PERI VA POSTMENOPOZAL DAVRDA AYOLLARDA ARTERIAL GIPERTENZIYA: PATOGENEZI, DAVOLASH, KUZATISH XUSUSIYATLARI

Yarmuxamedova Dilfuza Zoirovna - t.f.n., dotsent
Ne'matova Durdona Nodir qizi - magistrant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Ayollarda arterial gipertenziya paydo bo'lishida jinsiy gormonlar muhim rol o'ynaydi. Peri- va postmenopauzaga xos bo'lgan estrogen yetishmovchiligi va nisbiy giperandrogenizm ayol hayotining ushbu davridagi gipertenziya patogenezida asosiy sabab bo'lib, simpatik asab tizimining faolligi, renin-angiotensin-aldosteron tizimining faolligi, tuzga sezgirlikning oshishi bilan birga keladi va ushbu omillar yurak gipertrofiyasi, chap qorinchaning dilatatsiyasi, atriyal fibrilatsiyani, insult va yurak yetishmovchiligini rivojlanishga turtki bo'ladi. Maqolada antigipertenziv dorilarning asosiy sinflari bilan peri va postmenopozal davrda ayollarni davolashga yondashuvlar, ularning samaradorligi va bardoshliligi ko'rib chiqiladi va menopauzadagi gormonal terapiya imkoniyatlari aniqlanadi. Alohida e'tibor I1-imidazolin retseptorlari selektiv agonisti moxonidinning ta'sir qilish mexanizmiga qaratiladi, bu uning samaradorligi va metabolizmga foydali ta'sirini ko'rsatdi, bu preparatni monoterapiya sifatida, kombinatsiyalangan antigipertenziv terapiyaning bir qismi sifatida va menopauza gormonal terapiyasi bilan birgalikda olib borilishi tadqiqotlarda ko'rsatilgan.*

Kalit so'zlar*: gipertoniya, estrogenlar, perimenopoz, postmenopoz, simpatikotoniya, semirish, moxonidin.*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА

Ярмухамедова Дилфуза Зоировна - к.м.н., доцент
Неъматова Дурдона Нодир кизи - магистрант
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Половые гормоны играют важную роль в развитии артериальной гипертонии у женщин. Дефицит эстрогенов и относительная гиперандрогения, характерные для пери- и постменопаузы, являются основными причинами артериальной гипертензии в этом периоде жизни женщины, сопровождаются повышением активности симпатической нервной системы, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной чувствительностью к соли, а эти факторы способствуют развитию гипертрофии сердца, дилатации левого желудочка, мерцательной аритмии, инсульта и сердечной недостаточности. В статье рассмотрены подходы к лечению женщин в пери- и постменопаузальном периоде основными классами антигипертензивных препаратов, их эффективность и переносимость, а также обозначены возможности гормональной терапии в менопаузе. Особое внимание уделено механизму действия селективного агониста I1-имидазолиновых рецепторов моксонидина, показавшего свою эффективность и благоприятное влияние на метаболизм, что было продемонстрировано в исследованиях этого препарата в качестве монотерапии, в составе комбинированной антигипертензивной терапии и в сочетании с менопаузальной гормональной терапией.*

Ключевые слова: *гипертония, эстрогены, перименопауза, постменопауза, симпатикотония, ожирение, моксонидин.*

ARTERIAL HYPERTENSION IN WOMEN IN THE PERI- AND POSTMENOPAUSAL PERIOD: PATHOGENESIS, TREATMENT, MONITORING FEATURES

Yarmukhamedova Dilfuza Zoirovna - C.M.Sc., associate professor
Ne'matova Durdona Nodir kizi - master's student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *Sex hormones play an important role in the development of arterial hypertension in women. Estrogen deficiency and relative hyperandrogenism, characteristic of peri- and postmenopausal women, are the main causes of hypertension pathogenesis in this period of a woman's life, accompanied by increased activity of the sympathetic nervous system, activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, increased salt sensitivity, and these factors contribute to the development of cardiac hypertrophy, left ventricular dilatation, atrial fibrillation, stroke,*

and heart failure. The article reviews approach to the treatment of women in the peri- and postmenopausal period with the main classes of antihypertensive drugs, their efficacy and tolerability, and identifies the possibilities of hormonal therapy in menopause. Particular attention is paid to the mechanism of action of the selective agonist of I1-imidazoline receptors moxonidine, which has shown its effectiveness and beneficial effect on metabolism, which has been shown in studies of this drug as monotherapy, as part of combination antihypertensive therapy, and in combination with menopausal hormonal therapy.

Key words: *hypertension, estrogens, perimenopause, postmenopause, sympathicotonia, obesity, moxonidine.*

Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQT) erkaklar va ayollar o‘rtasida kasallanish va o‘limning asosiy sababidir [1,3]. Rossiya Federatsiyasida o‘tkazilgan so‘nggi epidemiologik tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, o‘limning asosiy sababi arterial gipertenziya (AG) va kattalar populyatsiyasida uning tarqalishi >40% ni tashkil qiladi [3]. Erkaklarda ham, ayollarda ham qarish qon bosimining (QB) oshishi bilan tavsiflanadi, ammo bu jarayon ayollarda erkaklarnikiga qaraganda sezilarli darajada tezroq sodir bo‘ladi, ayniqsa 60 yoshdan keyin va postmenopozal ayollarda gipertenziya tarqalishi xuddi shu yoshdagi erkaklarnikiga qaraganda yuqori [4,5]. ESSE-RF-2 epidemiologik tadqiqotiga ko‘ra, Rossiyada 25-64 yoshdagi ayollar orasida gipertenziyaning tarqalishi 39,9% ni tashkil qiladi [3]. Ayollarda gipertenziyani samarali davolash yurak-qon tomir kasalliklaridan o‘limni 38% ga kamaytirishga olib keladi va gipertoniya bo‘lmagan ayollar yuqori qon bosimiga ega bo‘lganlarga qaraganda taxminan 5 yil ko‘proq yashaydilar [2].

Menstruatsiya sikli ayol sog‘lig‘ining eng muhim ko‘rsatkichlaridan biri bo‘lib, uning muntazamligi reproduktiv qarish bosqichiga qarab o‘zgarishi mumkin. Reproduktiv qarish bo‘yicha seminar (STRAW) reproduktiv qarishning uch bosqichini belgilaydi: reproduktiv bosqich, menopauzaga o‘tish va postmenopauza. Menopauza - hayz ko‘rishning doimiy to‘xtashi; bu gormonal faollikning yoshga bog‘liq kamayishi va tuxumdonlarning reproduktiv funksiyasini “o‘chirish” natijasida yuzaga kelgan so‘nggi mustaqil hayzdir. Menopauzaning boshlanish sanasi retrospektiv tarzda baholanadi: 12 oydan keyin hayz ko‘rishning yo‘qligi, Perimenopoz - oxirgi hayzdan keyin +1 yil menopauzaga o‘tish davrini o‘z ichiga oladi. Perimenopoz hayz davrining muntazamliligining buzilishi bilan boshlanadi (“menopauzaga o‘tish bosqichi”) va hayz ko‘rish to‘liq to‘xtatilgandan keyin 1 yilgacha davom etadi. Reproduktiv qarishning bu bosqichi keng yosh oralig‘ida (42 yoshdan 58 yoshgacha) sodir bo‘lishi mumkin va 4 yildan 8 yilgacha davom etadi. Postmenopauza - oxirgi hayzdan keyingi hayot davri [6]. Klimakterik sindrom - tuxumdonlarning gormonal funksiyasining susayishi (yoki keskin yo‘qolishi) va organizmning umumiy qarishi fonida ayollarda yuzaga keladigan vegetativ-qon tomir, ruhiy va metabolik-endokrin kasalliklar majmuasi. Butun dunyo bo‘ylab menopauzaning o‘rtacha yoshi 48,8 yoshni (95% ishonch oralig‘i 48,3-49,2) tashkil etadi, bu ko‘rsatkichda ayollarning yashash geografik mintaqasiga qarab sezilarli o‘zgarishlar mavjud; Rossiya Federatsiyasida u 49 yoshdan 51 yoshgacha. Klimakterik simptomlarning tarqalishi turli xil va bir qator holatlarga bog‘liq1 [6].

Menopauzaning tasnifi:

1. Erta menopauza yoki erta tuxumdon yetishmovchiligi (40 yoshdan oldin);
2. Erta (40-44 yosh);
3. O‘z vaqtida (45-55 yosh);
4. Kech (55 yoshdan yuqori)1.

Peri va postmenopauzadagi ayollarda gipertenziya patogenezining o‘ziga xos xususiyatlari

Peri va postmenopozdagi gipertenziya eng muhim, ammo o‘zgartirilishi mumkin bo‘lgan omillardan biridir.

Yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanish xavfi, uning patogenezi o‘ziga xos xususiyatlarga ega. Ayollarning reproduktiv qarishida endokrin siljishlarning universalligiga qaramay, bu jarayonning individual bosqichlari ularning davomiyligi bo‘yicha farq qilishi va turli xil o‘ziga xos belgilar va tizimli kasalliklar bilan birga bo‘lishi mumkin: endotelial disfunksiya, visseral semizlikning rivojlanishi natijasida yurak-qon tomir xavfi (CVR) noqulay profilining shakllanishi, shuningdek, glikemiya, lipidemiya, sarkopeniya, suyaklarning yo‘qolishi va boshqalar [7]. Epidemiologik tadqiqotlarda kuzatilgan peri- va postmenopozal ayollarda gipertenziya bilan kasallanishning ko‘payishi ushbu davrda yuzaga keladigan gormonal o‘zgarishlar bilan bog‘liq va estrogenlarning vazoprotektiv xususiyatlarini yo‘qotish, nisbiy giperandrogenizm, progesteron darajasining pastligi, tanadagi yog‘ massasining ko‘payishi, surunkali yallig‘lanish, SNS faolligining oshishi, ajralishning pasayishi. [8] Peri va postmenopauza davrida ayollarda qon bosimining oshishi uchun mas’ul bo‘lgan bir qancha patogenetik yo‘llar ma’lum. Estrogen darajasining pasayishi peri- va postmenopozda yuqori qon bosimi darajasi bilan bog‘liq. Menopauza yoshi va tana massasi indeksiga moslashtirilgan gipertenziya xavfining ikki baravar oshishi bilan bog‘liq. Estrogenlar retseptorlarga ta’siri orqali endotelial gomeostazaga ta’sir qiladi. Estrogenlarning vazo- va sitoprotektiv ta’siri azot oksidi ajralishi, reaktiv kislorod turlari miqdorining kamayishi, prostaglandinlar ishlab chiqarishning ko‘payishi, pro-fibrotik genlarga inhibitiv ta’sir tufayli fibrozning kamayishi va neoangiogenezni rag‘batlantirish orqali amalga oshiriladi [9]. Estrogenlar qon bosimini qon tomirlari, buyraklar va miyokard hujayralariga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’sir qilish orqali, kalsiy oqimini kamaytirish orqali va bilvosita

genomik mexanizmlar orqali tartibga soladi, vazokonstriktorlar, xususan, angiotensin II, endotelin-1 va katexolaminlar ekspressiyasini nazorat qiladi, shuningdek renin-anglion (RA-ASsinal-steron) tizimining faoliyatini nazorat qiladi. [10]. Postmenopozda estrogen yetishmovchiligi, shuningdek, qon plazmasidagi endotelin-1 tarkibining ortishi bilan birga keladi. Endotelin-1 oksidlovchi stressning rivojlanishiga yordam beradi. Shunday qilib, postmenopozda estrogen yetishmovchiligi fonida kuchli vazokonstriktorlar - angiotensin II, endotelin-1 va katexolaminlar sintezi kuchayadi, vazodilatatorlar - NO va prostaglandinlar - kamayadi [11].

Yurak-qon tomir tizimini qayta qurish murakkab molekulyar jarayon bo‘lib, jinsiy gormonlar va genetik omillar tomirlarning qarish fenotipini aniqlaydi. Matritsa metalloproteinazalari qon tomirlarini qayta qurishda, hujayra o‘sishida, hujayradan tashqari matritsa degradatsiyasida muhim rol o‘ynaydi va yurak-qon tomir tizimining aksariyat hujayralarida lokalizatsiya qilinadi. Ayol jinsiy gormonlarining o‘zgarishi to‘qimalar darajasida qayta qurishni tartibga soluvchi matritsali metalloproteinazalar darajasida siklik o‘zgarishlarga olib keladi [12]. Bundan tashqari, ko‘plab matritsali metalloproteinaz variantlari va boshqa CVD biomarkerlari darajasidagi gender farqlari premenopozal yoshdagi erkaklar va ayollar o‘rtasidagi sezilarli farqlar ayollarda menopauzadan keyin minimallashtirilganligini ko‘rsatadi. Reproduktiv davrda progesteron tomonidan bostiriladigan alfa tipidagi yadroviy estrogen retseptorlari orqali hujayra ichidagi estrogen signallarining uzatilishi qon tomirlarini qayta qurishni rag‘batlantirishi, g-protein bilan bog‘liq membrana estrogen retseptorlarining faollashishi esa bu jarayonning oldini olishi aniqlandi [4]. Qayta qurishning shafqatsiz doirasi yurak-qon tomir tizimi menopauza davrida va rivojlanayotgan gipertenziya fonida, ko‘pincha LV gipertrofiyasi (LVH), chap atrium (LA) kengayishi va arterial qon tomirlari qattiqligining kuchayishi bilan namoyon bo‘ladigan tizimli o‘zgarishdir. LVH ayollarda tez-tez uchraydi va erkaklarnikiga qaraganda ko‘proq davom etadi, shuningdek, antigipertenziv terapiya fonida kamroq darajada regressiyalanadi [12].

Peri- va postmenopozda ayollarda katta arteriyalarning (ayniqsa, ko‘tarilgan aorta), shuningdek, boshqa tomirlarning qattiqligi ortadi. Eng to‘g‘ri usul applanation tonometriyasi yordamida karotid-femoral qattiqlikni aniqlashdir. Mintaqaviy arterial qattiqlik (aorta va asosiy arteriyalarning integral qattiqligi) odatda tomir to‘shagining aorto-to‘piq segmentidagi puls to‘lqinining hisoblangan tezligi [13] yordamida bAGolanadi, bu o‘lchash vaqtidagi haqiqiy qattiqlikni tavsiflaydi, shuningdek, yurak-to‘piq tomirlari indeksini aniqlashga imkon beradi (VI) tadqiqot davomida qon bosimi darajasi. Shu munosabat bilan, ushbu ko‘rsatkichni bAGolashni taklif qilgan yapon tadqiqotchilari CAVI [14] bo‘yicha "qon tomir yoshini" aniqlashni tavsiya qiladilar. Gipertenziyada arterial qattiqlikni bAGolash yurak xurujining erta oldini olish va xavfni stratifikatsiya qilish uchun maqsadli organlarning asemptomatik shikastlanishini aniqlash uchun tavsiya etiladi. Arterial qattiqlik P.Nilson [15] tomonidan taklif qilingan erta "qon tomir qarishi" (Early Vascular Aging - EVA sindromi) kontseptsiyasida asosiy parametr sifatida ko‘rib chiqiladi, unga ko‘ra "tomirlarning qarishi" YUQT rivojlanishi uchun eng muhim xavf omili sifatida asosan aniqlanadi. keyinchalik hayot davomida boshqa xavf omillari bilan qoplanadigan intrauterin rivojlanish dasturi. Shunday qilib, postmenopozal ayollarda bu estrogen va progesteron etishmovchiligi sharoitida arteriyalarning vazoprotektiv xususiyatlarini yo‘qotishi, keyin yuqorida tavsiflangan yallig‘lanish va himoya va proaterogen adipotsitokinlarning nomutanosibligi bilan bog‘liq. Metabolik buzilishlar orqali oksidlovchi stress, shuningdek, arterial qattiqlik va "tomirlarning qarishi" ga olib kelishi mumkin [16].

Xulosa:

Peri- va postmenopozal davr - bu jiddiy patologik sharoitlar - gipertenziya, yurak-qon tomir kasalliklari, semirish, 2-toifa diabet, postmenopozal osteoporoz shakllanishi uchun asos bo‘lgan turli xil klinik kasalliklarning rivojlanishi bilan tavsiflangan ayolning reproduktiv funksiyasi susayishining tabiiy davri. Menopauzaga o‘tish davrida buyurilgan MHT menopauza bilan bog‘liq bo‘lgan klinik sharoitlarning oldini olish va davolashning yagona usuli emas, jumladan: CVD va uning asoratlari, bu tegishli terapevtik yondashuvni talab qiladi. Ushbu davrda ayollarda gipertoniya farmakoterapiyasi yurak-qon tomir kasalliklari, asoratlar va o‘lim rivojlanishining asosiy xavf omillaridan biri sifatida yuqori va doimiy antigipertenziv faollik, organlarni himoya qilish, metabolik neytrallik va qulay bardoshlik profiliga ega bo‘lgan antigipertenziv dorilarni qo‘llashni o‘z ichiga oladi.

ADABIYOTLAR

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71 (19): e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Er ratum in: J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2275-9.

2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. heart disease and stroke statistics 2022 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2022; 145: e153-e639.

3. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Рас-

пространенность артериальной гиперто- нии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.

4. Ong KL, Tso AWK, Lam KS, Cheung BM. Gender differences in QB control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. Hypertension. 2008; 51:1142-8.

5. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. Nat Rev Nephrol. 2018; 14:185-201. doi:10.1038/ NRNEPH.2017.189.

6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387-95. doi:10.1097/ gme.0b013e31824d8f40.

7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:321-33.

8. Shieu MM, Braley TJ, Becker J, Dunietz GL. The Interplay Among Natural Menopause, Insomnia, and Cognitive Health: A Population-Based Study. Nat Sci Sleep. 2023; 15:39-48. doi:10.2147/NSS.S398019.

9. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. Am J Hypertens.

10. Huan L, Deng X, He M, et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. Biomed Res Int. 2021; 2021:6636856. doi:10.1155/2021/6636856.

11. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? Arch Med Sci. 2022;19(2):458-66. doi:10.5114/ aoms/157308.

12. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, et al.Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. Curr Atheroscler Rep. 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11883-018-0716-z.

13. Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova TL, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. Arterial hypertension. 2010;16(4):351-5. (In Russ.) Чубенко Е. А., Беляева О. Д., Баженова Т. Л. и др. Плейотропные эффекты моксонидина. Артериальная гипертензия. 2010;16(4):351-5. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-351-355.

14. Kirichenko LL, Gatsura SV, Golosova AN, et al. Vascular wall stiffness in arterial hypertension and the possibility of its modulation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(6):83-8. (In Russ.) Кириченко Л. Л., Гацура С. В., Голосова А. Н. и др. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертонии и возможности ее модуляции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):83-8. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-83-88.

15. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3): 547-52. doi:10.2147/vhrm. s1094.

16. Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. Clin Sci (Lond). 2021;135(12):1523-44. doi:10.1042/CS20210384.