

**М. Ф. Некрасова, А. В. Предтеченская,
О. В. Алешко, Я. А. Иванова, Д. С. Симонов, Е. В. Некрасова**

Новосибирский государственный медицинский университет
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия
Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия
E-mail: elena_pred@mail.ru

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН: ПРОТЕКТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ

Исследовалась роль избыточной секреции ЛГ и 17 α -гидроксипрогестерона (17-ОНП) в патогенезе синдрома артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста. Изучен гормональный профиль более 70 женщин с синдромом АГ в сочетании либо с повышенным уровнем 17-ОНП, либо с гиперсекрецией ЛГ при умеренно нарушенном овариально-менструальном цикле. У всех лиц отмечалось снижение уровня прогестерона по сравнению с медианой нормы. Повышенный уровень 17-ОНП был ведущим фактором в развитии синдром АГ и гиперлипидемии. Гиперсекреция ЛГ являлась самостоятельным звеном в патогенезе АГ при отсутствии нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности. Подтверждена важность «прогестероновой защиты» в качестве механизма, препятствующего развитию АГ. Рекомендовано включение исследования ЛГ и 17-ОНП в диагностическую программу для молодых женщин, страдающих АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщина, гормоны.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных синдромов в клинической практике. В России распространенность АГ составляет от 25 до 54 % среди лиц обоего пола в возрастной группе от 25 до 55 лет [1]. По материалам Экспертной группы ВОЗ, 39,2 % мужчин и 41,1 % женщин репродуктивного возраста в России имеют АГ, из них 10 % мужчин

в возрасте до 40 лет и 30 % женщин в возрасте 20–29 лет принимают антигипертензивные препараты. Считается, что 90 % лиц с АГ составляют больные, у которых причины болезни установить не удается, что вынуждает отнести их к группе эссенциальной гипертензии или гипертонической болезни (ГБ). В клинической практике принято после диагностирования АГ назначать больному препараты, ставшие «золотым стандартом», однако эффективность антигипертензивных средств во множестве случаев «катастрофически низкая» [2]. Исследователи считают АГ одной из главных проблем современной терапии, образно называя ее «коварным и молчаливым убий-

цей» [3]. Недостаточно изучена роль гормональных факторов в развитии клинически значимой АГ, особенно нейросекреторных гормонов, не влияющих непосредственно на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Цель исследования: изучить роль некоторых эндокринопатий (с гиперсекрецией лютеинизирующего гормона и первичной надпочечниковой гиперандрогенией) в развитии синдрома артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Были отобраны 72 женщины от 16 до 42 лет с синдромом АГ в сочетании с умеренно выраженными нарушениями овариально-менструального цикла (НОМЦ) без фертильных расстройств в анамнезе.

Лабораторные исследования включали изучение спектра тропных и стероидных гормонов в периферической крови. В частности, у всех больных определялись уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролак-

тина, 17 α -гидроксипрогестерона (17-ОНП), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), тестостерона, кортизола. Лабораторная оценка функции щитовидной железы проводилась по результатам определения уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т₄_{общ}). Кроме того, проводилось определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Все исследования гормонов проводились методом иммуноферментного анализа с усиленной хемилюминесценцией.

Всем больным выполнена МРТ головного мозга. В группе с гиперандрогенией большинству пациентов произведена компьютерная томография надпочечников.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Advanced Grapher. Критерием оценки лабораторных значений выбрана медиана (*M*).

Результаты исследования и обсуждение

Анализ исходных клинико-лабораторных данных позволил выделить две группы лиц. В 1-ю группу включены женщины с АГ и гиперсекрецией ЛГ (25 чел.) Это была более «возрастная» группа: 15 человек в возрасте от 27 до 38 лет, 7 – от 38 до 42 лет, 5 – от 35 до 38 лет. У 18 больных (72 %) обнаружены, по данным МРТ, медиальные микроаденомы передней доли гипофиза от 3 до 8 мм в диаметре, которые мы расценили как ЛГ-секретирующие гонадотропиномы. У 7 больных процесс не сопровождался формированием микроаденом. Гиперсекреция ЛГ составила в среднем 8,5 *M* (*M* в лютеиновую фазу равна 4,3 мМЕ/мл).

Для отбора этой группы были введены следующие критерии: отсутствие клинических и лабораторных признаков гиперандрогении, сохранная в прошлом менструальная функция (длительность НОМЦ не более 3 лет), отсутствие в анамнезе приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или гормонозаместительной терапии (ГЗТ) в течение минимум года до исследования.

В качестве существенных дополнительных жалоб женщины 1-й группы отмечали увеличение массы тела в последние 12–24 мес. без изменения образа жизни и характера пи-

тания (100 % случаев), упорные или приступообразные головные боли затылочной локализации, ассоциированные с повышением АД (96 %), «горячие приливы» от 4 раз в сутки (80 %), менструальные нарушения по типу олигоопсоменореи (60 %), состояния по типу симпато-адреналовых кризов (20 %).

Во 2-ю группу были включены 47 женщин в возрасте от 16 до 35 лет, у которых была выявлена неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФВДКН). Лабораторными критериями отбора этой группы был повышенный уровень 17-ОНП и/или ДЭАС. Пониженный или нормальный уровень утреннего кортизола служил показателем дифференцировки больных с вторичной надпочечниковой

гиперандрогенией при АКТГ-зависимом гиперкортицизме (церебральной форме синдрома Кушинга) и неклассическими формами ВДКН.

Для верификации надпочечниковой природы избытка андрогенов у женщин проводилась дексаметазоновая проба по стандартной общепринятой методике [4]. Диагностическим критерием пробы считали снижение уровня стероидов более чем на 40 % по сравнению с исходным.

Для отбора этой группы были введены следующие критерии: малые (кожные) клинические признаки гиперандрогении, поздние менархе и гипоменструальный синдром с периода менархе, повышенный уровень хотя бы одного из стероидов (17-ОНП, ДЭАС, тестостерон) при нормальном или пониженном уровне утреннего кортизола, подтверждение надпочечникового происхождения гиперандрогении в пробах с дексаметазоном, упорные или приступообразные головные боли затылочной локализации, ассоциированные с повышением АД, отказ от приема КОК в течение предшествующих 6 мес. минимум.

У 8 женщин этой группы были самопроизвольные роды, у 17 – синдром потери плода в ранние сроки беременности (от 1 до 4 фактов).

Регистрация синдрома АГ проводилась в соответствии с критериями ВОЗ / МОАГ (1999) [5]. Оказалось, что все обследован-

ные больные соответствовали критериям 1-й степени АГ.

Все включенные в исследование лица были социально благополучны, ни один из них не страдал алкоголизмом или иными наркозависимостями, курящих было 20 % (менее пачки сигарет с фильтром в день). У всех женщин исключена ренальная гипертензия и никто из них не получал регулярного лечения по поводу АГ.

При изучении гормонального спектра у женщин 1-й группы выявлено достоверное снижение уровней эстрадиола и прогестерона (соответственно в фолликулиновой и лютеиновой фазах цикла). Особое значение в патогенезе АГ, по нашему мнению, имело снижение прогестерона по сравнению с медианой нормы в 6,2 раза. Строго говоря, гиперсекреция ЛГ была одним из проявлений гипергонадотропного гипогонадизма у всех женщин этой группы. Исследование ИРИ и гликемического профиля крови не позволило выявить отклонений от нормальных значений.

Исследование тропных гормонов гипофиза показало, что у всех больных 1-й группы уровень пролактина лишь незначительно превышал медиану, оставаясь в пределах нормативных значений. Однако уровень ЛГ в обеих фазах цикла существенно превышал норму, особенно в лютеиновой фазе. Уровень ФСГ превышал медиану, но соответствовал допустимым референтным значениям.

АГ на фоне гиперсекреции ЛГ не коррелировала с возрастом больных.

У 40 % больных с гиперсекрецией ЛГ отмечалась дислипидемия. ИМТ был повышен у всех больных, но степень увеличения не коррелировала с уровнем сыровоточных липидов. Увеличение уровня липидов плазмы наряду с увеличением ИМТ

у женщин с гиперсекрецией ЛГ следует рассматривать как общеметаболический эффект ЛГ, в частности, имея ввиду его анаболическое влияние на жировой обмен.

При обследовании гормонального профиля женщин 2-й группы выделены следующие варианты НФВДКН

1. Повышение 17-ОНП (в среднем 4,75 М) при нормальном уровне ДЭАС и тестостерона – подгруппа 2а (29 женщин).

2. Повышение 17-ОНП (в среднем 3,1 М) и ДЭАС (в среднем 2,7 М) при нормальном уровне тестостерона – подгруппа 2б (18 женщин).

У всех женщин 2-й группы отмечалось снижение уровня прогестерона, в то же время уровень эстрадиола не отличался от средних значений нормы для лиц репродуктивного возраста.

Исследование тиреоидных гормонов и пролактина у женщин с ВДКН проводилось в лютеиновой фазе. В подгруппе 2а значения тиреоидных гормонов и пролактина не превышали верхнюю границу нормы. В подгруппе 2б при нормальных показателях функции щитовидной железы уровень пролактина достоверно превышал норму.

У женщин подгруппы 2а в 30 % и подгруппы 2б в 40 % случаев уровни общего холестерина и липопротеиды низкой плотности превышали норму.

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены следующие особенности клинической картины АГ у женщин при НФВДКН:

- стойкое увеличение массы тела;
- повышение уровня 17-ОНП и / или ДЭАС;
- снижение уровня прогестерона;
- дислипидемия (в том числе с увеличением ЛПНП), в особенности у женщин с увеличением уровня 17-ОНП.

Заключение

Проведенное исследование показало, что повышенный уровень 17-ОНП является ведущим фактором в развитии синдрома АГ и дислипидемии с преобладанием ЛПНП. В то же время исследование женщин 1-й группы свидетельствует о том, что при отсутствии нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности гиперсекреция ЛГ является самостоятельным звеном в патогенезе АГ.

У женщин 2-й группы с НФВДКН так же, как и при гиперсекреции ЛГ, отмечались признаки угнетения функции гонад. Это проявлялось снижением уровня прогестерона по сравнению с медианой нормы. По данным литературы, важную роль в патогенезе АГ может играть снижение уровня прогестерона. Один из возможных механизмов

протективной способности прогестерона в отношении развития АГ можно обнаружить в работах М. Т. Nevalainen [6] и О. А. Байковой [7]. В нашем исследовании концепция прогестероновой защиты от развития АГ нашла подтверждение. Важность прогестероновой защиты в качестве механизма, препятствующего развитию АГ, должна учитываться при обсуждении факторов риска у женщин, страдающих этой патологией.

В последние годы активно исследуется роль ДЭАС в качестве гормона адаптации, в частности его влияние на опиоидэргические системы мозга. Описано протективное влияние ДЭАС на развитие стресс-обусловленной артериальной гипертензии. Наши данные не согласуются с этим утверждением, не было обнаружено протективных эффектов ДЭАС в развитии АГ. Наоборот, это достаточно представительная группа проявляла существенную гиперлипидемию при АГ. Возможно, у женщин репродуктивного возраста прогестерон в качестве фактора «защиты» более значим, чем ДЭАС. Не исключены также пролактинотропные эффекты ДЭАС [8].

Таким образом, изолированная гиперсекреция ЛГ и первичная гиперандрогения при НФВДКН являются самодостаточными причинами развития АГ у женщин репродуктивного возраста. Исследование ЛГ, прогестерона и надпочечниковых стероидов (17-ОНП, ДЭАС) необходимо своевременно включать в диагностическую программу для изучения факторов риска АГ у женщин репродуктивного возраста.

Список литературы

1. Сидоренко Б. А., Преображенский О. В. Фармакотерапия гипертензивной бо-

лезни // Рус. мед. журн. 2000. Т. 6, № 8. С. 480–485.

2. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 145–153.

3. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации: Доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям // Клин. фармакол. и терап. 2000. Т. 9, № 3. С. 5–30.

4. Лавин Н. Эндокринология: Пер. с англ. М., 1999. С. 177–178.

5. World health organization – international society of hypertension: guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. 1999. Vol. 17. P. 151–183.

6. Nevalainen M. T., Valve E. M., Ingleton P. M., Harkonen P. L. Expression and hormone regulation of prolactin receptors in rat dorsal and lateral prostate // Endocrinology. 1996. Vol. 137, № 7. P. 3078–3088.

7. Байкова О. А., Люсов В. А., Евсиков Е. М., Ошнакова А. А., Магомедова А. А. Уровни половых гормонов у тучных женщин с гипертензией на протяжении различных периодов репродуктивной активности // Кардиология. 2004. № 3. С. 52–57.

8. Некрасова М. Ф. Роль неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников в патогенезе центральных эндокринопатий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2004.

Материал поступил в редколлегию 26.04.2009

**M. F. Nekrasova, A. V. Predtechenskaya,
O. V. Aleshko, Ya. A. Ivanova, D. S. Simonov, E. V. Nekrasova**

The arterial hypertension in women: the protective influence of sex steroids

The role of increased levels of luteinizing hormone (LH) and 17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) has been investigated in pathogenesis of the syndrome of arterial hypertension in women of the reproductive age. The hormonal profile of more than 70 women with the increased level of 17-OHP or LH was thoroughly investigated. The ovarian function was secure in all cases. In all women the decreased levels of progesterone in comparison with healthy age-matched persons were found. The high level of 17-OHP has become a leading factor in pathogenesis of the syndrome of arterial hypertension and dyslipidemia with increased LDLP. Hypersecretion of LH has

been found a primary path in pathogenesis of the syndrome of arterial hypertension without abnormalities of carbohydrate metabolism and insuline-resistant status. The importance of «progesterone defence» was confirmed as a part of a mechanism stopping the development of arterial hypertension. The inclusion of LH and 17-OHP is recommended in diagnostical program for young women suffering from arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, women, hormone.