

На правах рукописи

ИСХАКОВА
Альфия Сабитовна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – Гайсин Ильшат Равилевич, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Рунихина Надежда Константиновна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования;

Чулков Василий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии

Ведущая организация: Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2019 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 в ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах vak.minobrnauki.gov.ru и университета www.pdma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Результаты клинических и эпидемиологических исследований гендерных особенностей развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) свидетельствуют о высоком риске их у женщин (*G. Mercurio et al., 2010; L. Mosca et al., 2011; D. Mozaffarian et al., 2016; С.А. Бойцов и др., 2017; M. Zhao et al., 2017; М.Г. Глезер, 2019*). АССЗ стали главной причиной смертности у женщин, и, в сравнении с мужчинами, ее показатели не снижаются (*E.O. Stock, R.Redberg, 2012; S.H. Bots et al., 2017; M. Kouvari et al., 2018*). У женщин отмечается большая, чем у мужчин, частота таких факторов риска АССЗ, как ожирение, низкий уровень липопротеидов высокой плотности и физической активности, гипертриглицеридемия, дисфункция эндотелия, тревога, депрессия (*О.Н. Ткачева и др., 2006; И.Е. Чазова и др., 2006; Е.И. Чазов и др., 2007; L. Mosca et al., 2011; Г.А. Муромцева и др., 2014; Z. Mian et al., 2016; M. Kouvari et al., 2018*). Женщины менее активно в сравнении с мужчинами модифицируют образ жизни, 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). У них меньший уровень беспокойства о здоровье, чаще женщины задерживаются с обращением за медицинской помощью при появлении симптомов болезни. Медицинские работники, в свою очередь, при оказании помощи женщинам несвоевременно распознают симптомы заболеваний и осложнений, не в полной мере используют диагностические тесты и лечебные мероприятия (*E.O. Stock, R. Redberg, 2012; С.А. Бойцов и др., 2017; Н.В. Погосова и др., 2017; M. Zhao et al., 2017; В.Н. Ларина, Д.А. Орлов, 2019; Н.А. Ковалькова и др., 2019*).

Кроме анатомических и физиологических особенностей существуют специфичные женские факторы риска, синдромы и болезни, связанные с различными периодами жизни, которые являются весьма значимыми для выявления женщин с повышенным риском АССЗ: мигрень, истерическое расстройство личности, репродуктивные нарушения в виде невынашивания беременности, синдрома поликистозных яичников, преэклампсии – ПЭ, гестационного диабета, далее – ранняя менопауза, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром, эндокринные расстройства, ревматические заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП). После 55 лет достаточно часто развиваются персистирующие вазомоторные симптомы, кортикальные расстройства, «молодые» инсульты и острые коронарные синдромы, терминальная ХБП (*Н.К. Рунихина, 2011; S.E. Elias-Smale et al., 2015; Л.В. Адамян и др., 2016; M.R. Raman et al., 2017; Р.И. Стрюк и др., 2018; А.Ю. Иванова, И.В. Долгалёв, 2018; Д.Б. Пикколи и др., 2018; G.E. Ashuntantang et al., 2018; J.P. Beckman et al., 2018; A.G. Kattah, V.D. Garovic, 2018*).

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 (*M. Stramba-Badiale, 2010; A.H. Maas et al., 2011*). 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 (*G. Mercurio et al., 2010; A.H. Maas et al., 2011; E.O. Stock, R. Redberg, 2012; M. Kouvari et al., 2018*).

Выявление женщин с анамнезом гипертензивных расстройств при беременности представляет собой возможность профилактики развития АССЗ уже на ранних этапах послеродового ведения (*J.M. Roberts, J.M. Catov, 2012; J.W. Rich-Edwards et al., 2014; P.K. Mehta et al., 2015; G.A. Zoet et al., 2015; G. Skurnik et al., 2016; В.С. Чулков, 2016; Р.И. Стрюк и др., 2018*). Женщины, перенесшие гестационную АГ или ПЭ / эклампсию, имеют в последующем удвоенный риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и смерти от АССЗ, четырехкратный риск ГБ и сердечной недостаточности (*M.C. Brown et al., 2013; E.W. Seely et al., 2013, 2015; C. Bushnell et al., 2014; F. Charlton et al., 2014; B. Jim et al., 2017; P. Wu et al., 2017*), более повышенный риск сахарного диабета, ХБП, фибрилляции предсердий, чем женщины с анамнезом нормальных беременностей (*J. Bohrer, D.B. Ehrenthal, 2015; J. Louis, G. Saade, 2015; D. Ayansina et al., 2016; N.D. Paauw et al., 2016; P. Wu et al., 2016; G.E. Ashuntantang et al., 2018; D.C. Scantlebury et al., 2018*). При этом, как установили *N.M. Breetveld* и соавт. (2015), 10–30 летний риск АССЗ повышен только у тех женщин, кто после ПЭ имеет АГ. Эти растущие знания в «акушерско-гинекологической кардиологии» являются важным призывом к большему взаимодействию между специалистами для дальнейшего улучшения профилактики АССЗ у этих женщин (*Н.К. Рунихина, 2011; S.E. Elias-Smale et al., 2015; В.Н. Серов и др., 2017; S. Butalia et al., 2018*).

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 (*О.Н. Ткачева и др., 2010; V. Regitz-Zagrosek et al., 2018; Р.И. Стрюк и др., 2018; N.J. Stone et al., 2013; C. Bushnell et al., 2014; D.C. Goff et al., 2014; B. Williams et al., 2018*).

В настоящее время данных по длительному ведению женщин с АГ после родов нет. Имеются единичные работы по краткосрочному применению лабеталола, гидралазина, нифедипина, фуросемида при АГ после родов (*L. Magee, P. von Dadelszen, 2013; T. Firoz et al., 2014; K.J. Sharma et al., 2017*), 6-месячному использованию эналаприла (*О.Н. Ткачева и др., 2006*), небиволола (*А.В. Васильева, 2005*). Изложенное выше определило цель и задачи настоящей работы.

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 годового лечения ГБ у кормящих и некормящих матерей с использованием метилдопы и ретардного индапамида в группе женщин умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска.
3. Оценить эффективность лечения некормящих 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 некормящих матерей с поражением почек после родов тканевоаффинными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в монотерапии или в комбинации с индапамидом и метилдолой 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 аполипопротеинового 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-мишеней при АГ, установленных АССЗ 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 ГБ во время беременности имеют умеренный и высокий общий послеродовой сердечно-сосудистый риск.
2. Монотерапия ретардным индапамидом в группе некормящих матерей с АГ 1 и 2 степени умеренного и высокого риска является безопасной и более эффективной, чем монотерапия метилдолой 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 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 гипертензией в России» «ДИАЛОГ» (2007) и в создании Европейских обсервационных регистров «Беременность и болезни сердца» и «Регистр беременности и болезни 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, 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%.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ИГМА на базе РКДЦ с 2000 по 2017 год в созданной системе единой стратегии и тактики наблюдения, лечения и родоразрешения беременных УР с кардиоваскулярной патологией, а также прегравидарной подготовки этих женщин и послеродового ведения.

Проведен анализ историй болезни, историй родов у 1530 беременных женщин с различными формами АГ. Из них произведена выборка 180 случаев для проспективного наблюдения и ведения женщин с АГ после родов (рис.). Анализ мощности (98,5%) показал адекватность объемов выборки для получения статистически значимых результатов.

Критерии включения в субисследование 1: АГ, сохраняющаяся через 6–12 недель после родов, – ГБ 1, 2 степени I стадии (критерием хронической АГ является сохранение АГ через 42 дня (Р.И. Стрюк и др., 2013; *V. Regitz-Zagrosek et al., 2018*) или, по другим рекомендациям, 12 недель после родов (*Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000*; О.Н. Ткачева и др., 2010; Р.И. Стрюк и др., 2018)); возраст 18 лет и старше; ГБ 1, 2 степени I стадии в период беременности; перенесенная умеренно выраженная поздновозникшая ПЭ. Критерии включения в субисследование 2: ГБ 1, 2 степени II стадии; возраст 18 лет и старше; ГБ 1, 2 степени II стадии в период беременности; перенесенная умеренно выраженная поздновозникшая преэклампсия на фоне ГБ 1, 2 степени II стадии; атерогенная дислипидемия. Критерии включения в субисследование 3: ГБ 2, 3 степени II и III стадии; возраст 18 лет и старше; перенесенная умеренно выраженная или тяжелая рановозникшая преэклампсия на фоне ГБ 2, 3 степени II, III стадии; поражение почек. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, гестационная АГ, гестационный диабет, эндокринопатии, для субисследования 2 – желчнокаменная болезнь и панкреатиты.

Рисунок. Дизайн исследования



Стратификация общего сердечно-сосудистого риска у пациенток с АГ после родов осуществлялась согласно российским клиническим рекомендациям 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (табл. 1). В описании АГ использовалась терминология, принятая ESC (в т.ч. президентом Российского кардиологического общества – РКО – Е.В. Шляхто) и экспертами РКО в 2018 году (*B. Williams et al., 2018*; Ж.Д. Кобалава с соавт., 2018).

Таблица 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
нарушение гликемии натощак, % (<i>n</i>)	16,4 (10)	19,0 (4)	21,4 (21)	>0,05
нарушенная толерантность 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
семейный анамнез ранних АССЗ, % (<i>n</i>)	78,7 (48)	19,0 (4)	84,6 (83)	I-II, II-III<0,001
Бессимптомное поражение органов:				I-II, I-III<0,01;
ГЛЖ, % (<i>n</i>)	62,3 (38)	33,3 (7)	81,6 (80)	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

У женщин, перенесших ПЭ, отмечалась бóльшая, чем при «чистой» ГБ, частота наследственной отягощенности по ПЭ и бóльшая частота развития ПЭ в предыдущих беременностях. У женщин с ГБ чаще, чем при «чистой» ПЭ, 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 ПЭ значительно увеличило число пациенток с атерогенной дислипидемией и альбуминурией. ГБ сопровождалась большей частотой ГЛЖ, увеличения толщины интимы-медиа или наличием атеросклеротических бляшек. У женщин с неосложненной ГБ и ПЭ без анамнеза ГБ отмечался умеренный и высокий послеродовой сердечно-сосудистый риск. Пациентки с ГБ, перенесшие ПЭ, имели преимущественно высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск после родов за счет высокой частоты бессимптомного поражения органов-мишеней и наличия установленных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

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

1. АГ 1, 2 степени без бессимптомного поражения органов (субисследование 1);
2. АГ 1, 2 степени с атерогенной дислипидемией без поражения почек (субисследование 2);
3. АГ 2, 3 степени с поражением почек (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 ПЭ, 23 – с анамнезом ГБ 1, 2 степени I стадии при беременности, 20 – с перенесенной умеренно выраженной ПЭ на фоне ГБ 1, 2 степени I стадии). При прерывании лактации (1-я группа, $n=32$) женщины принимали индапамид SR 1,5 мг в день в течение 1 года, 32 кормящие матери 2-й группы сравнения – подобранные по контролю АД дозы метилдопы 500–2000 мг в сутки в 2–3 приема. Исходных клинико-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 *Pa*, 24 – *Pb* 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 ПЭ). При отказе от грудного вскармливания (1-я группа, $n=31$) женщины принимали индапамид SR 1,5 мг в день и УДХК по 250 мг 3 раза в день в течение 1 года. Кормящие матери 2-й группы сравнения ($n=31$) получали лечение подобранными по контролю АД дозами метилдопы – 500–2000 мг в сутки в 2–3 приема. Исходных различий между группами 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 и III стадии, с альбуминурией или протеинурией и снижением рСКФ. Все перенесли рановозникшую (до 34 недель беременности) умеренно выраженную или тяжелую ПЭ. Прервавшие лактацию женщины (1-я группа, $n=33$) принимали тканевоаффинные иАПФ периндоприл ($n=19$), рамиприл ($n=5$) или комбинацию периндоприла с индапамидом SR ($n=9$) в течение 1 года в дозах, достаточных для контроля АД. Кормящие женщины (2-я группа, $n=21$) принимали метилдопу 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. При повышенном уровне креатинина ограничивался прием белковой пищи. Некормящим матерям рекомендована общепринятая в профилактической кардиологии диета (M.F. Piepoli et al., 2016).

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 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%) 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%) были 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 кормить ребенка ($n=12$, 20%); вынужденный выход матери на работу ($n=11$, 18,3%); пороки развития ребенка, требующие отдельного пребывания его с матерью ($n=3$, 5%).

Всем женщинам проводили стандартное общеклиническое обследование, включая **комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования**: динамический контроль показателей ЭКГ, эхокардиографии, клиническое измерение АД ($AD_{кл}$), суточное мониторирование и самоконтроль АД, определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и толщины интимы-медии (ТИМ) общей сонной артерии, по показаниям – суточный мониторинг ЭКГ, УЗИ почек. В динамический лабораторный контроль входило исследование крови (полный анализ с подсчетом числа тромбоцитов) и мочи, суточной протеинурии и альбуминурии, сывороточных уровней креатинина с расчетом СКФ по *СКД-EPI*, 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 по клиническим показаниям. По данным медицинских документов фиксировали анамнез предшествующей беременности, состояние здоровья новорожденного.

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 $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе наблюдения женщин в **субисследовании 1** показатели клинического АД существенно не различались в обеих группах, где отмечено существенное, в сравнении с исходными показателями, снижение АД до целевых значений ($p < 0,01$). Нежелательных явлений терапии обоими препаратами со стороны матерей не отмечено, 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. 2). Уровни печеночных трансаминаз существенно снизились в ходе лечения индапамидом, в группе метилдопы они не претерпели достоверных изменений. 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.

Исходные показатели свидетельствовали о наличии умеренного и высокого общего сердечно-сосудистого риска у женщин субисследования 1 (табл. 2). Отметим, что 21 женщина с ГБ после родов имела в анамнезе «чистую» ПЭ.

Прием индапамида SR способствовал достоверному снижению массы тела женщин на $11,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), ИММЛЖ на $16,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,01$), альбуминурии на $85,9$ [64,5; 96,8]% ($p < 0,001$), росту ЭЗВД на $3,8 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). 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, увеличении ЭЗВД – табл. 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 снижению массы тела у женщин в группе индапамида, вероятно, привела и возможность соблюдения диеты при прерывании лактации с более существенной нормализацией гестационной липидемии по сравнению с кормящими, лечившимися метилдопой (табл. 2).

Из 32 женщин, принимавших метилдопу, у 20 (62,5%) к концу года наблюдения сохранялась альбуминурия 30–300 мг/сут и у 15 (46,9%) – ГЛЖ, что уже не может быть объяснено последствием гестационных и патологических (ПЭ) 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 поражения органов-мишеней через 12 месяцев лечения не отмечалось ($p<0,01$).

Таблица 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 p	
	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** /76,3±2,0**	151,2±4,1/ 100,8±3,1	126,2±2,9** /79,6±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-А1	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
K^+ плазмы, ммоль/л	3,95±0,32	3,84±0,26	3,93±0,31	3,99±0,32	> 0,05	> 0,05
Na^+ 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 $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

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, снижению числа пациенток с эксцентрической *ГЛЖ* и меньшей частоте нормальной геометрии ЛЖ через год лечения, а также к развитию концентрической *ГЛЖ*.

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 *СМАД* при первичном мониторинговании характеризовались значительным повышением уровней САД, ДАД, пульсового и среднего АД, тахикардией, ростом «двойного произведения», высокой вариабельностью АД, продолжительностью систоло-диастолической АГ, низким двухфазным перепадом АД «день–ночь», а также повышенной величиной утреннего подъема САД и ДАД – косвенными признаками избыточной нейрогуморальной активации.

В динамике в обеих группах через год лечения произошло существенное снижение суточного, дневного и ночного САД и ДАД, двойного произведения, индекса времени. При этом в группе индапамида *SR* снизилось пульсовое АД, а в группе метилдопы этого не произошло, в 1-й группе существенно снизились вариабельность АД и AD_{cp} и повысился суточный индекс по сравнению со 2-й. При межгрупповом сравнении показателей *СМАД* обнаружено, что в группе индапамида *SR* 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. Среди женщин группы метилдопы было меньше, чем в группе индапамида, дипперов и больше нон-дипперов. Таким образом, терапия индапамидом-ретард 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 представляют необходимость ограничить прием этого «стандартного» препарата в период после родов, возможно, в пользу других разрешенных в период лактации лекарственных средств или при прекращении грудного вскармливания – в пользу индапамида *SR*.

В **субисследовании 2** изучалась эффективность и безопасность комбинированного применения индапамида *SR* и *УДХК* в сравнении с метилдопой у женщин с АГ и атерогенной дислипидемией после родов. *УДХК* и индапамид *SR* продемонстрировали хороший профиль безопасности: побочных эффектов терапии со стороны матери не отмечено. 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. В 1-й группе улучшился 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 не отмечено.

Через год лечения индапамидом SR и УДХК масса тела женщин снижалась достоверно больше в сравнении с группой метилдопы. Значимое различие в пользу 1-й группы представила также динамика альбуминурии и ИММЛЖ, который в ходе лечения метилдопой не изменился (табл. 3). Перенесенная преэклампсия сопровождалась эндотелиальной дисфункцией у 26 (83,9%) и 25 (80,6%) женщин 1-й и 2-й групп, соответственно ($p>0,05$). Применение индапамида SR и УДХК 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 ($p_{1-2}=0,029$).

Таблица 3. Динамика показателей факторов риска и поражения органов-мишеней 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-А1	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 $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Достоверных изменений уровня глюкозы и рСКФ в обеих группах найдено не было. В 1-й произошло значимое снижение уровня печеночных трансаминаз и отмечена тенденция к снижению уровня сывороточного натрия (табл. 3). Женщины, перенесшие ПЭ, 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 УДХК. В группе метилдопы женщины некоторое время продолжали испытывать подобные диспепсические проявления. Уровни АСТ, АЛТ у них не претерпели существенной динамики (табл. 3).

Применение УДХК и индапамида *SR* сопровождалось высокой приверженности к лечению.

Результаты исследования демонстрируют большие возможности индапамида *SR* и УДХК 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 ПЭ.

В субисследование 3 вошли 54 женщины после родов с АГ 2 степени ($n=29$, 53,7%), 3 степени ($n=25$, 46,3%) и поражением почек. Высокая альбуминурия – А3 (30–299 мг/л) отмечалась в 48 случаях (88,9%), А4 – протеинурия – в 6 (11,1%), умеренное снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²) – в 32 (59,3%), умеренно-средняя СКФ (45–59 мл /мин/1,73 м²) – в 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 ХСН I стадии. Все женщины перенесли рановозникшую (до 34 недель беременности) умеренно выраженную ($n=36$, 66,7%) или тяжелую ПЭ ($n=18$, 33,3%). Преждевременные роды были у 28 (51,9%) пациенток, маловесные дети родились в 45 (83,3%) случаях. Все дети живы, у 23 новорождённых (42,6%) имелись признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии, у 15 (27,8%) – внутриутробного инфицирования.

Анализ исходных показателей свидетельствовал о наличии у этих женщин высокого и очень высокого общего сердечно-сосудистого риска (табл. 4). У женщин на протяжении года наблюдения сохранялась атерогенная дислипидемия, что требовало раннего назначения статинов для первичной профилактики АССЗ при условии полной гарантии эффективной контрацепции.

Женщины 1-й группы были предупреждены о необходимости эффективной контрацепции при приеме *иАПФ*. Двадцать женщин 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 $3,4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к уменьшению

альбуминурии на 17,7 [10,3; 28,7]% ($p>0,05$) и росту рСКФ на 7,2 [2,1; 15,6]% ($p>0,05$). Зафиксировано увеличение числа больных ХСН на 33,3±4,8% ($p<0,05$) – табл. 4. Высокая альбуминурия (30–299 мг/л, или микроальбуминурия) сохранилась у всех пациенток группы с использованием метилдопы. 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 с поражением органов-мишеней и установленными болезнями сердца, сосудов и почек.

Таблица 4. 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±5,8/1 02,8±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-А1	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 $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

К концу года проводимого лечения с помощью иАПФ, наоборот, кроме эффективного контроля АД, статистически значимо снизились показатели общего ХС на 12,3±1,2% ($p<0,05$), ТГ на 19,9±1,8% ($p<0,05$), что скорее всего связано с возможностью некормящих женщин соблюдать диету. Уровень альбумин-/протеинурии снизился на 90 [69; 150]% ($p<0,001$), диаметр плечевой

артерии на $18,2 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$), скорость кровотока в ней на $8,5 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Частота ХСН также снизилась на $27,3 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$); повысились значения ФВ ЛЖ на $8,2 [3,2; 18,3]\%$ ($p < 0,01$) и рСКФ на $20,8 [8,7; 29,3]\%$ ($p < 0,01$). Уменьшился ИММЛЖ на $27,5 [12,3; 38,3]\%$ ($p < 0,01$), а ЭЗВД возросла на $10 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), что значительно больше в группе принимавших иАПФ по сравнению с группой метилдопы. ХБП С1 стадии диагностирована через год лечения у 7 (21,2%) женщин ($p_{1-2} < 0,01$), ХБП С2 стадии – ни в одном случае ($p_{1-2} < 0,01$).

Проведена оценка влияния АГ у женщин субисследования 3 на процессы *кардиоваскулярного ремоделирования* (табл. 5). Исходно после родов отмечалось преимущественно 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.

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. Констатируется увеличение частоты концентрической ГЛЖ вследствие уменьшения доли смешанной ГЛЖ (табл. 5). 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 метилдопы способности вызывать обратное ремоделирование.

Нарушения *диастолической функции* наблюдались у всех 100% женщин в течение года приема метилдопы: так, III рестриктивный тип ДД уже не встречался через 6 месяцев лечения, через 12 месяцев уменьшилась частота II типа ДД. Подобная динамика состоялась за счет увеличения I стадии ДД (табл. 5). 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 через год лечения (табл. 5). Регресс ГЛЖ на фоне терапии иАПФ с достоверным уменьшением параметров ДД свидетельствует об общности и обратимости этих патологических процессов, что и является основой для уменьшения частоты формирования ХСН у женщин после родов, как наблюдалось в нашем исследовании (табл. 4, 5). Таким образом, нормализация геометрии сердца с

помощью иАПФ у женщин с АГ после родов может иметь благоприятные отдаленные результаты. Более медленное обратное ремоделирование сердца у кормящих женщин с АГ 2, 3 степени, перенесших ПЭ, при лечении метилдопой должно ставить вопрос о прекращении кормления грудью в пользу назначения более эффективных органопротективных препаратов.

Таблица 5. 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
Типы ДД	СГ	21,2	12,1	0**	23,8	9,5	0*	>0,05	>0,05	>0,05
	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 $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Исходный диаметр плечевой артерии (до пробы с реактивной гиперемией), а также V кровотока в ней представлены в табл. 4. После беременности, осложненной ПЭ, у женщин наблюдалась выраженная ВЭД. Применение иАПФ сопровождалось четким ростом ЭЗВД (по приросту $d_{ПА}$) у женщин после родов и более значительным, чем при приеме метилдопы, уменьшением частоты ВЭД к 6 и 12 месяцам терапии (табл. 5).

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 ПЭ (табл. 5). В 21 случае обнаружен атеросклероз крупных и средних 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. 5).

ВЫВОДЫ

1. Женщины с анамнезом поздновозникшей умеренно выраженной ПЭ или ГБ во время беременности имеют умеренный и высокий послеродовой сердечно-сосудистый риск. У женщин, перенесших ПЭ, отмечается бóльшая, чем при «чистой» ГБ, частота наследственной отягощенности по ПЭ и развития ПЭ в предыдущих беременностях. У женщин с ГБ чаще, чем при «чистой» ПЭ, 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 ПЭ, 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 некормлящих 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 лишней массы тела и существенные кардио-, нефро- и вазопротективные эффекты с уменьшением ИММЛЖ и связанной с ПЭ альбуминурии и увеличением ЭЗВД.

3. У женщин с ГБ II стадии после родов, в т.ч. перенесших ПЭ, отмечается атерогенная дислипидемия. При сочетании ГБ с дислипидемией у некормлящих 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 ПЭ.

4. Женщины с ГБ II и III стадий, перенесшие рановозникшую умеренно выраженную или тяжелую ПЭ, 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 ПЭ, 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 некормлящих матерей с ГБ 1 и 2 степени I стадии рекомендован прием ретардного индапамида в дозе 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 УДХК 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 ПЭ 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. 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.

2. 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.

3. 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. XIX, № 1. – С. 71–75.

4. Гайсин, И.Р. Эффективность специализированной помощи беременным с кардиоваскулярной 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. – Т. 2, № 3. – С. 67–73.

5. 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. – Т. 12, №2. – С. 46–50.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Gaisin, I.R. Ursodeoxycholic acid in the management of dyslipidaemia in postpreclamptic 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.

14. 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.

15. Gaisin, I.R. Ursodeoxycholic acid for the treatment of dyslipidaemia in postpreclamptic 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.

16. 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.

17. Gaisin, I.R. Control of cardiovascular risk factors with ursodeoxycholic acid and indapamide in postpreclamptic 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.

18. 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.

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 гипертонии 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

- 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
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
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛЖ – левый желудочек
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
ППТ – площадь поверхности тела
ПЭ – преэклампсия
РКДЦ – Республиканский клинико-диагностический центр
РКО – Российское кардиологическое общество
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ТГ – триглицериды
ТИМ – толщина интимы-медии
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин (общий)
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
ЭхоКГ – эхокардиография
dПА – диаметр плечевой артерии
ESC – *European Society of Cardiology* (Европейское общество кардиологии)
SR – *sustained release* (замедленного высвобождения)
V – максимальная линейная скорость кровотока в плечевой артерии