

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК И ПЕРЕНЕСЁННАЯ ГЕСТАЦИОННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Айгуль Робертовна Шамкина*, Аида Рифгатовна Садыкова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 04.04.2016; принята в печать 07.06.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-85

В последние годы гестационная артериальная гипертензия, определяемая в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (2011) как гипертензия, индуцированная беременностью, протекающая с протеинурией или без неё, развивающаяся после 20 нед беременности и исчезающая до 42 дней после родов, рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующем и смертности от них. В данном обзоре представлены результаты различных исследований по изучению взаимосвязи перенесённой гестационной артериальной гипертензии с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражениями органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями и сердечно-сосудистым риском у женщин, в том числе репродуктивного возраста. Определение индивидуального сердечно-сосудистого риска у женщин, особенно молодого возраста, затруднено ввиду низких чувствительности и специфичности тестов у данной категории пациенток. Несмотря на проведённые исследования и достаточный накопленный опыт, касающиеся проблемы по изучению взаимосвязи перенесённой артериальной гипертензии во время беременности с сердечно-сосудистым риском, до сих пор происхождение и вклад различных форм гипертензивных расстройств во время беременности, в том числе и гестационной артериальной гипертензии, в развитие будущих сердечно-сосудистых заболеваний остаются до конца неизвестными. Выявление перенесённой гестационной артериальной гипертензии позволит более точно оценивать индивидуальный сердечно-сосудистый риск и назначать адекватный комплекс лечебно-профилактических мероприятий женщинам, в том числе репродуктивного возраста, на более раннем этапе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, гестационная гипертензия, женщины, репродуктивный возраст.

CARDIOVASCULAR RISK AND HISTORY OF GESTATIONAL HYPERTENSION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

A.R. Shamkina, A.R. Sadykova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

In recent years, gestational hypertension, defined in accordance with the classification of the European Society of Cardiology (2011) as hypertension induced by pregnancy, occurring with or without proteinuria, developing after 20 weeks of pregnancy and resolving up to 42 days after delivery, is considered as an adverse prognostic factor in respect of development of cardiovascular diseases in the future and cardiovascular mortality. This review presents the results of various studies on the relationship of history of gestational hypertension with risk factors for cardiovascular disease, target organ damage, associated clinical conditions and cardiovascular risk in women, including those of reproductive age. Determination of the individual cardiovascular risk in women, especially in young women, is difficult due to the low sensitivity and specificity of the tests in this category of patients. In spite of the conducted studies and obtained experience regarding issues on the relationship of history of hypertension during pregnancy with cardiovascular risk, until now the origin and the contribution of the various forms of hypertensive disorders during pregnancy, including gestational hypertension, to the development of future cardiovascular disease is still unclear. Detection of the history of gestational hypertension will allow to more accurately assess the individual cardiovascular risk and administer an adequate range of therapeutic and preventive measures for women, including those of reproductive age, at an earlier stage.

Keywords: hypertension, cardiovascular risk, gestational hypertension, women of reproductive age.

В последние годы по результатам ряда исследований [8, 11, 12, 15, 20–22, 31–33, 44, 50, 51, 56] гестационная артериальная гипертензия (АГ), определяемая в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (2011) как АГ, индуцированная беременностью, протекающая с протеинурией или без неё, развивающаяся после 20 нед беременности и исчезающая до 42 дней после родов [18], рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последующем и смертности от них.

Однако врачебная тактика по поводу дальнейшего наблюдения за пациентками с

перенесённой во время беременности АГ во многом различается в России и за рубежом. Так, по данным российских авторов, пациентки с перенесённой в период беременности АГ только в 34% случаев получали рекомендацию по продолжению наблюдения у кардиолога после родов. Из них в дальнейшем реально находились под наблюдением кардиолога лишь 5% женщин [2]. По данным зарубежных авторов [44], женщины с перенесённой гестационной АГ в 93% случаев получали рекомендацию обследоваться по поводу АГ. Большинство авторов для уточнения формы АГ и представления о дальнейшем прогнозе рекомендуют проводить наблюдение за пациенткой, как минимум, в течение 12 нед после родов [14, 36, 45].

Адрес для переписки: shamkina.aigul@yandex.ru

В некоторых исследованиях изучена взаимосвязь перенесённой гестационной АГ с известными факторами риска ССЗ [4, 7, 19, 23, 37, 38, 40, 44, 46, 48, 58], поражениями органов-мишеней [4, 7, 38, 48] и ассоциированными клиническими состояниями [4, 7, 44, 48, 50], а также проведена оценка сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия перенесённой гестационной АГ [4, 7, 28, 53, 57] у женщин, в основном широкого возрастного диапазона или постменопаузального периода. Однако литературные данные об указанной взаимосвязи у женщин репродуктивного возраста немногочисленны [4, 7, 12, 16, 28, 38]. В связи с недостаточным представлением в крупных исследованиях женщин репродуктивного возраста ограничено и применение подходов, основанных на принципах доказательной медицины (evidence-based medicine), к их лечению.

По данным S.E. MacDonald и соавт. (2007), женщины с перенесённой гестационной АГ или преэклампсией получали первичную медицинскую помощь по поводу определения последующего сердечно-сосудистого риска лишь в 36% случаев [35].

Результаты исследования, проведённого L. Wilkins-Haug и соавт. (2015), показали, что при оценке сердечно-сосудистого риска терапевты реже, чем гинекологи, включали сведения из истории беременности (75% против 90%) [55]. Однако после их выявления для снижения риска развития ССЗ гинекологи реже, чем терапевты, назначали необходимое обследование [55].

S.L. Robbins и соавт. (2011) считают, что гестационная АГ — забытый маркер риска развития ССЗ [44].

Определение индивидуального сердечно-сосудистого риска у женщин, особенно молодого возраста, затруднено ввиду низкой чувствительности и низкой специфичности тестов у данной категории лиц [28].

С недавнего времени в литературе часто употребляют термин «гормональный континуум женского здоровья», подразумевающий не только стратегию лечения половыми гормонами от менархе до менопаузы, но и оценку развития факторов риска, диагностику и меры профилактики ССЗ в различные периоды жизни женщины в зависимости от её гормонального статуса и состояния половой сферы [3]. С точки зрения гормонального континуума, историю течения беременности также можно назвать индикатором сердечно-сосудистого риска у женщин в отдалённом периоде.

В связи с изложенным представляется необходимым и интересным катанестическое изучение проблемы взаимосвязи перенесённой гестационной АГ с факторами риска ССЗ, поражениями органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями и сердечно-сосудистым риском у женщин репродуктивного возраста.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и перенесённая гестационная артериальная гипертензия

В многочисленных исследованиях изучена ассоциация перенесённой во время беременности АГ, в том числе и гестационной АГ, с известными факторами риска ССЗ [4, 7, 19, 23, 25, 28, 34, 37, 38, 40, 44, 46, 48, 49, 52, 54, 58].

По результатам исследования, включавшего 217 женщин постменопаузального периода (средний возраст $60,9 \pm 9,2$ года), наследственная отягощённость по ССЗ значимо чаще ($p < 0,05$) встречалась у женщин, имевших в анамнезе АГ во время беременности, по сравнению с женщинами, имевшими в анамнезе нормотензивную беременность [52]. По результатам другого исследования, включавшего 167 женщин климактерического периода, среди пациенток с АГ перенесённая гестационная АГ ассоциировалась также со значимо большей частотой наследственной отягощённости по ССЗ, в том числе по АГ, в большей степени по материнской линии [7]. Авторами другого исследования, включавшего 135 женщин репродуктивного возраста, получены схожие результаты [4, 7].

Однако следует отметить, что у пациенток с АГ, имевших гипертензию во время беременности в анамнезе, роль наследственного фактора имела всё же меньшее значение по сравнению с пациентками с АГ, имевшими нормотензивную беременность в анамнезе [4, 7]. Среди женщин репродуктивного возраста частота большинства таких модифицируемых факторов риска ССЗ, как курение, избыточное потребление поваренной соли и алкоголя, нервно-психическая нагрузка, гиподинамия, в зависимости от наличия гестационной АГ в анамнезе статистически не различалась ($p > 0,05$) [4, 7]. Подобные результаты получены и в исследованиях, включавших женщин постменопаузального [52] и климактерического периода [7].

По данным различных авторов, ожирение чаще встречается среди женщин с перенесённой гестационной АГ по сравнению с женщинами, имевшими нормотензивную беременность в анамнезе [4, 7, 19, 44], у них также отмечают более высокие средние значения индекса массы тела [4, 7, 38, 40, 46], окружности талии [4, 7, 38] и отношения окружности талии к окружности бёдер, в том числе в группе пациенток репродуктивного возраста с АГ [4, 7]. Однако некоторые авторы не выявили статистических различий средних значений индекса массы тела в группах женщин с гипертензивной и нормотензивной беременностью в анамнезе [52].

В ряде исследований обнаружена взаимосвязь перенесённой во время беременности АГ и развитием дислипидемии у женщин в последующем [4, 7, 23, 25, 37, 38, 46, 52, 58]. В 10-летнем проспективном когортном исследовании Tehran Lipid and Glucose Study авторами установлено, что риск развития дислипидемии у женщин с перенесённой во время беременности АГ был

выше в 1,3 раза, по сравнению с женщинами, имевшими неосложнённую беременность в анамнезе [25].

По данным некоторых авторов [52], гиперхолестеринемия значимо чаще ($p < 0,05$) встречалась у женщин с перенесённой во время беременности АГ по сравнению с женщинами, имевшими нормотензивную беременность. Однако по результатам исследования, включавшего женщин репродуктивного возраста, значимо большая доля лиц, имевших такой фактор риска ССЗ, как содержание общего холестерина более 5,0 ммоль/л, находилась среди пациенток с АГ, имевших нормотензивную беременность в анамнезе, по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением (АД), имевшими нормотензивную беременность в анамнезе (48,3% против 4,8%) [4, 7].

В группе женщин с перенесённой гестационной АГ или преэклампсией по сравнению с группой женщин с нормотензивной беременностью в анамнезе выявлены существенно ($p < 0,05$) более высокие средние значения общего холестерина [23, 37, 46, 58], липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [37, 38, 54, 58]. В группе пациенток с АГ, имевших гестационную АГ в анамнезе, по сравнению с группой лиц с нормальным АД, имевших нормотензивную беременность в анамнезе, среди женщин репродуктивного возраста также обнаружены статистически значимо более высокие средние значения общего холестерина [7].

Частота и средние значения суммарного количества факторов риска ССЗ, используемых для стратификации риска развития осложнений АГ в ближайшие 10 лет в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010) [6], в группе пациенток с АГ, имевших перенесённую гестационную АГ, по сравнению с группой пациенток с высоким нормальным АД, имевших нормотензивную беременность в анамнезе, среди женщин климактерического периода [48] и репродуктивного возраста [4, 7] статистически не различались ($p > 0,05$).

В настоящее время обсуждают концепцию о том, что АГ во время беременности является дебютом метаболического синдрома у женщин. Показано, что существует достоверная положительная связь между повышением АД в период беременности и последующим риском развития метаболического синдрома у женщин [16, 19, 25, 28, 38, 40, 53], в том числе репродуктивного возраста [16, 19, 25, 38, 40].

Обнаружено, что наличие АГ во время беременности создаёт предпосылки к раннему формированию метаболического синдрома, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений даже у молодых женщин [5, 40]. По данным различных авторов, средние значения гликемии натощак в группе женщин с перенесённой АГ, индуцированной беременностью [19, 58], в том числе и с гестационной АГ [19], оказались существенно более высокими ($p < 0,05$), чем в груп-

пе женщин с неосложнённой беременностью в анамнезе. Однако у женщин репродуктивного возраста средние значения гликемии натощак в зависимости от наличия гестационной АГ в анамнезе статистически не различались ($p > 0,05$) [4, 7].

Поражения органов-мишеней и перенесённая гестационная артериальная гипертензия

В ряде когортных и проспективных исследований изучена ассоциация АГ, перенесённой во время беременности, в том числе гестационной АГ, с поражениями органов-мишеней (сердца, сосудов и почек) у женщин в отдалённом периоде [1, 2, 4, 5, 7, 10, 26, 29, 34, 38, 42, 43, 47, 48].

Так, результаты многоцентрового ретроспективного эпидемиологического исследования, включавшего 398 рожавших женщин в возрасте от 30 до 51 года (средний возраст $45,5 \pm 4,2$ года), свидетельствуют о достоверно более раннем ($p < 0,001$) развитии поражений органов-мишеней (таких, как гипертрофия левого желудочка, гипертоническая ангиопатия сетчатки) у женщин с АГ, перенесённой во время беременности, по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью в анамнезе (76% против 46,9%) среди пациенток с АГ. При этом шанс развития поражений органов-мишеней у них был выше в 2,9 раза [1].

Подобные результаты получены авторами и в более раннем исследовании с включением 405 рожавших женщин в возрасте 40–50 лет [2]. У женщин с сохраняющейся АГ после родов были выявлены ранние признаки поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, почек), в частности повышение индекса массы миокарда левого желудочка, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, нарушение внутрисердечной гемодинамики и микроальбуминурия [5].

Женщины с перенесённой во время беременности АГ имели повышенный риск развития кальцификации коронарных артерий (относительный риск составил в среднем 1,57) [47].

Авторами перекрёстного исследования, включавшего 61 женщину с гестационной АГ и 35 женщин с преэклампсией в анамнезе, установлено, что преэклампсия, но не гестационная АГ, — независимый фактор риска развития атеросклеротических бляшек сонных артерий в отдалённом периоде [26].

В проспективном исследовании, включавшем 155 участниц (средний возраст 43 ± 1 год), значимо более высокая ($p = 0,004$) частота микроальбуминурии обнаружена у женщин с гестационной АГ в анамнезе по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью [38].

В исследовании, включавшем женщин климактерического периода, среди пациенток с АГ, имевших гестационную АГ в анамнезе, по сравнению с пациентками с высоким нормальным АД, имевшими нормотензивную беременность в анамнезе, обнаружена значимо большая частота ($p < 0,001$) поражения органов-мишеней (100%

против 16,7%) [7, 48]. Однако в другом исследовании, включавшем женщин репродуктивного возраста, авторами были получены противоположные результаты [4].

Также по результатам перекрёстного исследования, включавшего 768 участниц (средний возраст $51,6 \pm 12,7$ года), перенесённая во время беременности АГ не связана с такими поражениями органов-мишеней, как гипертрофия левого желудочка, нарушение функций почек и поражение сосудов сетчатки, у женщин в отдалённом периоде [43].

В исследовании [7], включавшем женщин репродуктивного возраста, авторами выявлено, что среди пациенток с АГ, имевших гестационную АГ в анамнезе, по сравнению с женщинами с нормальным АД, имевшими нормотензивную беременность в анамнезе, значимо чаще встречались электрокардиографические признаки (42,9% против 0%; $p < 0,01$), в том числе амплитуда зубца $R_{avL} > 7,5$ мм (25,7% против 0%; $p < 0,05$), и сочетание электрокардиографических и эхокардиографического (индекс массы миокарда левого желудочка ≥ 110 г/м²) признаков гипертрофии левого желудочка (54,1% против 0%; $p < 0,02$) [7]. В этой же группе отмечены значимо более высокие средние значения признаков Соколова–Лайона, Корнельского и Губнера–Унгерлейдера, амплитуды зубцов R_{avL} и $R_{V5,6}$ [7].

Ассоциированные клинические состояния и перенесённая гестационная артериальная гипертензия

В ретроспективных, проспективных и смешанных исследованиях изучена взаимосвязь АГ, перенесённой во время беременности, с ассоциированными клиническими состояниями [1, 2, 4, 7, 11, 13, 17, 39, 44, 48, 50, 56].

Так, у женщин с перенесённой во время беременности АГ по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью в анамнезе среди пациенток с АГ обнаружено достоверно более раннее ($p < 0,05$) развитие ассоциированных клинических состояний [1, 2]. В этой же группе статистически значимо чаще встречались цереброваскулярные болезни (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторная ишемическая атака; $p < 0,02$), хроническая почечная недостаточность ($p < 0,05$). При этом шанс развития цереброваскулярных болезней у них был выше в 4,2 раза, хронической почечной недостаточности — в 7,5 раза [1], однако частота кардиоваскулярных заболеваний (инфаркта миокарда, стенокардии) статистически не различалась [1, 2].

По результатам исследования National Health Interview Survey, включавшего 11 970 участниц, у женщин с гестационной АГ в анамнезе по сравнению с женщинами без неё отмечена более высокая частота ССЗ (18% против 8%) [44]. Осложнения беременности (в том числе, АГ, индуцированная беременностью, и преэклампсия) существенно ($p < 0,05$) ассоциировались с развитием первичных атеротромботических

окклюзионных сосудистых событий (таких, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, периферические ишемические артериальные события) у пременопаузальных женщин в возрасте моложе 50 лет [11].

Результаты ретроспективного когортного исследования [39] также подтверждают, что перенесённая во время беременности АГ — наиболее неблагоприятный прогностический фактор в отношении развития ССЗ в последующем. По результатам исследования [7, 48], включавшего женщин климактерического периода, среди пациенток с АГ, имевших гестационную АГ в анамнезе, по сравнению с пациентками с высоким нормальным АД, имевшими нормотензивную беременность в анамнезе, находится значимо бо́льшая ($p < 0,05$ по точному методу Фишера) доля лиц с ассоциированными клиническими состояниями (19% против 0%). Однако среди пациенток с АГ у женщин репродуктивного возраста частота и средние значения суммарного количества ассоциированных клинических состояний в зависимости от наличия гестационной АГ в анамнезе статистически не различались ($p > 0,05$) [4, 7].

Несмотря на то обстоятельство, что гипертензивная беременность — предиктор долгосрочного риска хронических заболеваний, до сих пор мало известно о краткосрочном её воздействии из-за редкости клинических событий. Тем не менее, показано, что уже через 1 год после родов у женщин с перенесённой гестационной АГ повышался риск развития сердечной недостаточности в 2,6 раза [50].

Сердечно-сосудистый риск и перенесённая гестационная артериальная гипертензия

Результаты различных исследований [4, 7, 9, 12, 16, 20–22, 24, 27, 28, 30, 31, 39, 41, 48, 50, 52, 53, 57, 58] свидетельствуют о том, что женщины с перенесённой во время беременности АГ, в том числе и гестационной АГ, имеют повышенный сердечно-сосудистый риск в отдалённом периоде.

Так, у женщин, имевших АГ в период беременности, отмечают статистически значимо ($p < 0,05$) более высокий риск развития ишемической болезни сердца (в 1,65 раза), в том числе инфаркта миокарда (в 2,24 раза) [24]. По результатам исследования Family Blood Pressure Program Study у женщин с АГ во время беременности также повышался риск развития коронарных заболеваний и мозгового инсульта в последующем [22]. Авторы амбиспективного исследования показали, что у женщин с АГ, индуцированной беременностью, риск развития инфаркта миокарда был выше в 3,91 раза, мозгового инсульта — в 3,96 раза, общих кардиоваскулярных событий — в 2,99 раза [58]. В перекрёстном исследовании авторами установлено, что в присутствии традиционных факторов риска мозгового инсульта риск его развития значительно увеличен при госпитализации беременных с гипертензивными расстройствами [30].

По результатам двух проспективных исследований — одно из них проведено через 18 лет после родов у 3416 женщин (средний возраст при развитии сердечно-сосудистых событий 48 лет) [20], другое — через 3–8 лет после родов у 631 женщины (средний возраст $33 \pm 5,58$ года) [12] — авторами были получены схожие результаты: гипертензивные расстройств во время беременности независимо ассоциировались с повышением 10-летнего риска развития ССЗ.

По результатам исследования, проведённого через 17 мес после родов, 30-летний риск развития ССЗ также оказался статистически значимо более высоким ($p < 0,001$) в группе женщин, имевших осложнения во время беременности (преэклампсию, гестационную АГ, преждевременные роды), по сравнению с контрольной группой [16].

В популяционном исследовании, включавшем 1260 женщин с перенесённой гестационной АГ и без предшествующих ССЗ, 5040 женщин с нормотензивной беременностью, авторами продемонстрировано существенное увеличение ($p < 0,05$) кардиоваскулярного риска у женщин, имевших одновременно перенесённую гестационную АГ во время беременности и АГ в последующем, по сравнению с женщинами с перенесённой гестационной АГ или женщинами с АГ в последующем [57].

По результатам исследования, включавшего женщин репродуктивного возраста, авторами было обнаружено, что в группе пациенток с АГ, имевших гестационную АГ в анамнезе, по сравнению с группой пациенток с высоким нормальным АД, имевших гестационную АГ в анамнезе, находится статистически значимо большая ($p < 0,01$ по точному методу Фишера) доля женщин, имеющих очень высокий дополнительный риск развития осложнений АГ (инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта) в ближайшие 10 лет (37,5% против 0%) [4, 7]. Подобные результаты получены авторами и в исследовании, включавшем женщин климактерического периода [7, 48].

Однако другие исследователи приводят противоположные данные. Так, по результатам мультивариантного анализа обнаружено, что гипертензивная беременность не является существенным фактором риска развития коронарных заболеваний у женщин в отдалённом периоде ($p > 0,05$) [52].

В некоторых работах показаны различия кардиоваскулярного риска в зависимости от типа гипертензивных расстройств во время беременности и наличия метаболического синдрома [53].

Тем не менее, несмотря на проведённые исследования и накопленный опыт изучения взаимосвязи АГ, перенесённой во время беременности, с сердечно-сосудистым риском, до сих пор происхождение и вклад различных форм гипертензивных расстройств во время беременности, в том числе и гестационной АГ, в развитие будущих ССЗ остаются до конца неясными.

В связи с тем, что в молодом возрасте основной проблемой профилактики ССЗ бывает сложность оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска, выявление некоторых данных гинекологического анамнеза, в частности перенесённой гестационной АГ, позволит начать лечебно-профилактические мероприятия у женщин, в том числе репродуктивного возраста, на более раннем этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Васильева А.В. и др. Прогностическое значение артериальной гипертонии в период беременности. *Рос. кард. ж.* 2005; (4): 53–57. [Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Vasilyeva A.V. et al. Prognostic value of arterial hypertension in pregnancy. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2005; (4): 53–57. (In Russ.)]
2. Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Васильева А.В. и др. Отдалённый прогноз при артериальной гипертонии в период гестации. *Рос. кард. ж.* 2004; (3): 42–46. [Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Vasiljeva A.V. et al. Long-term prognosis in gestational arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2004; (3): 42–46. (In Russ.)]
3. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Сердце.* 2004; 3 (6): 276–279. [Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Mozharova L.G., Khomitskaya J.V. Hormonal continuum of women's health: evolution of cardiovascular risk from menarche to menopause. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev.* 2004; 3 (6): 276–279. (In Russ.)]
4. Садыкова А.Р., Шамкина А.Р., Мустафина Г.Р. Оценка сердечно-сосудистого риска у женщин репродуктивного возраста в зависимости от наличия гестационной артериальной гипертонии в анамнезе. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (4): 564–569. [Sadykova A.R., Shamkina A.R., Mustafina G.R. Assessment of the cardiovascular risk in women of reproductive age depending on the presence of gestational arterial hypertension in the anamnesis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 93 (4): 564–569. (In Russ.)]
5. Ткачёва О.Н., Барабашкина А.В., Разгуляева Н.Ф., Галаяудинова А.Ю. Изучение органопротективных и метаболических эффектов эналаприла при лечении артериальной гипертонии, сохраняющейся после родов. *Трудный пациент.* 2006; (3): 18–22. [Tkacheva O.N., Barabashkina A.V., Razgulyaeva N.F., Galyautdinova A.Yu. Study of the protective and metabolic effects of enalapril in the treatment of hypertension, continuing after delivery. *Trudnyu patsient.* 2006; (3): 18–22. (In Russ.)]
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертонии.* 2010; (3): 5–26. [Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii.* 2010; (3): 5–26. (In Russ.)]
7. Шамкина А.Р., Садыкова А.Р. Ассоциация гестационной гипертонии в анамнезе с сердечно-сосудистым риском у женщин репродуктив-

- ного возраста. Монография. Казань: Ихлас. 2013; 103 с. [Shamkina A.R., Sadykova A.R. *Assotsiatsiya gestatsionnoy gipertenzii v anamneze s serdechno-sosudistym riskom u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*. (Association of gestational hypertension in history with cardiovascular risk in women of reproductive age.) A monography. Kazan: Ikhlas. 2013; 103 p. (In Russ.)]
8. Arnadottir G.A., Geirsson R.T., Arngrimsson R. et al. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG*. 2005; 112 (3): 286–292.
 9. Aukes A.M., de Groot J.C., Wiegman M.J. et al. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG*. 2012; 119 (9): 1117–1122.
 10. Aykas F., Solak Y., Erden A. et al. Persistence of cardiovascular risk factors in women with previous preeclampsia: a long-term follow-up study. *J. Investig. Med.* 2015; 63 (4): 641–645.
 11. Ben-Ami S., Oron G., Ben-Haroush A. et al. Primary atherothrombotic occlusive vascular events in premenopausal women with history of adverse pregnancy outcome. *Thromb. Res.* 2010; 125 (2): 124–127.
 12. Bhasin P., Kapoor S. Pregnancy complications and calculated cardiovascular risk in urban women: do we envisage an association? *J. Urban Health*. 2014; 91: 162–175.
 13. Charlton F., Toohar J., Rye K.A., Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2014; 23 (3): 203–212.
 14. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC VII report. *JAMA*. 2003; 289: 2560–2572.
 15. Cirillo P.M., Cohn B.A. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the child health and development studies pregnancy cohort. *Circulation*. 2015; 132 (13): 1234–1242.
 16. Cusimano M.C., Pudwell J., Roddy M. et al. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (5): 1–9.
 17. Dayer M.L., Vocat A., Ditisheim A., Pechère-Bertschi A. Renovascular prognosis of preeclampsia on the mother and the child. *Rev. Med. Suisse*. 2013; 397 (11): 628–630.
 18. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32 (24): 3147–3197.
 19. Forest J.C., Girouard J., Massé J. et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105 (6): 1373–1380.
 20. Fraser A., Nelson S.M., Macdonald-Wallis C. et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012; 125 (11): 367–380.
 21. Garovic V.D., Hayman S.R. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 11 (3): 613–622.
 22. Garovic V.D., Bailey K.R., Boerwinkle E. et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J. Hypertens.* 2010; 28 (4): 826–833.
 23. Germain A.M., Romanik M.C., Guerra I. et al. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension*. 2007; 49 (1): 90–95.
 24. Hannaford P., Ferry S., Hirsch S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart*. 1997; 77: 154–158.
 25. Hashemi S., Ramezani Tehrani F., Mehrabi Y., Azizi F. Hypertensive pregnancy disorders as a risk factor for future cardiovascular and metabolic disorders (Tehran Lipid and Glucose Study). *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39 (5): 891–897.
 26. Haukkamaa L., Moilanen L., Kattainen A. et al. Pre-eclampsia is a risk factor of carotid artery atherosclerosis. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27 (6): 599–607.
 27. Heida K.Y., Franx A., van Rijn B.B. et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension*. 2015; 66 (6): 1116–1122.
 28. Hermes W., Franx A., van Pampus M.G. et al. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study. 10-Year cardiovascular event risks for women who experienced hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; 10: 28. DOI:10.1186/1471-2393-10-28.
 29. Hoogsteder P.H., Krüse A.J., Sep S.J. et al. Electrocardiographic findings in women with a recent history of pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91 (3): 372–378.
 30. Leffert L.R., Clancy C.R., Bateman B.T. et al. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125 (1): 124–131.
 31. Lindeberg S., Axelsson O., Jorner U. et al. Prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 67: 605–609.
 32. Luoto R., Kharazmi E., Whitley E. et al. Systolic hypertension in pregnancy and cardiovascular mortality: a 44-year follow-up study. *Hypertens. Pregnancy*. 2008; 27 (1): 87–94.
 33. Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Sibai B.M. et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009; 53 (6): 944–951.
 34. MacDonald S.D., Ray J., Teo K. et al. Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of preeclampsia. *Atherosclerosis*. 2013; 229 (1): 234–239.
 35. MacDonald S.E., Walker M., Ramshaw H. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of hypertension: what do Ontario prenatal care providers know, and what do they communicate? *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29 (9): 705–710.
 36. Magee L.A., Helewa M.E., Moutquin J.M. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. This guideline has been reviewed and approved by the Hypertension Guideline Committee and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *JOGC*. 2008; 30 (3, suppl.): 1–48.
 37. Magnussen E.B., Vatten L.J., Smith G.D., Romundstad P.R. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (5): 961–970.
 38. Mahmud A., Jatoi M., Chee Y.R., Feely J. History of gestational hypertension is associated with the metabolic syndrome and masked hypertension but not arterial stiffness in women with essential hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2008; 10 (1): 21–26.
 39. Malhotra M., Sharma J.B. et al. Eclampsia is not

a sign of latent hypertension. *BMJ*. 2003; 20: 989–1000.

40. Mangos G.J., Spaan J.J., Pirabhabhar S., Brown M.A. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *J. Hypertens.* 2012; 30 (2): 351–358.

41. Männistö T., Mendola P., Väärasmäki M. et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013; 127 (6): 681–690.

42. Melchiorre K., Sutherland G.R., Liberati M., Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension*. 2011; 58 (4): 709–715.

43. Moreira L.B., Gus M., Nunes G. et al. Association between pregnancy-related hypertension and severity of hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23 (6): 415–419.

44. Robbins C.L., Dietz P.M., Bombard J., Valderrama A.L. Gestational hypertension: a neglected cardiovascular disease risk marker. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (4): 336, e1–9.

45. Roberts J.M., Pearson G.D., Cutler J.A. National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens. Pregnancy*. 2003; 22 (2): 109–127.

46. Romundstad P.R., Magnussen E.B., Smith G.D., Vatten L.J. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010; 122 (6): 579–584.

47. Sabour S., Franx A., Rutten A. et al. High blood pressure in pregnancy and coronary calcification. *Hypertension*. 2007; 49: 813–817.

48. Sadykova A., Shamkina A. Influence of the history of gestational hypertension on total cardiovascular risk in menopausal women. *J. Hypertens.* 2012; 30 (e-Suppl. A): 243.

49. Samuels-Kalow M.E., Funai E.F., Buhimschi C. et al. Prepregnancy body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and long-term maternal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197 (5): 490, e1–6.

50. Savitz D.A., Danilack V.A., Elston B.,

Lipkind H.S. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180 (1): 41–44.

51. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complication and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. *Lancet*. 2001; 357: 2002–2006.

52. Valdés G., Quezada F., Marchant E. et al. Association of remote hypertension in pregnancy with coronary artery disease: a case-control study. *Hypertension*. 2009; 53 (4): 733–778.

53. Vallejo Vaz A.J., Guisado M.L., Garcia-Junco P.S. et al. Differences in the prevalence of metabolic syndrome and levels of C-reactive protein after puerperium in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Hypertens. Res.* 2010; 33 (10): 1012–1017.

54. Watanabe K., Kimura C., Iwasaki A. et al. Pregnancy-induced hypertension is associated with an increase in the prevalence of cardiovascular disease risk factors in Japanese women. *Menopause*. 2015; 22 (6): 656–659.

55. Wilkins-Haug L., Celi A., Thomas A. et al. Recognition by women's health care providers of long-term cardiovascular disease risk after preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125 (6): 1287–1292.

56. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott J.G. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003; 326: 845–849.

57. Yeh J.S., Cheng H.M., Hsu P.F. et al. Synergistic effect of gestational hypertension and postpartum incident hypertension on cardiovascular health: a nationwide population study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3 (6).

58. Zhao H.Y., Chen X.W., Niu J.Q. et al. History of pregnancy induced hypertension is linked with increased risk of cardiocerebral vascular events. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012; 40 (8): 45–51.

УДК 616-006: 616-033.2: 616.71-002.4: 615.243.3

БИСФОСФОНАТНЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Елена Михайловна Спвак^{1*}, Андрей Николаевич Цымбал²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия;

²Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, г. Ставрополь, Россия

Поступила 03.06.2016; принята в печать 27.06.2016.

Реферат

В статье представлен обзор литературы по современному состоянию проблемы бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. В России и за рубежом появляются многочисленные сообщения об атипичном поражении челюстных костей, связанном с приёмом препаратов на основе фосфора или аналогов его соединений, в частности бисфосфонатов. Эта проблема актуальна: если раньше осложнения бисфосфонатотерапии были ограничены единичными клиническими наблюдениями, то теперь их частота, по сведениям разных авторов, достигает 8–27%. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей характеризуется уникальными этиопатогенетическими, клиническими и диагностическими особенностями, отличающими его от других воспалительных, дистрофических, а также ятрогенных заболеваний орофациальной области, поэтому целесообразно его обособление в самостоятельную нозологию, требующую комплексного изучения. Согласно современным данным, бисфосфонатный остеонекроз челюстей — осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвлением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 нед, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе. Бисфосфонаты относятся к антирезорбтивным веществам, являются мощными ингибиторами разрушения костной ткани, повсеместно применяются для лечения метастатического поражения костей скелета, множественной миеломы, гиперкальциемии у онкологических больных. Однако развитие осложнения в виде остеонекроза челюстей значительно снижает положительный эффект терапии и крайне тяжело переносится пациентами. Сопутствующие остеонекрозу

DOI: 10.17750/KMJ2017-91