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 3–7.

84. Савельева, Г.М. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.

85. Савинова, Е.Б. Динамика структурных изменений сердца в послеродовом периоде у женщин с артериальной гипертензией во время беременности / Е.Б. Савинова, Л.А. Соколова, Е.Л. Неженцева // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 325–332.

86. Селезнев, С.В. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной

программы «Хронос» / С.В. Селезнев, С.С. Якушин // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 237–245.

87. Серов, В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / В.Н. Серов, И.И. Баранов, О.Г. Пекарев и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 240 с.

88. Сидорова, И.С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 55–61.

89. Сидорова, И.С. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году / И.С. Сидорова, О.С. Филиппов, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 11–17.

90. Сидорова, И.С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107–112.

91. Сидорова, Н.В. Мониторирование артериального давления: учеб. пособие для врачей / Н.В. Сидорова, Ю.А. Белькин. – М., 2001. – 43 с.

92. Система оказания кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике / И.Р. Гайсин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 6–11.

93. Смирнов, А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7–15.

94. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований: учебное пособие / Сост. Л.Ф. Молчанова, Е.А. Кудрина, М.М. Муравьева, М.В. Жарина; под ред. проф. Л.Ф. Молчановой. – Ижевск, 2004. – 96 с.

95. Столов, С.В. Эффективная инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: выбор в пользу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / С.В. Столов // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 307–319.

96. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации / Р.И. Стрюк, С.А. Бакалов, Ю.А. Бунин. – М., 2009. – 40 с.

97. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации / Р.И. Стрюк, С.А. Бакалов, Ю.А. Бунин и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102), приложение 1. – С. 1–40.

98. Стрюк, Р.И. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ данных регистра беременных «БЕРЕГ» / Р.И. Стрюк, Ю.А. Бунин, В.М. Гурьева и др. // Терапевтический архив. – 2018. – № 1 (90). – С. 9–16.

99. Сухих, Г.Т. Преэклампсия в акушерском анамнезе – фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска / Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, А.М. Холин // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 10. – С. 5–9.

100. Сысоев, К.А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни / К.А. Сысоев // Артериальная гипертензия. – 2017. – С. 447–456.

101. Темирбулатов, Р.Р. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек / Р.Р. Темирбулатов, В.Ф. Беженарь, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 45–50.

102. Ткачева, О.Н. Изучение органопротективных и метаболических эффектов эналаприла при лечении артериальной гипертензии, сохраняющейся после родов / О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкина, Н.Ф. Разгуляева, А.Ю. Галяутдинова // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 18–22.

103. Ткачева, О.Н. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных / О.Н. Ткачева, Е.М. Шифман, Е.С. Ляшко и др. – М.: 2010. – 84 с.

104. Ткачева, О.Н. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А.Чухарева, Н.В. Шарашкина // Фарматека. – 2012. – № 4. – С. 20–26.

105. Толпыгина, С.Н. Преимущества и проблемы комбинированной гиполипидемической терапии / С.Н. Толпыгина // Российские медицинские вести. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 1–13.

106. Туманян, С.С. Особенности дисфункции почек у женщин с преэклампсией и ожирением // С.С. Туманян, А.Н. Рымашевский, С.В. Туманян // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 48–52.

107. Ушкалова, Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 27–32.

108. Фролова, О.Г. Статистика перинатального периода / О.Г. Фролова, Т.Н.Пугачева, В.В. Гудимова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 36–38.

109. Фролова, О.Г. Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения / О.Г. Фролова, М.П. Шувалов, Е.В. Гусева, И.Н. Рябинкина // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 121–124.

110. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 12–17.

111. Ходжаева, З.С. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, М.П. Шувалова и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 52–58.

112. Чазов, Е.И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова и др. // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 10. – С. 24–30.

113. Чазова, И.Е. Российский опыт лечения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по результатам Российского исследования по оптимальному

снижению артериального давления (РОСА) 2 года наблюдения) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, Ю.Н. Беленков и др. // Проблемы женского здоровья. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 30–36.

114. Чазова, И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. – слово за европейскими экспертами / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 6–10.

115. Чулков, В.С. Прогнозирование и профилактика осложнений при различных формах артериальной гипертензии у беременных: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05 / Чулков Василий Сергеевич. – Челябинск, 2016. – 221 с.

116. Чухловина, М.Л. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности / М.Л. Чухловина, С.Е. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 508–514.

117. Шалина, Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 27–33.

118. Шалина, Р.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией / Р.И. Шалина, М.А. Курцер, М.А. Симухина и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 68–73.

119. Шифман, Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е.М. Шифман. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 432 с.

120. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 2) / Н.В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3S. – С. 5–16.

121. Эффективность специализированной помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией в Удмуртской Республике / И.Р. Гайсин [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Том 2, № 3. – С. 67–73.

122. Aardema, M.W. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and

small for gestational age fetuses / M.W. Aardema, H. Oosterhof, A. Timmer et al. // *Placenta*. – 2001. – Vol. 22. – P. 405–411.

123. Abalos, E. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos, L. Duley, D.W. Steyn // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2. – CD002252.

124. Al-Nasiry, S. Metabolic syndrome after pregnancies complicated by preeclampsia or small-for-gestational-age: A retrospective cohort / S. Al-Nasiry, C. Ghossein-Doha, S.E. Polman et al. // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122. – P. 1818–1823.

125. Amaral, L.M. Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health / L.M. Amaral, M.W. Jr. Cunningham, D.C. Cornelius, B. LaMarca // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 403–415, 2015.

126. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on hypertension in pregnancy: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 5. – P. 1122–1131.

127. <http://apilam.org/category/formacion-en-lactancia-materna>

128. Artal, R. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period / R. Artal, M. O'Toole // *Br. J. Sports Med.* – 2003 Feb. – Vol. 37, № 1. – P. 6–12.

129. Ascarelli, M.H. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial / M.H. Ascarelli, V. Johnson, H. McCreary et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 29–33.

130. Ashuntantang, G.E. Kidneys and women's health: key challenges and considerations / G.E. Ashuntantang, V.D. Garovic, I.P. Heilberg, L. Lightstone // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018 Mar. – Vol. 14, № 3. – P. 203–210.

131. Ayansina, D. Long term effects of gestational hypertension and preeclampsia on kidney function: Record linkage study / D. Ayansina, C. Black, S.J. Hall et al. // *Pregnancy Hypertens.* – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 344–349.

132. Atkinson, H. Concentrations of beta-blocking drugs in human milk / H. Atkinson, E.J. Begg // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 116. – P. 156.

133. Bartels, A. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study / A. Bartels, N. Egan, D.I. Broadhurst et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2012 Nov. – Vol. 32, № 8. – P. 747–752.

134. Beardmore, K.S. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review / K.S. Beardmore, J.M. Morris, E.D. Gallery // *Hypertens. Pregnancy.* – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 85–95.

135. Beckman, J.P. Pregnancy history, coronary artery calcification and bone mineral density in menopausal women / J.P. Beckman, J.J. Camp, B.D. Lahr et al. // *Climacteric.* – 2018 Feb. – Vol. 21, №1. – P. 53–59.

136. Bellamy, L. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis / L. Bellamy, J.P. Casas, A.D. Hingorani, D.J. Williams // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – P. 974.

137. Bello, N. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? / N. Bello, A. Santos-Silva, A. Quintanilha, I. Rebelo // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15, № 22. – P. 2223–2229.

138. Berks, D. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia / D. Berks, E.A. Steegers, M. Molas // *Obstet. Gynecol.* – 2009 Dec. – Vol. 114, № 6. – P. 1307–1314.

139. Bohrer, J. Other adverse pregnancy outcomes and future chronic disease / J. Bohrer, D.B. Ehrenthal // *Semin. Perinatol.* – 2015 Jun. – Vol. 39, № 4. – P. 259–263.

140. [Bokslag, A.](#) Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life / A. [Bokslag](#), P.W. [Teunissen](#), C. [Franssen](#) et al. // [BJOG](#). – 2015 Jul. – Vol. 122, № 8. – P. 1092–1100.

141. Bots, S.H. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010 / S.H. Bots, S.A.E. Peters, M. Woodward // *BMJ Global Health.* – 2017 Mar. – Vol. 27, № 2(2):e000298.

142. Breetveld, N.M. Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women / N.M. Breetveld, C. Ghossein-Doha, S. van Kuijk et al. // *BJOG.* – 2015 Jul. – Vol. 122, № 8. – P. 1092–1100.

143. Breitzka, R.L. Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant / R.L. Breitzka, T.L. Sandritter, F.K. Hatzopoulos // *J. Hum. Lact.* – 1997. – Vol. 13. – P. 155–158.
144. Brower, G.L. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function / G.L. Brower, J.D. Gardner, M.F. Forman et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 604–610.
145. Brown, C.B. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women / C.B. Brown, V.D. Garovic // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 338–346.
146. Brown, M.C. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / M.C. Brown, K.E. Best, M.S. Pearce et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28, №1. – P. 1–19.
147. Bucaloiu, I.D. Increased risk of death and *de novo* chronic kidney disease following reversible acute kidney injury / I.D. Bucaloiu, H.L. Kirchner, E.R. Norfolk et al. // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 477–485.
148. Burgess, A. Cardiovascular implications of preeclampsia / A. Burgess, S. Founds // *Am. J. Matern. Child Nurs.* – 2016 Jan.–Feb. – Vol. 41, № 1. – P. 8–15.
149. Burrows, R.F. Interventions for treating cholestasis in pregnancy / R.F. Burrows, O. Clavisi, E. Burrows // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2001. – Vol. 4. – 000493.
150. Bushnell, C. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / C. Bushnell, L.D. McCullough, I.A. Awad et al. // *Stroke; a journal of cerebral circulation.* – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 1545–1588.
151. Butalia, S. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the management of hypertension in pregnancy / S. Butalia, F. Audibert, A.M. Côte et al. // *Can. J. Cardiol.* – 2018 May. – Vol. 34, № 5 – P. 526–531.
152. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study / G.A. Arnadottir [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 112. – P. 286–292.

153. Cardiovascular disease in pregnancy and postpartum toolkit. California Maternal Quality Care Collaborative. November 2017. – 6 p.
154. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension / G. Paradisi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1233–1238.
155. Catapano, A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2999–3058.
156. Catov, J.M. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth / J.M. Catov, L.M. Bodnar, K.E. Kip et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197. – P. 610 e611–617.
157. Celermajer, D.S. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery / D.S. Celermajer, T.C. Corretti, T.J. Anderson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
158. CEMACH saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer – 2003–2005: The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. – London: Centre for Maternal and Child Enquiries, 2008.
159. Charlton, F. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease / F. Charlton, J. Tooher, K.A. Rye et al. // *Heart Lung Circ.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 203–212.
160. Chesley, L.C. Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis / L.C. Chesley // *Kidney Int.* – 1980. – Vol. 18. – P. 234–240.
161. Christensen, M. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment – Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? / M. Christensen, C.S. Kronborg, N. Eldrup et al. // *Pregnancy Hypertens.* – 2016 Apr. – Vol. 6, № 2. – P. 110–114.

162. Coca, S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 442–448.
163. Cockburn, J. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children / J. Cockburn, V.A. Moar, M. Ounsted, C.W. Redman // *Lancet.* – 1982. – Vol. 1. – P. 647–649.
164. Committee on Practice B-O. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus / *Obstetrics and gynecology.* – 2013 Aug. – Vol. 122, № 2 Pt. 1. – P. 406–416.
165. Committee opinion no. 471: Smoking cessation during pregnancy / *Obstetrics and gynecology.* – 2010 Nov. – Vol. 116, № 5. – P. 1241–1244.
166. Countouris, M.E. Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia / M.E. Countouris, E.B. Schwarz, B.C. Rossiter et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Aug. – Vol. 215, № 2. – P. 241.e 1–8.
167. von Dadelszen, P. Subclassification of preeclampsia / P. von Dadelszen, L.A. Magee, J.M. Roberts // *Hypertens. Pregnancy.* – 2003. – Vol. 22. – P. 143–148.
168. Duley, L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy / L. Duley, S. Meher, L. Jones // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 7: CD001449.
169. Eckel, R.H. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines / R.H. Eckel, J.M. Jakicic, J.D. Ard et al. // *Circulation.* – 2014 Jun. – Vol. 129 (25 Suppl. 2). – P. S76–99.
170. Efe, C. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis / C. Efe, E. Kahramanoğlu-Aksoy, B. Yilmaz et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13, № 9. – P. 931–935.
171. Elias-Smale, S.E. Gynecardiology: distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women / S.E. Elias-Smale, A. Günal, A.H. Maas // *Maturitas.* – 2015 Jul. – Vol. 81, № 3. – P. 348–352.

172. El Nahas, A.M. Chronic kidney disease: the global challenge / A.M. El Nahas, A.K. Bello // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 331–340.
173. Espinoza, J. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy / J. Espinoza, R. Romero, Y. Mee Kim et al. // *J. Perinat. Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 447–458.
174. Executive summary: standards of medical care in diabetes 2014 / *Diabetes care*. – 2014 Jan. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S5–13.
175. Expert Committee on the diabetes, classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / *Diabetes care*. – 2003 Jan. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. S5–20.
176. Firoz, T. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review / T. Firoz, L.A. Magee, K. MacDonall et al. // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121, № 10. – P. 1210–1218.
177. Follow-up interviews after eclampsia / A.B. Andersgaard [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol. 67, № 1. – P. 49–52.
178. Gaasch, W.H. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry / W.H. Gaasch, M.R. Zile // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 17. – P. 1733–1740.
179. Gaisin, I.R. Ursodeoxycholic acid in the management of dyslipidaemia in postpreeclamptic breastfeeding women: a randomized, case-control study / I.R. Gaisin, A.S. Iskchakova // *European Journal of Preventive Cardiology*. – April 2013. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 98.
180. Garovic, V.D. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence / V.D. Garovic, P. August // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013 Apr. – Vol. 15, № 2. – P. 114–121.
181. Ghanem, F.A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation / F.A. Ghanem, A. Movahed // *Cardiovascular therapeutics*. – 2008 Spring. – Vol. 26, № 1. – P. 38–49.

182. Gillon, T.E.R. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines / T.E.R. Gillon, A. Pels, P. von Dadelszen et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 113–115.

183. Glantz, A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine / A. Glantz, S.J. Reilly, L. Benthin et al. // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 544–551.

184. Goff, D.C. Jr. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines / D.C. Goff Jr., D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014 Jul. 1. – Vol. 63 (25 Pt B). – P. 2935–2959.

185. Gonzalez Suarez, M.L. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019 / M.L. Gonzalez Suarez, A. Kattah, J.P. Grande, V. Garovic // Am. J. Kidney Dis. – 2019 Jan. – Vol. 73, № 1. – P. 119–130.

186. Gosse, P. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study / P. Gosse, D.J. Sheridan, F. Zannad et al. // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.

187. Grand'Maison, S. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies / S. Grand'Maison, M. Durand, M. Mahone // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2014 Jul. – Vol. 36, №7. – P. 632–641.

188. Haller, H. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes / H. Haller, S. Ito, J.L. Jr. Izzo et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 907–917.

189. Helewa, M.E. Report of the Canadian Hypertension Society consensus conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy / M.E. Helewa, R.F. Burrows, J. Smith et al. // CMAJ. – 1997. – Vol. 157. – P. 715–725.

190. Hermes, W. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study / W. Hermes, A. Franx, M.G. van Pampus et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013 Jun. – Vol. 208, № 6. – P. 474, e471–478.

191. Hirshberg, A. Clinical factors associated with readmission for postpartum hypertension in women with pregnancy-related hypertension: a nested case control study /A. Hirshberg, L.D. Levine, S.K. Srinivas// J. Perinatol. – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 405–409.

192. Huang, C.C. Optimal achieved blood pressure for patients with stable coronary artery disease // C.C. Huang, H.B. Leu, W.H. Yin et al. // Sci. Rep. – 2017 Aug. 31. – Vol. 7, № 1. – P. 10137. doi:10.1038/s41598-017-10628-z.

193. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study / B.J. Wilson [et al.] // Br. Med. J. – 2003. – Vol. 326. – P. 845–851.

194. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107 / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). – London: RCOG Press, August 2010.

195. Hypertension in pregnancy raises risk of later cardiac death / R.T. Geirsson [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 112. – P. 286–292.

196. Irgens, H.U. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study / H.U. Irgens, L. Reisaeter, L.M. Irgens et al. // BMJ. – 2001. – Vol. 323, № 7323. – P. 1213–1217.

197. James, P.R. Management of hypertension before, during and after pregnancy / P.R. James, C. Nelson-Piercy // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1499–1504.

198. James, A. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and puerperium / A. James, C.D. Bushnell, M. Jamison // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 509–525.

199. Jensen, M.D. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines and the Obesity society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian et al. // Circulation. – 2013 Nov 12.

200. de Jesus, G.R. The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome nephropathy and

lupus nephritis / G.R. de Jesus, N.R. de Jesus, R.A. Levy, E.M. Klumb // *Lupus*. – 2014. – Vol. 23. – P. 1299–1301.

201. Jim, B. Acute kidney injury in pregnancy / B. Jim, V.D. Garovic // *Semin. Nephrol.* – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 378–385.

202. Jim, B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications / B. Jim, S.A. Karumanchi // *Semin. Nephrol.* – 2017 Jul. – Vol. 37, № 4. – P. 386–397.

203. Jones, J. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality / J. Jones, J. Holmen, J. De Graauw et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 402–408.

204. Kallela, J. The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort / J. Kallela, T. Jaaskelainen, E. Kortelainen et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 221.

205. Karumanchi, S.A. Advances in understanding of eclampsia / S.A. Karumanchi, M.D. Lindheimer // *Current Hypertension Reports.* – 2008. – Vol. 10. – P. 305–312.

206. Kattah, A.G. From delivery to dialysis: does preeclampsia count? / A.G. Kattah, V.D. Garovic // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018 May. – Vol. 71, № 5. – P. 601–604.

207. Kessous, R. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia / R. Kessous, I. Shoham-Vardi, G. Pariente et al. // *Heart.* – 2015. – Vol. 101. – P. 442–446.

208. Khairy, P. Changing mortality in congenital heart disease / P. Khairy, R. Ionescu-Ittu, A.S. Mackie et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1149–1157.

209. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int. Suppl.* – 2012. – Issue 1. – P. 1–126.

210. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.

211. Kouvari, M. Challenges in sex- and gender-centered prevention and management of cardiovascular disease: implications of genetic, metabolic and environmental paths / M. Kouvari, M. Yannakoulia, K. Souliotis, D.B. Panagiotakos // *Angiology.* – 2018 Jan. – 1:3319718756732 [Epub ahead of print]

212. Kunz, R. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, J.F. Mann // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 30–48.

213. Lambert, G. Preeclampsia: an update / G. Lambert, J.F. Brichant, G. Hartstein et al. // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 2014. – Vol. 65, № 4. – P. 137–149.

214. Lang, R.M. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; task force on chamber quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification // R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.

215. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233–270. Erratum in: *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2016 Sep. – Vol. 17, № 9. – P. 969. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 412.

216. Lea, J. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension / J. Lea, T. Greene, L. Hebert et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 947–953.

217. Leeman, L. Hypertensive disorders of pregnancy / L. Leeman, L.T. Dresang, P. Fontaine // *Am. Fam. Physician.* – 2016 Jan 15. – Vol. 93, № 2. – P. 121–127.

218. Lenfant, C. Management of hypertension in pregnancy / C. Lenfant // *J. Clin. Hypertens.* – 2001. – Vol. 3, № 2. – P. 71–72.

219. Lenfant, C. Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails / C. Lenfant, A.V. Chobanian, D.W. Jones, E.J. Roccella // *Hypertension.* – 2003 Jun. – Vol. 41, № 6. – P. 1178–1179.

220. Levey, A.S. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey, P.E. de Jong, J. Coresh et al. // *Kidney Int.* – 2010; <http://www.kidney-international.org>.

221. Levine, R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian // *New England J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 672–683.

222. Lin, Y.S. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan / Y.S. Lin, C.H. Tang, C.Y. Yang et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107. – P. 325–330.

223. Lisonkova, S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / S. Lisonkova, Y. Sabr, C. Mayer et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 771–781.

224. Louis, J. Pregnancy as a window to future health. Introduction / J. Louis, G. Saade // *Semin. Perinatol.* – 2015 Jun. – Vol. 39, № 4. – P. 253.

225. Lowe, S.A. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand: the SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 / S.A. Lowe, L. Bowyer, K. Lust et al. // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 55. – P. 11–16.

226. Lykke, J.A. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother / J.A. Lykke, J. Langhoff-Roos, B.M. Sibai et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 944–951.

227. Maas, A.H. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010 / A.H. Maas, Y.T. van der Schouw, V. Regitz-Zagrosek et al. // *Eur. Heart J.* – 2011 Jun. – Vol. 32, № 11. – P. 1362–1368.

228. MacClellan, L.R. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study / L.R. MacClellan, W. Giles, J. Cole et al. // *Stroke; a journal of cerebral circulation.* – 2007 Sep. – Vol. 38, № 9. – P. 2438–2445.

229. Macdorman, M.F. Recent increases in the U.S. maternal mortality rate: disentangling trends from measurement issues / M.F. Macdorman, E. Declercq, H. Cabral, C. Morton // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, № 3. – P. 447–455.

230. Magee, L.A. Clinical review: management of mild to moderate pregnancy hypertension / L.A. Magee, M.P. Ornstein, P. von Dadelszen // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 318. – P. 1332–1338.

231. Magee, L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L.A. Magee, L. Duley // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – CD002863.

232. Magee, L. Prevention and treatment of postpartum hypertension / L. Magee, P. von Dadelszen // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Issue 4. – Art. No. CD004351. DOI: 10.1002/14651858.CD004351.pub3.

233. Magee, L.A. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group: diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L.A. Magee, A. Pels, M. Helewa et al. // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – Vol. 4. – P. 105–145.

234. Magee, L.A. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy / L.A. Magee, P. von Dadelszen, E. Rey et al. // *New England J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 407–417.

235. Magnus, M.C. Pre-eclampsia and childhood asthma / M.C. Magnus, S.E. Håberg, P. Magnus et al. // *Eur. Respir. J.* – 2016 Dec. – Vol. 48, № 6. – P. 1622–1630.

236. Magnussen, E.B. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study / E.B. Magnussen, L.J. Vatten, T.I. Lund-Nilsen et al. // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 978.

237. Magnussen, E.B. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors / E.B. Magnussen, L.J. Vatten, G.D. Smith, P.R. Romundstad // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114. – P. 961–970.

238. Malhotra, M. Eclampsia is not a sign of latent hypertension / M. Malhotra, J.B. Sharma // *Br. Med. J.* – 2003. – Vol. 326. – P. 989–1000.

239. Mancia, G. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.

240. Mancia, G. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

241. Maric-Bilkan, C. Research recommendations from the national institutes of health workshop on predicting, preventing, and treating preeclampsia / C. Maric-Bilkan, V.M. Abrahams, S.S. Arteaga et al. // *Hypertension*. – 2019 Apr. – Vol. 73, № 4. – P. 757–766.

242. Martin, J.N. Jr. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure // J.N. Jr. Martin, B.D. Thigpen, R.C. Moore et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 246–254.

243. Marre, M. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study / M. Marre, J.G. Puig, F. Kokot et al. // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1613–1622.

244. Marwick, T.H. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging

(EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T.H. Marwick, T.C. Gillebert, G. Aurigemma et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 7. – P. 727–754.

245. Masuyama, H. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia / H. Masuyama, T. Segawa, Y. Sumida et al. // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117. – P. 314–320.

246. Masuyama, H. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease / H. Masuyama, E. Nobumoto, N. Okimoto et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2012. – Vol. 74. – P. 274–281.

247. Mazzella, G. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers / G. Mazzella, N. Rizzo, F. Azzarolli et al. // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – P. 504–508.

248. McDonald, S.D. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses / S.D. McDonald, A. Malinowski, Q. Zhou et al. // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 13. – P. 918–930.

249. Mehta, P.K. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular risk factor management / P.K. Mehta, M. Minissian, C.N.B. Merz // *Semin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 268–275.

250. Mercuro, G. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases / G. Mercuro, M. Deidda, A. Piras et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2010 Mar. – Vol. 11, № 3. – P. 207–220.

251. Mian, Z. Prior myocardial infarction is associated with coronary endothelial dysfunction in women with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease / Z. Mian, J. Wei, M. Bharadwaj et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016 Mar. – Vol. 15, № 207. – P. 137–139.

252. Mielke, M.M. Impaired cognition and brain atrophy decades after hypertensive pregnancy disorders / M.M. Mielke, N.M. Milic, T.L. Weissgerber et al. // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – cv 2016 Feb. – Vol. 9, № 2 (Suppl. 1). – P. S70–76.

253. Milic, N.M. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis / N.M. Milic, J. Milin-Lazovic, T.L. Weissgerber et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017 Jan. – Vol. 49, № 1. – P. 110–115.

254. Moe, S. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe, T. Drueke, J. Cunningham et al., *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 2089–2100.

255. Moldenhauer, J.S. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent / J.S. Moldenhauer, J. Stanek, C. Warshak et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 1173–1177.

256. Mol, B.W.J. Pre-eclampsia / B.W.J. Mol, C.T. Roberts, S. Thangaratinam et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 999–1011.

257. Mongraw-Chaffin, M.L. Preeclampsia and cardiovascular disease death: Prospective evidence from the child health and development studies cohort / M.L. Mongraw-Chaffin, P.M. Cirillo, B.A. Cohn // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – P. 166–171.

258. Mosca, L. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines / L. Mosca, A.H. Linfante, E.J. Benjamin et al. // *Circulation.* – 2005 Feb. 1. – Vol. 111, № 4. – P. 499–510.

259. Mosca, L. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a Guideline from the American Heart Association / L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1243–1262.

260. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. writing group members // *Circulation.* – 2016 Jan. 26. – Vol. 133, № 4. – P. e38–360.

261. Mudd, L.M. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery / L.M. Mudd, C.B. Holzman, J.M. Catov et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012 Jun. – Vol. 91, № 6. – P. 726–735.

262. Murphy, D.J. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia / D.J. Murphy, G.M. Stirrat // *Hypertens. Pregnancy.* – 2000. – Vol. 19. – P. 221–231.

263. Nabhan, A.F. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension / A.F. Nabhan, M.M. Elsedawy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – CD006907.

264. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults: update of clinical guidelines 18 and 34. – London, UK: Royal College of Physicians (UK). – 2011.

265. Ness, R.B. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications / R.B. Ness, J.M. Roberts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 1365–1370.

266. Ness, R.B. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia / R.B. Ness, B.M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 40–49.

267. www.nice.org.uk/guidance/cg107

268. Oakley, C. Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy / C. Oakley, A. Child, B. Iung et al. // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761–781.

269. Olde Engberink, R.H. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis / R.H. Olde Engberink, W.J. Frenkel, B. van den Bogaard et al. // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1033–1040.

270. Paauw, N.D. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention / N.D. Paauw, K. Luijken, A. Franx et al. // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2016 Feb. – Vol. 130, № 4. – P. 239–246.

271. Papageorghiou, A.T. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group: Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation / A.T. Papageorghiou,

C.K. Yu, R. Bindra et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 18. – P. 441–449.

272. Papageorghiou, A.T. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: A review / A.T. Papageorghiou, C.K. Yu, S. Cicero et al. // *J. Maternal Fetal Neonatal Med.* – 2002. – Vol. 12. – P. 78–88.

273. Papageorghiou, A.T. First trimester screening for preeclampsia / A.T. Papageorghiou, S. Campbell // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 594–600.

274. Paruk, F. Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset preeclampsia / F. Paruk, J. Moodley // *Semin. Neonatol.* – 2000. – Vol. 5. – P. 197–207.

275. Pearson, G.D. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review / G.D. Pearson, J.C. Veille, S. Rahimtoola et al. // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – P. 1183–1188.

276. Perni, U. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy / U. Perni, C. Sison, V. Sharma et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – P. 740–746.

277. Phipps, E.B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E.B. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 1102–1113.

278. Phyllis, A. Preeclampsia: a «nephrocentric» view / A. Phyllis // *Adv. Chronic Kidney Rev.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 280–286.

279. Piccoli, G.B. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy / G.B. Piccoli, G. Cabiddu, S. Castellino et al. // *J. Nephrol.* – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 307–317.

280. Piepoli, M.F. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) / M.F. Piepoli,

A.W. Hoes, S. Agewall et al. // European Heart Journal advance access published May 23, 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

281. Podymow, T. Hypertension in pregnancy / T. Podymow, P. August // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2007 Apr. – Vol. 14, № 2. – P. 178–190.

282. Podymow, T. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia / T. Podymow, P. August // Hypertens. Pregnancy. – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 294–300.

283. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016.

284. Portelinha, A. Haemostatic factors in women with history of preeclampsia / A. Portelinha, A.S. Cerdeira, L. Belo et al. // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 52–56.

285. Prakash, J. Acute kidney injury in pregnancy specific disorders / J. Prakash, V.C. Ganiger // Indian J. Nephrol. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 258–270.

286. Pre-eclamptic pregnancies: an opportunity to identify women at risk for future cardiovascular disease / I.M. Craici [et al.] // Women's Health. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 133–135.

287. Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care, 3rd edition. A guide for essential practice. – Geneva: World Health Organization. – 2015. ISBN-13: 978-92-4-154935-6

288. Raman, M.R. Influence of preeclampsia and late-life hypertension on MRI measures of cortical atrophy / M.R. Raman, N. Tosakulwong, S.M. Zuk et al. // J. Hypertens. – 2017 Dec. – Vol. 35, № 12. – P. 2479–2485.

289. Rana, S. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile / S. Rana, W.T. Schnettler, C. Powe et al. // Hypertens. Pregnancy. – 2013. – Vol. 32. – P. 189–201.

290. Regitz-Zagrosek, V. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy / V. Regitz-Zagrosek, C.B. Lundqvist, C. Borghi et al. // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 3147–3197.

291. Regitz-Zagrosek, V. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy / V. Regitz-Zagrosek, J.W. Roos-Hesselink, J. Bauersachs et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – P. 3165–3241.

292. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183, № 1. – P. S1–S22.

293. Rich-Edwards, J.W. Breathing life into the lifecourse approach: pregnancy history and cardiovascular disease in women / J.W. Rich-Edwards, T.F. McElrath, S.A. Karumanchi, E.W. Seely // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 331–334.

294. [Rich-Edwards](#), J.W. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? / [J.W. Rich-Edwards](#), [A. Fraser](#), [D.A. Lawlor](#), [J.M. Catov](#) // [Epidemiol. Rev.](#) – 2014. – Vol. 36, № 1. – P. 57–70.

295. Ridker, P.M. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai, N.R. Cook // *JAMA: the journal of the American Medical Association*. – 2007 Feb 14. – Vol. 297, № 6. – P. 611–619.

296. Roberts, J.M. Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy / J.M. Roberts, G.D. Pearson, J.A. Cutler, M.D. Lindheimer // *Hypertens. Pregnancy*. – 2003. – Vol. 22, № 2. – P. 109–127.

297. Roberts, J.M. Pregnancy is a screening test for later life cardiovascular disease: now what? Research recommendations / J.M. Roberts, J.M. Catov // *Womens Health Issues*. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. e123–128.

298. Rodie, V.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? / V.A. Rodie, D.J. Freeman, N. Sattar, I.A. Greer // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 175, № 2. – P. 189–202.

299. Rolfo, A. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers / A. Rolfo, R. Attini, A.M. Nuzzo et al. // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – P. 177–181, 2013.

300. Roush, G.C. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects // G.C. Roush, M.E. Ernst, J.B. Kostis et al. // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1041–1046.

301. Ruggenenti, P. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial / P. Ruggenenti, A. Fassi, A.P. Ilieva et al. // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 207–216.

302. Ruys, P.T.E. Adult congenital heart disease with focus on pregnancy / P.T.E. Ruys [et al.]. – Erasmus Universiteit Rotterdam, 2013. – 282 p.

303. Sarnak, M.J. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm / M.J. Sarnak, A.S. Levey // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, № 4 (Suppl. 1). – P. 117–131.

304. Scantlebury, D.C. Impact of a history of hypertension in pregnancy on later diagnosis of atrial fibrillation / D.C. Scantlebury, A.G. Kattah, T.L. Weissgerber et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018 May. – Vol. 13, № 7 (10). pii: e007584.

305. Schmieder, R.E. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk / R.E. Schmieder, K.F. Hilgers, M.P. Schlaich, B.M. Schmidt // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1208–1219.

306. Schmieder, R.E. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease / R.E. Schmieder, J.F. Mann, H. Schumacher et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1353–1364.

307. Screening for high blood pressure: U. S. Preventive services task force reaffirmation recommendation statement / *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 783–786.

308. [Seely, E.W.](#) Risk of future cardiovascular disease in women with prior preeclampsia: a focus group study / E.W. [Seely](#), J. [Rich-Edwards](#), J. [Lui et al.](#) // [BMC](#)

[Pregnancy Childbirth](#). – 2013 Dec 21. – Vol. 13, № 240. doi: 10.1186/1471-2393-13-240.

309. Seely, E.W. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? / E.W. Seely, E. Tsigas, J.W. Rich-Edwards // *Semin. Perinatol.* – 2015 Jun. – Vol. 39, № 4. – P. 276–283.

310. Sharma, K.J. Postpartum hypertension: etiology, diagnosis, and management / K.J. Sharma, S.J. Kilpatrick // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2017 Apr. – Vol. 72, № 4. – P. 248–252.

311. Sharma, K.J. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: a randomized controlled trial / K.J. Sharma, N. Greene, S. Kilpatrick // *Hypertens. Pregnancy.* – 2017. – Vol. 36. – P. 44–47.

312. Sharma, K.J. Pregnancies complicated by both preeclampsia and growth restriction between 34 and 37 weeks' gestation are associated with adverse perinatal outcomes / K.J. Sharma, T.F. Esakoff, A. Guillet et al. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2017. – Vol. 30, № 19. – P. 2342–2345.

313. Shawwa, K. Pregnancy, preeclampsia, and brain / K. Shawwa, N.A. McDonnell, V.D. Garovic // *Hypertension.* – 2018 Dec. – Vol. 72, № 6. – P. 1263–1265.

314. Shufelt, C.L. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease / C.L. Shufelt, C.N. Bairey Merz // *J. Am. Coll. Card.* – 2009 Jan. 20. – Vol. 53, № 3. – P. 221–231.

315. Skurnik, G. Improving the postpartum care of women with a recent history of preeclampsia: a focus group study / G. Skurnik, A.T. Roche, J.J. Stuart et al. // *Hypertens. Pregnancy.* – 2016 Aug. – Vol. 35, № 3. – P. 371–381.

316. Sibai, B.M. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis / B.M. Sibai, C. Saringlu, B.M. Mercer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166. – P. 1757–1763.

317. Sibai, B.M. Pre-eclampsia / B.M. Sibai, G. Dekker, M. Kupfermine // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.

318. Sinisalo, J. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo, H. Vanhanen, P. Pajunen et al. // *British J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47. – P. 661–665.

319. Siu, S.C. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease / S.C. Siu, M. Sermer, J.M. Colman et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 515–521.

320. Smith, G.C. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births / G.C. Smith, J.P. Pell, D. Walsh // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357, № 9273. – P. 2002–2006.

321. Smyth, A. Preeclampsia: a cardiorenal syndrome in pregnancy / A. Smyth, C. Ronco, V.D. Garovic // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017 Feb. – Vol. 19, № 2. – P. 15.

322. Spracklen, C.N. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis / C.N. Spracklen, C.J. Smith, A.F. Saftlas et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 180, № 4. – P. 346–358.

323. Stangl, V. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience / V. Stangl, J. Schad, G. Gossing et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2008. – Vol. 10. – P. 855–860.

324. Steegers, E.A. Pre-eclampsia / E.A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 631–644.

325. Stock, E.O. Cardiovascular disease in women / E.O. Stock, R. Redberg // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2012 Nov. – Vol. 37, № 11. – P. 450–526.

326. Stone, N.J. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein et al. // *Circulation.* – 2013 Nov. 12; <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation>

327. Stuart, J.J. Maternal recall of hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review / J.J. Stuart, C.N. Bairey Merz, S.L. Berga et al. // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2013 Jan. – Vol. 22, № 1. – P. 37–47.

328. Stramba-Badiale, M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project / M. Stramba-Badiale // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1677–1685.

329. Tenhola, S. Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring / S. Tenhola, E. Rahiala, P. Halonen et al. // *Pediatr. Res.* – 2006 Feb. – Vol. 59, № 2. – P. 320–324.

330. Thadhani, R. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia / R. Thadhani, H. Hagmann, W. Schaarschmidt et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 903–913.

331. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP / A.L. Tranquilli [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – Vol. 4. – P. 97–104.

332. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 195–211.

333. Tocci, G. Development of heart failure in recent hypertension trials / G. Tocci, S. Sciarretta, M. Volpe // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1477–1486.

334. U.S. Food & Drug Administration. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.

335. U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: clinical summary / AHRQ. – 2009 Apr.; Publication No. 09-05131-EF-2. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/tobacco/tobaccosum2.htm>.

336. Vaidya, V.R. Burden of arrhythmia in pregnancy / V.R. Vaidya, S. Arora, N. Patel et al. // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 619–621.

337. Veerbeek, J.H. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension / J.H.

Veerbeek, W. Hermes, A.Y. Breimer et al. // Hypertension. – 2015. – Vol. 65. – P. 600–606.

338. Vikse, B. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease / B. Vikse, L. Irgens, T. Leivestad et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 800–809.

339. Vitek, L. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis / L. Vitek, M. Zelenková, R. Brůha // Dig. Liver Dis. – 2010. – Vol. 42, № 12. – P. 911–912.

340. Voigt, H.J. Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency / H.J. Voigt, V. Becker // J. Perinat. Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 139–147.

341. Voigt, M. Obesity and pregnancy – a risk profile / M. Voigt, S. Straube, M. Zygmunt et al. // Z. Geburtshilfe Neonatol. – 2008. – Vol. 212, № 6. – P. 201–205.

342. Wagner, S.J. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts / S.J. Wagner, S. Barac, V.D. Garovic // J. Clin. Hypertens. – 2007. – Vol. 9, № 7. – P. 560–566.

343. Weidmann, P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies / P. Weidmann // Drug Safety. – 2001. – Vol. 24. – P. 1155–1165.

344. Weiss, B.M. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996 / B.M. Weiss, L.K. von Segesser, E. Alon et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 179. – P. 1643–1653.

345. Weissgerber, T.L. [Impaired flow-mediated dilation before, during, and after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis](#) / T.L. Weissgerber, N.M. Milic, J.S. Milin-Lazovic, V.D. Garovic // Hypertension. – 2016 Feb. – Vol. 67, № 2. – P. 415–423.

346. Whelton, P.K. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines /

P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71, № 19. – P. e127–e248.

347. Williams, D. Pregnancy: a stress test for life / D. Williams // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15, № 6. – P. 465–471.

348. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, 3021–3104

349. Wilson, B.J. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study / B.J. Wilson, M.S. Watson, G.J. Prescott et al. // Br. Med. J. – 2003. – Vol. 326. – P. 845–851.

350. [Wu, P.](#) Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis / P. [Wu](#), C.S. [Kwok](#), R. [Haththotuwa](#), et al. // [Diabetologia](#). – 2016 Dec. – Vol. 59, № 12. – P. 2518–2526.

351. [Wu, P.](#) Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis / P. [Wu](#), R. [Haththotuwa](#), C.S. [Kwok](#) et al. // [Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes](#). – 2017 Feb. – Vol. 10, № 2. pii: e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.

352. Young, B. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia / B. Young, M.R. Hacker, S. Rana // Hypertension in pregnancy. – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 50–58.

353. de Zeeuw, D. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy / D. de Zeeuw, G. Remuzzi, H.H. Parving et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 921–927.

354. Zeisler, H. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine et al. // New England J Medicine. – 2016. – Vol. 374. – P. 13–22.

355. Zhao, M. Sex differences in risk factor management of coronary heart disease across three regions / M. Zhao, I. Vaartjes, I. Graham et al. // *Heart*. – 2017 Oct. – Vol. 103, № 20. – P. 1587–1594.

356. Zeng, X. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals / X. Zeng, G.M. McMahon, D.W. Bates, S.S. Waikar // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 12–20.

357. Zillich, A.J. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review / A.J. Zillich, J. Garg, S. Basu et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 219–224.

358. Zoet, G.A. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia / G.A. Zoet, M.P. Koster, B.K. Velthuis et al. // *Maturitas*. – 2015 Oct. – Vol. 82, № 2. – P. 153–161.