

# Факторы риска нарушений углеводного и липидного обменов и некоторые плейотропные эффекты гипотензивной терапии у беременных

Падыганова А.В.\*

Министерство здравоохранения РФ ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней, г. Киров (ректор – д.м.н., профессор Шешунов И.В.)

**Резюме.** Любой вид гипертензии, развивающейся в период беременности, ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском в будущем. При беременности, осложненной развитием артериальной гипертензии, возникают более выраженные изменения углеводного и жирового метаболизма, чем это свойственно нормально протекающей беременности, являющиеся важными патогенетическими звеньями развития ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений. Выявление новых механизмов действия у антигипертензивных средств, ассоциированных с позитивными влияниями на обменные процессы, представляется весьма востребованным, учитывая пандемический характер распространенности метаболических нарушений в современной популяции. *Ключевые слова:* факторы риска, беременность, гипертензивные состояния.

**Risk factors of disturbances in carbohydrate and lipid metabolism and some pleiotropic effects of antihypertensive therapy in pregnant women**  
Padyganova A.V.\*

Kirov State Medical Academy; Ul. Karla Marksa dom 112, Kirov, Russian Federation 610027

**Resume.** The any kind of hypertension developing during the pregnancy, associated with high cardiovascular risk in the future. At the pregnancy complicated by development by arterial hypertension, there are more expressed changes of a carbohydrate and lipide metabolism, than it is peculiar to normally proceeding pregnancy, were by important pathogenetic links of obesity, diabetes, cardiovascular complications. Identification of new mechanisms of action of antihypertensive means associated with positive influences on exchange processes, is represented very demanded, considering pandemic nature of prevalence of metabolic violations in modern population. *Keywords:* risk factors, pregnancy, hypertensive disorders.

\*Автор для переписки/Correspondence author – [alsupadyganova@mail.ru](mailto:alsupadyganova@mail.ru)

В последние годы появляется все больше доказательств того, что любой вид гипертензии, развивающийся в период беременности, ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском в будущем [3, 26, 55]. С одной стороны, вероятным механизмом этих взаимоотношений является то, что гипертензивные нарушения беременности (в частности, преэклампсия) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют несколько общих факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), болезни почек, курение), с другой – артериальная гипертензия (АГ) во время беременности может индуцировать длительные метаболические и сосудистые нарушения, которые способны повысить общий риск ССЗ на следующих этапах жизни женщины [7, 26, 37]. Изучение факторов риска развития углеводных и липидных нарушений у беременных с гипертензивными состояниями необходимо в связи с тем, что современные беременные характеризуются более старшим возрастом, высокой распространенностью ожирения и избыточной массы тела, большим процентом женщин, принимающих оральные контрацептивы, что как следствие может приводить к тому, что исходно у этих пациенток могут

формироваться предпосылки к нарушению углеводного и жирового метаболизма, которые демаскирует беременность, являющаяся состоянием физиологической инсулинорезистентности, поэтому сам по себе гестационный период является значимым фактором риска нарушения углеводного и липидного обменов.

В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что при АГ в период гестации возникают более выраженные изменения углеводного и жирового метаболизма, чем это свойственно нормально протекающей беременности [8, 33].

Определение момента запуска метаболических нарушений и изучение механизмов формирования метаболического синдрома являются важными аспектами решения проблемы профилактики ССЗ у женщин и их детей [34]. Многочисленные исследования последних лет показывают, что моментом запуска метаболического синдрома (МС) может являться период гестации [11, 25].

Среди женщин репродуктивного возраста частота ожирения составляет 31%, из них нейроэндокринная форма – 60%, алиментарно-конституциональная – 40% [13]. Доля женщин,

страдающих ожирением, среди беременных, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 38% [9, 23].

Известно, что наличие ожирения и избыточной массы тела увеличивает риск перехода физиологической инсулинорезистентности в патологическую, повышает частоту выявления дислипидемических изменений и нарушений углеводного обмена во время беременности [12]. Интересен тот факт, что более чем у половины повторнородящих женщин отмечена связь возникновения или прогрессирования ожирения с предыдущими беременностями [23]. Различные виды экстрагенитальной патологии при беременности наблюдаются у 43–50% женщин с ожирением, что в 2 раза превышает соответствующие показатели у беременных с нормальной массой тела [2, 12].

Неконтролируемая АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и к относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [12]. В качестве возможных причин развития МС рассматриваются инсулинорезистентность, ожирение и АГ [20].

Появление избыточной массы тела, а затем и ожирения на фоне длительно существующей гиперпролактинемии — часто встречающаяся ситуация в клинической практике [10]. Увеличение массы тела и прогрессирование развития ожирения наблюдаются у пациентов с гиперпролактинемией и пролактиномами гипофиза в 70–90% случаев, что может свидетельствовать о влиянии гиперпролактинемии на процессы депонирования жировой ткани [53].

Существуют физиологические, фармакологические и патологические причины повышенной секреции пролактина [19]. По данным литературы, в общей популяции распространенность этого состояния составляет около 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин, причем до 80% случаев приходится на женщин в возрасте 25–40 лет [10].

Рассмотрим подробнее физиологические и фармакологические причины гиперпролактинемии. В физиологических условиях стимуляция высвобождения пролактина наблюдается во время сна, стресса, физической нагрузки, акта сосания, полового акта (у женщин), во второй фазе менструального цикла, во время беременности, у новорожденных в течение первой недели жизни, после приема белковой пищи [4]. Медикаментозно индуцированная гиперпролактинемия наблюдается при приеме эстрогенсодержащих контрацептивов, трициклических антидепрессантов, большинства нейролептиков, противорвотных средств, а также на фоне лечения некоторыми гипотензивными препаратами (метилдопа, резерпин) [19]. Необходимо отметить, что метилдопа является одним из широко применяемых лекарственных средств для лечения гипертензивных состояний во время беременности [6].

В настоящее время до конца не выяснена роль пролактина в регуляции энергетического баланса, жирового и углеводного обмена [10].

Гиперпролактинемия, в том числе и фармакологическая, может приводить к нарастанию содержания глюкозы опосредованно через лептин [38]. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. В норме лептин регулирует чувство насыщения. Однако при МС, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин, подобно инсулину, влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатическую нервную системы [20].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора («IRS-1») в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [19, 20, 38].

Гиперинсулинемия, развивающаяся в ответ на гипергликемию, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность, которая приводит к снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, вызывая компенсаторную гиперинсулинемию, направленную на преодоление барьера инсулинорезистентности. Таким образом, развивается «порочный круг» по типу «восходящей спирали», когда каждый новый более высокий уровень компенсаторной гиперинсулинемии вызывает усугубление инсулинорезистентности. Нарастающая инсулинорезистентность приводит к увеличению массы тела и нарушению толерантности к глюкозе [10, 36, 49]. При инсулинорезистентности снижается активность фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (РАИ1), который усиленно вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. Это создает предрасположенность к тромбозам и способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек [20, 38].

Кроме того, гиперпролактинемия, ведущая к гипостроении, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в период менопаузы: увеличение содержания общего холестерина сыворотки крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) с одновременным снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [10]. Перечисленные нарушения способствуют повышению атерогенности плазмы крови, увеличивают риск развития ишемической болезни сердца, АГ, ожирения и СД типа 2 у женщин. В исследовании М. Matsuda и соавт., посвященном изучению влияния хронической гиперпролактинемии на содержание глюкозы и инсулина у мышей, достоверно доказано повышение содержания этих показателей в течение 12 месяцев наблюдения после искусственно вызванной гиперпролактинемии [50].

Таким образом, гипергликемия, гиперинсулинемия, повышение артериального давления (АД), нарушения фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза [20]. Поэтому важно во время гестационного периода оценивать уровень пролактина не только у женщин с гиперпролактинемией, но и у беременных с имеющимися факторами риска развития гиперпролактинемии, в том числе фармакологической, например, при приеме метилдопы.

В настоящее время гиперинсулинемия рассматривается как важный фактор развития атерогенной дислипидемии (повышение уровня общего холестерина (ОХС), ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и снижение уровня ЛПВП), так как инсулин стимулирует синтез двух атерогенных факторов: эндотелина и РАИ1 [19]. При инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии отмечается увеличение синтеза печенью ЛПОНП.

Во время беременности значительно трансформируется холестериновый гомеостаз, возникает физиологическая гиперлипидемия, представляющая собой основу для реализации метаболических нарушений [14, 33].

Известно, что у женщин с АГ во время беременности может быть более выраженное нарушение метаболизма липидов и липопротеинов как во время гестационного периода, так и в ближайшем и отдаленном послеродовых периодах [33]. Это может грозить тем, что выраженные нарушения обмена липидов и липопротеинов во время беременности могут играть основную роль в патогенезе развития преэклампсии [48]. В свою очередь, преэклампсия характеризуется инсулинорезистентностью, дисфункцией эндотелия, вазоспазмом, АГ, патологией в системе коагуляции, системным воспалительным ответом, нарушениями липидного и часто углеводного обмена [52]. В последующей жизни женщины дислипидемия является одним из основных факторов риска раннего развития атеросклероза [35]. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности по причине снижения инсулин-зависимого транспорта глюкозы. Как высокий уровень ТГ, так и низкий уровень ЛПВП связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [23].

Если у женщины имела место инсулинорезистентность до беременности, особенно на фоне АГ, то во время гестации происходит ее усиление за счет гормональных и метаболических изменений. Достоверно более высокие показатели уровня глюкозы в крови в первом триместре, транзиторная глюкозурия и наследственная отягощенность по СД отражают особенности метаболизма углеводов у беременных с ожирением [53].

Таким образом, АГ во время беременности создает предпосылки к раннему формированию нарушений углеводного и липидного обмена, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в последующей жизни [33].

Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения АГ в период беременности, продолжается поиск патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ, которая помимо адекватной коррекции АД оказывала и органопротективное действие с целью предупреждения развития в будущей жизни женщины сердечно-сосудистых осложнений [27, 40].

Дискуссия о том, какие эффекты антигипертензивных препаратов в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска являются более важными – гемодинамические или *плейотропные*, далека от разрешения. Выявление новых механизмов действия у антигипертензивных средств, ассоциированных с позитивными влияниями на обменные процессы, представляется весьма востребованным, учитывая пандемический характер распространенности метаболических нарушений в современной популяции [35].

Известно, что женщины с АГ в период беременности и в течение 2–3 лет после родов относятся к группе лиц, вероятность развития ожирения и метаболического синдрома у которых значимо превосходит среднюю, кроме того эти пациентки относятся к группе риска по развитию ССЗ в последующей жизни [20, 24, 33]. Поэтому при назначении антигипертензивной терапии беременным врачу необходимо учитывать, кроме показаний со стороны матери и влияния фармакотерапии на внутриутробное развитие плода, также риск отдаленных эффектов лекарственной терапии в отношении здоровых женщины.

Стандартная фармакотерапия АГ, рекомендуемая ВНОК [21], не может быть 100% перенесена на беременных и весьма ограничена вероятностью отрицательного влияния на плод [15]. В современных Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ у беременных (ВНОК, 2010)

основными препаратами для лечения АГ во время гестационного периода названы препараты центрального действия (метилдопа), антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин пролонгированного действия), кардиоселективные β-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, бетаксолол, небиволол) [15].

Рассмотрим возможности влияния антигипертензивных препаратов, применяемых у беременных, на состояние углеводного и липидного обмена.

### β-Адреноблокаторы

В настоящее время беременность рассматривают в качестве физиологической модели хронического стресса, сопряженной с высокой функциональной активностью симпатoadrenalовой системы (САС), в свою очередь повышение активности САС – неблагоприятный прогностический фактор, предиктор сердечно-сосудистых катастроф, развития и прогрессирования нефропатии [31]. Участие в патогенезе АГ, МС повышенной активности САС диктует необходимость применения β-адреноблокаторов в лечении таких пациентов [18].

Целесообразность применения высокоселективных β-адреноблокаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы обоснована также плейотропными эффектами препарата – влияние на перекисное окисление липидов (ПОЛ), свойства эндотелия и эволюцию атеросклероза [29]. Эти свойства особенно важны, так как известен модифицирующий эффект вторичных продуктов ПОЛ, который реализуется вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления сосудов. В этом и заключаются конкретные пути участия ПОЛ в патогенезе и прогрессировании АГ [52].

Однако долгое время считалось, что β-адреноблокаторы противопоказаны пациентам с углеводными нарушениями. Основными положениями для резкого ограничения использования этой группы препаратов считали то, что β-адреноблокаторы оказывают негативное влияние на гликемический контроль, увеличивают риск гипогликемии и маскируют ее проявления, замедляют восстановление уровня глюкозы после гипогликемии, а также негативно влияют на липидный профиль крови [17]. Безусловно, указанные нежелательные явления характерны для неселективных β-адреноблокаторов (пропранолол), в то время как селективные β-блокаторы лишены данных побочных эффектов [43, 54]. Именно селективность β-адреноблокаторов в отношении β<sub>1</sub>-адренорецепторов определяет низкую частоту побочных эффектов препаратов этой группы. Так, результаты одного из исследований доказали не только метаболическую нейтральность бисопролола, но и его позитивное влияние на липидный, углеводный обмен и чувствительность периферических тканей к инсулину [17]. В настоящее время также проведены исследования, в которых показано, что на фоне терапии небивололом и метопрололом тартратом в течение 6 месяцев улучшаются параметры окисления липидов и белков, появляется противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) [16].

Таким образом, кардиоселективные β-адреноблокаторы могут назначаться беременным с АГ с сопутствующими метаболическими факторами риска.

### Блокаторы кальциевых каналов

Нифедипин является наиболее изученным представителем дигидропиридиновых АК для лечения гипертензивных

состояний у беременных [15]. Компенсаторной реакцией организма на системную вазодилатацию, развивающуюся вследствие приема дигидропиридиновых АК, является активация САС, это проявляется, прежде всего, тахикардией [28]. Менее выражены данные эффекты у пролонгированных форм препарата нифедипина, которые и рекомендуется применять для лечения АГ у беременных [30].

Результаты рандомизированных клинических исследований, завершившихся в течение последнего десятилетия, свидетельствуют о наличии у класса АК так называемых плейотропных (АД-независимых) эффектов, которые способны дополнительно влиять на сердечно-сосудистые осложнения при АГ [1]. В настоящее время доказана способность препаратов этой группы тормозить процессы атерогенеза за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидантных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен, что позволяет использовать их для лечения пациентов с АГ при МС [46]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что дигидропиридины подавляют экспериментальный атеросклероз [47] и имеют самостоятельный антиатеросклеротический эффект, доказанный в клинических исследованиях [51]. Известно влияние нифедипина на атерогенность плазмы крови путем снижения уровня ЛПНП, ЛПОНП и повышения содержания ЛПВП [22, 45].

Обсуждаются механизмы снижения инсулинорезистентности под воздействием дигидропиридиновых АК, в частности, вследствие их способности корригировать эндотелиальную дисфункцию (посредством антиоксидантных механизмов) [1].

Антиоксидантные свойства АК способствуют коррекции эндотелиальной дисфункции посредством увеличения активности оксида азота (NO) [39]. Так, нифедипин приводит к увеличению NO за счет антиоксидантных механизмов, ингибирует отложение ЛПНП в эндотелиальной клетке за счет NO-эффекта [1].

Механизм антиагрегантного действия АК связан со способностью угнетать синтез тромбосана А<sub>2</sub> и стимулировать высвобождение простаглицина и NO. Показано также усиление высвобождения брадикинина под воздействием АК [1, 41].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что дигидропиридиновые АК обладают позитивными метаболическими эффектами и могут назначаться беременным с нарушениями углеводного и жирового метаболизма.

## Препараты центрального действия (метилдопа)

Метилдопе отдают предпочтение как препарату выбора очереди для лечения АГ у беременных многие клиницисты на основании того, что препарат продемонстрировал в целом ряде наблюдений стабильность маточно-плацентарного кровотока и отсутствие отсроченных неблагоприятных эффектов у детей в возрасте до 7,5 лет, матери которых получали данное гипотензивное средство во время гестационного периода [42, 44].

В реальной же клинической практике до 22% беременных демонстрируют низкую комплаентность в отношении метилдопы в связи с высокой кратностью приема (до 3–4 р/сут) и большим количеством побочных эффектов, ухудшающих качество жизни, таких как депрессия, седация, ортостатическая гипотензия [5]. Кроме того, в настоящее время доказано отсутствие позитивного влияния препарата на эндотелийзависимую вазодилатацию, суточную экскрецию альбумина с мочой и общее периферическое сопротивление сосудов [32]. В последнее время появились данные о возможном влиянии на содержание дофамина в нервной системе у плода при приеме метилдопы на 16–20-й неделе гестации [15].

Интересным также представляется влияние метилдопы на повышение секреции пролактина (фармакологическая гиперпролактинемия) [9], которая в свою очередь ведет к нарастанию содержания глюкозы опосредованно через лептин [38], что в свою очередь может негативно влиять на углеводный и липидный обмен, особенно у беременных с сопутствующими метаболическими факторами риска. Поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния метилдопы на состояние липидного и углеводного обменов у беременных с гипертензивными состояниями с учетом особенностей анамнеза (прием оральных контрацептивов, наследственной отягощенности по нарушениям углеводного и жирового метаболизма); наличия избыточной массы тела и ожирения; нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета; вида гипертензивного состояния (гестационная, хроническая АГ, преэклампсия, эклампсия); уровня пролактина.

Таким образом, важным условием лечения гипертензивных состояний у беременных является индивидуализированный подход к назначению гипотензивной терапии, учитывающий возможные воздействия лекарственных средств на процессы метаболизма глюкозы и липидов, что снизит степень риска развития СД, атеросклероза и ССЗ в последующей жизни женщины.

## Литература

- Адашева Т.В., Задонченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция. *Consilium-medicum*. 2010;4. <http://www.consilium-medicum.com/article/20194>
- Архипов В.В., Каюкова Г.Ф. Течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с ожирением. *Здравоохранение Башкортостана*. 1999;3:33–34.
- Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(1):22–25.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский медицинский журнал*. *Метаболический синдром*. 2001;2(9). [http://rmj.ru/articles\\_1209.htm](http://rmj.ru/articles_1209.htm)
- Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н. и др. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2003;6:59–65.
- Второе Российское эпидемиологическое исследование «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России» Диалог II. М., 2008–2009. 25с.
- Гайсин И.Р., Валева Р.М., Максимов Н.И. Кардиоренальный континуум беременных женщин с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(5):590–597.
- Гайсин И.Р., Максимов Н.И., Исхакова А.С. и др. Особенности липидного обмена при артериальной гипертензии у беременных женщин. *Пермский мед. журнал*. 2009;26(2):62–71.
- Голикова Т.П., Дурандин Ю.М. и др. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1999;2:56–58.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. Тверь: Триада, 2004. 67с.
- Джериева И.С., Волкова Н.И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения. *Клиническая медицина*. 2010;88(2):4–8.
- Ерченко Е.Н. Патфизиологические особенности углеводного и липидного обменов и состояния новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009:25с.
- Кан Н.И. Репродуктивное здоровье женщин при ожирении. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2004. 34 с.

14. Кантемирова З.Р., Петухов В.А. Беременность, желчный пузырь и липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения. *Гинекология*. 2005;7(2):76–79.
15. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных». Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2010. 84с.
16. Князева Л.В. Влияние бета-адреноблокаторов на состояние эндотелиальной дисфункции, оксидативный стресс и цитокиновый механизм воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дисс. канд.мед.наук. М., 2010. 24 с.
17. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батутина А.М. и др. β-блокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? *РМЖ*. 2002;10. [http://www.rmj.ru/articles\\_999.htm](http://www.rmj.ru/articles_999.htm)
18. Маколкин В.И. Возможно ли применение β-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом. *РМЖ*. 2005;13(11):1–4.
19. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. М., 2007. 33с.
20. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром: современные подходы к лечению. *Consilium Medicum*. 2006;08(9). <http://www.consilium-medicum.com/article/14934>.
21. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2010. 34с.
22. Подзолков В.И., Ольбинская Л.И. и др. Кордафлекс против «смертельного квартета». В мире лекарств. 1999;3. <http://medi.ru/doc/7290318.htm>
23. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И. и др. Метаболический синдром у женщин: две грани единой проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2003;6:28–33.
24. Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Под руководством Дедова И.И., Краснопольского В.И., Сухих Г.Т. *Сахарный диабет*. 2012;2:6–12.
25. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. и др. Изменения углеводного, липидного обменов, ПОЛ и АОС при артериальной гипертензии у беременных. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001–2002;1(1). <http://gyna.medi.ru/ag11091.htm>.
26. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Пред. раб. гр. проф. Глезер М.Г., проф. Ткачева О.Н. Москва. 2010. 48с.
27. Рунихина Н.К. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии в различные периоды жизни женщины. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2010. 59с.
28. Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(2). <http://medi.ru/doc/140604.htm>.
29. Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Хмельницкая К.А. Плейотропные эффекты β-адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2009;6:61–66.
30. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бухонкина Ю.М. и др. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертензией, скорректированной пролонгированным нифедипином и бисопрололом. *Новости кардиологии*. 2010;1:15–19.
31. Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Сокова Е.А. и др. Фармакотерапия и анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009;12:29–32.
32. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Разгуляева Н.Ф. и др. Перспективы оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии в период беременности. *Российский кардиологический журнал*. 2006;4:75–78.
33. Ткачева О.Н., Прохорович Е.Ю. и др. Дислипидемия у женщин. М.: Медицинская книга, 2007. 132с.
34. Ткачева О.Н., Самсоненко Н.С., Гусева К.Ю. и др. Сохраняющаяся после родов артериальная гипертензия как компонент метаболического синдрома. *Лечащий врач*. *Кардиология*. Симпозиум. 2007;3. [www.lvrach.ru/2007/03/4534870/](http://www.lvrach.ru/2007/03/4534870/).
35. Шишкин А.Н., Стров Ю.И., Чурилов Л.П. и др. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 3. Лечение и профилактика. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;3:24–37.
36. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия. *Consilium Medicum*. 2010;12(12). <http://www.consilium-medicum.com/article/20446>
37. Belo L, Santos-Silva A, Quintanilha A, Rebel I. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? *Curr. Med. Chem*. 2008;15(22):2223–2229.
38. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. et al. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol. Metab*. 2006;17(3):110–116.
39. Berkels R, Eging G, Marsen TA. et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension*. 2001;37(2):240–245.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *The Journal of the American medical association*. 2003;289(19):2560–2572.
41. Cominacini L, Pasini AF, Pastorino AM et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J. Hypertens*. 1999;17:1837–1841.
42. Daddelzen P, Ornstein MP, Bull SB et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *The Lancet*. 2000;355:87–92.
43. Evans M. The UK Prospective Diabetes study. *The Lancet*. 1998;352:1932–1933.
44. Filder J, Smith V, Fayers P et al. Randomized controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *British Medical Journal*. 1983;18:1927–1930.
45. Grossman T, Messerli FH. Calcium antagonists. *Progress in Cardiovascular Dis*. 2004;47(1):34–47.
46. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*. *J. Hypertens*. 2007;25:1105–1187.
47. Henry PD. Calcium channel blockers and atherosclerosis. *J. cardiovasc. pharmacol*. 1990;16(1):12–15.
48. Kim Young J, Williamson Roger A, Chen K et al. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia. *Hypertension*. 2001;38:992–996.
49. Kok P, Roelfsema F, Frlich M. et al. Activation of Dopamine D2 Receptors Lowers Circadian Leptin Concentrations in Obese Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;(8):3236–3240.
50. Matsuda M, Mori T, Sassa S et al. Chronic effect of hyperprolactinemia on blood glucose and lipid levels in mice. *Life Science*. 1996;58:1171–1177.
51. Nissen SE, Murat Tuzcu E, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA*;2004(292):2217–2225.
52. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for investigation and screening? *British medical journal*. 2002;325:157–160.
53. Schmid C, Goede DL, Hauser RS et al. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med. Wkly*. 2006;136:254–258.
54. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med*. 2005;165(10):1154–1160.
55. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *British Medical Journal*. 2003;26, №7394:845–851.

Падыганова А.В.

аспирант кафедры внутренних болезней, врач-терапевт КОКПЦ, ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия, Киров  
E-mail: [alsupadyganova@mail.ru](mailto:alsupadyganova@mail.ru)