

# МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1-053.86/.9+618.173-008.9

**В.М. ЯКОВЛЕВ,  
Г.И. НЕЧАЕВА,  
А.П. БАЙДА**

Ставропольская государственная  
медицинская академия

Омская государственная  
медицинская академия

## **РОЛЬ И ЗНАЧИМОСТЬ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН**

**В статье с позиции «от существующего к возникающему» выдвинута гипотеза патогенеза эссенциальной гипертензии у пожилых женщин: гормональная перестройка репродуктивной функции у женщин вызывает дизрегуляцию в нейроэндокринно-метаболической системе.**

Проблема артериальной гипертензии у пожилых женщин приобретает особую актуальность в связи с тем, что более чем у половины женщин старше 60 лет выявляется стойкое повышение артериального давления [11].

К настоящему времени составляющие компоненты патогенеза артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста большинством исследователей воспринимается и трактуется в различных плоскостях данной проблемы [1,4,5,6,7,8].

Page I.H. (1979) считал, что современные гипотезы патогенеза эссенциальной гипертензии недолговечны и вскоре после провозглашения подвергаются ревизии. Несомненно, в этом утверждении есть доля истины, нельзя не видеть того, что только некоторые наиболее принципиальные положения теорий патогенеза АГ приемлемы в данный момент.

Решение столь сложной проблемы гериатрии - патогенез артериальной гипертензии у женщин пожило-

го возраста - наиболее целесообразно рассматривать с позиций «от существующего к возникающему», так как существующие многочисленные и разноречивые точки зрения по этому вопросу не раскрывают вероятностной сущности этого процесса и не соответствуют основным положениям теории изменения и развития.

Жизнедеятельность организма, адекватная проявлениям внешней среды, формируется сложной иерархией регуляторных механизмов, среди которых основная роль принадлежит метаболической системе, определяющей и поддерживающей в онтогенезе процессы воспроизводства, дифференциации, роста, созревания, старения, психических, физических и приспособительно-адаптационных функций гомеостаза.

Интеграция метаболизма у здорового и больного человека осуществляется за счет четырех регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой, которая служит для переноса всех хими-

ческих соединений в организме. Сосудистая система, ее эндотелий, интима и медиа, выполняют ведущую роль во взаимосвязи и взаимодействии интегрирующих систем. В норме эти интегрирующие системы (в частности нейроэндокринно-метаболическая) взаимодействуют бесперебойно, дополняя друг друга и поддерживая гомеостаз на уровне соответствия запросам организма.

Установлено, что до наступления менопаузы артериальная гипертензия в женской популяции встречается реже, с утратой фертильности ее распространенность увеличивается и впоследствии превышает аналогичный показатель у мужчин такого же возраста [10].

Гормональная перестройка репродуктивной функции у женщины с возрастом вызывает дисрегуляцию в нейроэндокринной системе, что предрасполагает к развитию артериальной гипертензии. Впервые Taylor R.D (1947) отметил взаимосвязь между менопаузой и артериальной гипертензией. Однако до сих пор нет однозначного мнения о влиянии эстрагенов на уровень артериального давления. В ряде исследований было показано, что в постменопаузе у большей части женщин отмечается повышение артериального давления. Так, при повторном анализе данных Фремингемского исследования был выявлен более высокий уровень систолического артериального давления после прекращения менструальной функции [19].

Результаты исследований Staessen J. et al. (1997) свидетельствуют, что у женщин в постменопаузе по сравнению с пременопаузой уровень систолического и диастолического артериального давления в среднем был выше на 5-7 и 2-5 мм рт.ст. соответственно.

Краткий экскурс в историю развития учения о патогенезе артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста свидетельствует, что данная проблема находится в стадии оценки и переосмысления существующих теорий и поиска новых подходов решения этого важного вопроса клинической медицины и гериатрии.

*Цель исследования: определить роль и значимость постменопаузального метаболического синдрома в патогенезе артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста.*

Теоретическое обоснование концептуальной модели патогенеза артериальной гипертензии у пожилых женщин проводилось в пространстве инволюционных изменений, связанных с постменопаузальным метаболическим синдромом, т.е. с позиций онтогенеза и времени как фундаментального фактора системы измерения и выделения патогенетических и клипических особенностей проявления, течения и исходов артериальной гипертензии у данной категории больных.

*Основными особенностями патогенеза артериальной гипертензии у пожилых женщин являются:*

1) конкретная точка отсчета наступления нейроэндокринно-метаболической дисрегуляции, обусловленной угасанием репродуктивной функции;

2) формирование постменопаузального метаболического синдрома, структурно-функциональная реализация которого проявляется нарушением обмена веществ, андрогенным ожирением, дисфункцией сосудистого эндотелия, артериальной гипертензией, атеросклерозом, коронарной болезнью или сахарным диабетом 2-го типа (Схема 1);

3) нарушение регуляции выброса катехоламинов в ответ на психоэмоциональную нагрузку, следствием которой является высокая вариабельность артериального давления в течение суток [22];

4) активация симпато-адреналовой системы и ренин - ангиотензин - альдостероновой систем, приводящая к вазоконстрикции, задержке жидкости, нарушению липидного и углеводного обмена;

5) повышенная реактивность артериальных сосудов на норадреналин;

6) повышенная чувствительность к хлориду натрия, что обуславливает существенный прирост общего периферического сосудистого сопротивления [2];

7) быстрое развитие поражения органов мишеней (сердца, мозга и почек) и атеротромботических изменений аорты и артериальных сосудов;

8) гиперкинетический тип гемодинамики, характерный для артериальной гипертензии у женщин в пременопаузе, в постменопаузе сменяется на гипокINETический [3];

9) конечными точками отсчета патогенеза у пожилых женщин является: стойкое повышение артериального давления, которое приходится на пременопаузу;

10) в патофизиологической концепции патогенеза артериальной гипертензии пожилых женщин весьма достоверно прослеживается теснота взаимосвязей и взаимодействий между постменопаузальным метаболическим синдромом и сосудистым эндотелием.

Основой патогенеза артериальной гипертензии, возникающей в перименопаузе, являются: гипозстрогенемия, повышенная возбудимость гипоталамо-гипофизарных структур, нарушения центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса, изменения реактивности компрессионной камеры и гемодинамики, которые формируют постменопаузальный метаболический синдром. Угасание репродуктивной функции протекает с ярко выраженной вегетативно-гормонально-гуморальной перестройкой. Инволютивные изменения в гипоталамусе вызывают нарушение синтеза и выброса нейропептидов (люлиберина, тирелиберина, кортиколиберина и др.), которые участвуют в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечнососудистой и респираторной систем, а также в формировании психоэмоциональных и поведенческих реакций.

У женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом выявлено три типа неадекватных реакций на факторы окружающей среды: симпатико-адреналовые, вагоинсулярные либо инертность обоих отделов вегетативной нервной системы. Возникающий дисбаланс двух звеньев периферической нервной системы утяжеляет течение артериальной гипертензии у пожилых женщин [9,4];

По данным Rahn K.H. et al. (1999), гиперсимпатикотония в постменопаузе приводит к повышению артериального давления, а также способствует развитию и прогрессированию ремоделирования левого желудочка и артериальных сосудов, нарушению почечной функции и аритмиям.

Довольно сложно и по сей день найти единственную первопричину в патогенезе артериальной гипертензии у лиц старших возрастов как мужчин, так и женщин.

Ведущими факторами постменопаузального метаболического синдрома, играющими основную роль в патогенезе артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста, являются: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия, гомотистипемия, гиперурикемия, абдоминальное ожирение (линтинемия), дисфункция сосудистого эндотелия, нарушения тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются инициальными механизмами патогенеза артериальной гипертензии. Гиперинсулинемия приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровообращения в результате стимуляции симпатической нервной системы. Известно, что инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмем-

бранного транспорта, его избыток приводит к повышению концентрации ионов натрия и кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток артериол, что обуславливает повышение их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию ионов натрия в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, вызывая стойкое сужение их просвета [16, 17];

Впервые Haffner (1992) предположил, что инсулинорезистентность может привести к развитию артериальной гипертензии. Однако эту точку зрения не все исследователи разделяют. Так, Ferragini E.et.al.(1997) в своей теории патогенеза артериальной гипертензии обсуждали возможность того, что и инсулинорезистентность, и артериальная гипертензия могут являться параллельными последствиями общей патологии, так как известно, что у многих больных с АГ определяется нормальная чувствительность тканей к инсулину и в то же время не у всех лиц с инсулинорезистентностью развивается артериальная гипертензия. Несомненно, противоречивость мнений в вопросе патогенеза артериальной гипертензии будет существовать весьма длительно.

Если инсулинорезистентность рассматривать в пространстве патогенеза артериальной гипертензии вне связи и взаимодействий с сосудистым эндотелием, то действительно она всего лишь является ведущей составляющей метаболического синдрома, следствием которого являются ожирение, АГ, атеросклероз, коронар-

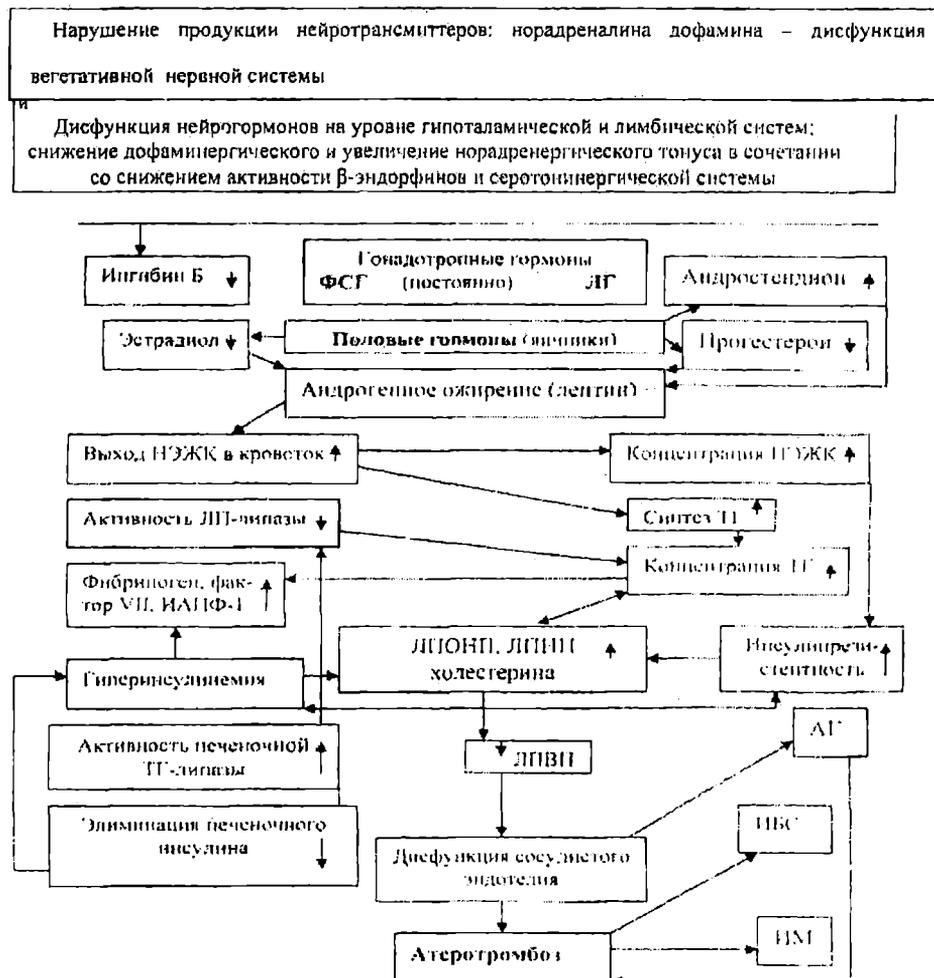
ная болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа. В условиях инсулинорезистентности возникает дисфункция сосудов эндотелия, который является одним из главных органов мишеней при метаболическом синдроме. Эндотелий сосудов секретирует большое количество vasoактивных веществ. У здорового человека выработка эндотелием вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина) и вазодилаторов (оксида азота, электрофизиологический гиперполяризующий фактора, простаглицлина) находится в равновесии [23]. При инсулинорезистентности действие инсулина извращается происходит усиление выработки вазоконстрикторов и подавление образования **вазодилаторов**, что приводит в конечном итоге к спазму сосудов, повышению ОПСС и росту артериального давления [26].

Установлено, что при наличии инсулинорезистентности уменьшается высвобождение NO-фактора (оксида азота), вследствие чего формируется повышенная реактивность (чувствительность) сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушается процесс эндотелий-зависимой вазодилатации. свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтазы [14].

В постменопаузе у женщин происходит не только перераспределение, но и значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани, которая является важной составляющей метаболического синдрома. August., Orapil S (1999) выявили прямую зависимость уровня артериального давления от массы тела у женщин, кото-

Схема 1

Основные составляющие постменопаузального метаболического синдрома патогенеза артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста



**Условные обозначения:** ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон; НЭЖК - незастерифицированные жирные кислоты; ТГ-триглицериды; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПВНП - липопротеины высокой плотности.

рая больше выражена, чем у мужчин. Развитие висцерального ожирения в постменопаузе связано со снижением активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах. Уменьшение скорости обменных процессов, относительная гиперандрогения, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, падение уровня гормона роста, активация симпатической нервной системы, которая наблюдается при угасании репродуктивной функции у женщин, также вызывает увеличение массы тела [24].

Абдоминальное ожирение у женщин в постменопаузе само по себе усугубляет течение метаболического синдрома. Это связано с морфологическими и функциональными особенностями висцеральной жировой ткани, которая характеризуется высокой плотностью  $\beta$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой концентрацией  $\alpha$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. В основном эти факторы определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую - к антилиполитическим эффектам инсулина, следствием чего является большое поступление свободных жирных кислот в портальную систему и печень, где они используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов и стимулируют глюконеогенез. Свободные жирные кислоты активируют секрецию инсулина поджелудочной железой, уменьшают его печеночный клиренс и чувствительность к нему периферических тканей, внося, тем самым, свой непосредственный вклад в прогрессирование гиперинсулинемии. Кроме того, свободные жирные кислоты снижают связывание инсулина с рецепторами и тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии [12].

Итак, патофизиологические парадигмы концептуальной модели патогенеза артериальной гипертензии у пожилых женщин, представленные в виде теоретического обоснования, - это лишь поиск современного решения чрезвычайно сложной проблемы практической гериатрии и кардиологии, а также рациональной патогенетической лечебно-профилактической помощи данному контингенту больных. Сделана попытка с позиций теорий вероятности, изменения и развития в минимальном приближении к истине раскрыть некоторые механизмы патогенеза артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста.

#### Библиографический список

1. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., Стассен Я. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых. Тер.архив, 1996.-11:77-82.
2. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф. дисс.докт.мед.наук. - Санкт-Петербург, 1998.-40с.
3. Брагина А.Е. Роль дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Автореф.дисс.канд.мед.наук.-М.-2000.-24 с.
4. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Андиферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. /Коррекция инсулинорезистентности в гинекологической практике,- М., 2001.- 76 с.
5. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.-243 с.
6. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. - СПб.Издательство СПб ГМУ. 2000.-216с.
7. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1998. - 305 с.
8. Поздняков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом ММБ. Обзоры клинической кардиологии, 2005. №1.-С. 12-19.
9. Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001.-685 с.
10. August P., Oparil S.Hypertension in Women // The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.- 1999.-Vol.84.-№6.-P. 1862-1866.
11. Calhoun D.F., Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure //Cardiol. Rev., 1998.-Vol.6.-N06.-P. 356-363.
12. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. et.al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. ,7N. Engl. J. Med.-1996.-X9 334. - P.952-957.
13. Ferrannini F., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance.//Amer.J. 1991. Vol.21 P.1274-1287.
14. Cranberry M.C., Fonseca V.A. The insulin - resistance syndrome. // Southern Medical Journal. 1999. -Vol.92.X9 1. - P.2-14.
15. Haffner S., Valder R.A., Hauda H.P.et.al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). Diabetes, 1992; 41:715-722.
16. Kaplan N.M. The deadly quartet upper - body obesity, glucose intolerance hypertriglyceridemia and hypertension //Arch Intern Med., 1989.X» 149. - P. 1514-1520.
17. Korf D., Muhler I., Kroning G.et.al. Insulin sensitivity and sodium excretion in normotensive offspring and hypertensive patients. Metabolism, 2001: 50(S): 929-935.
18. Page I.H. The continuing to understand and treat hypertension. -J.A.M.A.. 1979. Vol.241.X018.-P.1897-1898.
19. Posner B.M., Cupples L.A., Miller D.R. et.al. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women. Framingham Study.//Am.HeartJ.,1993.X» 125. - P.483-489.
20. Rahn K.H., Barenbrock M., Hausborg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. ///. Ilyhcrtens..1999.-Vol. 17. (Suppl. 3). -P. S 11 - S.14.
21. Staessen J., Ginocchio G., Thijs L., Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study //J.Hum Hypcrtens.. 1997. №1 1. - P.507-5 14.
22. Sunq 15.11.. Ching M., Izzo J.L. et.al. Estrogen improves abnormal norepinephrine -induced vasoconstriction in postmenopausal women. //I. Hepert.,1999.- Vol.17.- No 4.-P.523-528.
23. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia, 1999: Issue 59; 21:22-29.
24. Talbott F., Iuzick D., Clerici A., Berga S. et.al. Coronary heart disease risk factors in women with polycysticovary syndrome. // Arterioscler. Thromb Vase.. 1995.-№15,- P.82 1-826.
25. Teylor R.D., Corconre A.C. Page I. Am Med Sci. - 1947..N» 213.-P. 475-476.
26. Weidmann P., de Courten M. Bohlen L. Isulinresistance, hyperinsulinaemia and hypertension.J.Hypertens., 1993; i! (Suppl.5); S.27-38.

**ЯКОВЛЕВ Виктор Максимович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры электрофизиологии сердца Ставропольской государственной медицинской академии.

**НЕЧАЕВА Галина Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины последипломного образования Омской государственной медицинской академии.

**БАЙДА Александр Петрович**, доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования Ставропольской государственной медицинской академии.

Дата поступления статьи в редакцию: 26.04.2006 г.

© Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Байда А.П.