

Отражают ли вазомоторные симптомы тяжесть метаболических нарушений в постменопаузе?

Т.И. Рубченко, В.И. Краснопольский, С.Ю. Лукашенко, И.П. Ларичева
Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Отсутствие приливов у женщин в постменопаузе не является признаком благополучия или физиологического течения менопаузы. Эти женщины имеют неблагоприятный (атерогенный) липидный профиль и более низкую МПКТ позвоночника и шейки бедра, чем женщины, имеющие слабые или умеренные приливы или имевшие их в прошлом. В патогенезе горячих приливов могут играть роль не только снижение уровня эстрогенов, но и нарушения (или различия) в функции надпочечников и щитовидной железы в менопаузе.

Ключевые слова: менопауза, приливы, потливость, гормоны, липиды, минеральная плотность костной ткани.

Большинство постменопаузальных женщин страдают или страдали от горячих приливов, но 10–25% по данным разных исследователей никогда не имели их [4, 5]. Причина этого остается неизвестной. В большинстве работ, посвященных изучению природы приливов установлены одинаковые уровни гонадотропинов и половых стероидов, в частности эстрадиола, у женщин, имеющих или имевших приливы, и у тех, у которых их никогда не было [1, 4]. В некоторых работах все же были выявлены более низкие уровни циркулирующих в крови эстрогена и эстрадиола у женщин, страдающих интенсивными приливами, по сравнению с «бессимптомными» [5]. Отсутствие приливов пытались объяснить большим индексом массы тела (ИМТ), меньшим индексом ЛГ/ФСГ [1, 3]. В отечественной литературе существует даже термин «физиологическая менопауза или климактерий» для обозначения женщин, не имеющих климактерического синдрома, основным симптомом которого являются горячие приливы.

Есть сведения о том, что женщины с интенсивными приливами более интенсивно теряют костную массу и у них чаще и быстрее развивается остеопороз [6]. Такие же данные существуют в отношении связи интенсивной ночной потливости и скорости снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [7]. Но нет никаких данных о возможных долговременных процессах в организме женщин, не имеющих приливов, и о различиях или об отсутствии таковых между ними и женщинами, испытывающими горячие приливы, кроме противоречивых данных о возможных различиях в содержании эстрогенов в периферической крови.

Цель нашего исследования – сравнить клинические данные, уровни гормонов, липидов и МПКТ у постменопаузальных женщин, имеющих (или имевших в прошлом) горячие приливы и без них.

Материал и методы

Обследованы 98 постменопаузальных женщин в возрасте от 39 до 70 лет с длительностью менопаузы от 1 года до 15 лет. Никто из них никогда не принимал препараты заместительной гормональной терапии или другие лекарства, которые могли бы повлиять на уровни гормонов, липидов или МПКТ.

Производились: клиническое обследование; определение содержания в плазме крови уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, эстрадиола, тестостерона (Т), 17-альфа-оксипрогестерона (17-ОНП), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), андростендиона (А), Т3, Т4 и кортизола; исследование содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); измерение МПКТ поясничных позвонков (L1-L4), шейки бедра и треугольника Варда (области в проксимальном бедре с преобладанием трабекулярной ткани) методом рентгеновской биэнергетической абсорбциометрии («Hologic», 1000W, USA)*. Для статистического анализа использовались непараметрические методы. Сравнение между группами производилось с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

* С целью исключения возрастных влияний на МПКТ использовали Z критерий – число стандартных отклонений, на которое МПКТ данной женщины отличается от средних показателей МПКТ здоровых женщин этого возраста.

Результаты

Все обследуемые женщины были разделены на 4 группы. В первую группу были включены 30 (30,6%) женщин, никогда не имевших приливов, во вторую – 23 (23,5%) пациентки, имевшие приливы в прошлом, в третью вошли 25 (25,5%), имеющие слабые и умеренные приливы в настоящее время, и в четвертую – 20 (20,5%) больных, страдающих от частых и интенсивных приливов. Женщины, имеющие приливы в прошлом (2 группа), были старше остальных ($p<0,05$). Различия в возрасте между женщинами 1-й, 2-й и 3-й групп были недостоверными. Менопауза у женщин 4-й группы наступила в более молодом возрасте, чем в 1-й группе ($p<0,01$), а также во 2-й и 3-й ($p<0,05$). ИМТ был неожиданно и в отличие от литературных данных выше у женщин с интенсивными приливами (4 группа), чем у остальных, хотя недостоверно. Только 13,3% женщин, не имеющих горячих приливов, жаловались на повышенную ночную потливость, тогда как 70% женщин 4-й группы с интенсивными и частыми приливами страдали от нее. Во второй и третьей группах избыточная потливость была у 63,6% и 64% соответственно. Женщины 4-й группы чаще, чем остальные, имели симптомы урогенитальной атрофии (УГА) (табл. 1). Различий в артериальном давлении между группами не было.

Таблица 1. Возраст, возраст наступления менопаузы, ее продолжительность, ИМТ, ночная потливость и урогенитальная атрофия у постменопаузальных женщин с приливами и без (медиана и квартили)

Исследуемые показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Возраст (годы)	53,5 (49,0–58,0)	59,0 (51,5–61,5)	52,0 (48,5–57,0)	49,5 (44,0–52,5)
Возраст менопаузы (годы)	49,0 (46,0–51,5)	48,0 (44,0–51,0)	48,0 (45,0–50,0)	46,0 (43,0–48,5)
Продолжительность менопаузы (мес)	41 (12–120)	108 (66–144)	24 (12–48)	24 (12–54)
ИМТ	26,4 (22,4–29,4)	25,5 (22,5–29,7)	25,6 (23,5–29,8)	27,3 (25,0–31,8)
Ночная потливость	13,3%	36,4%	36,0%	70,0%
Урогенитальная атрофия	40,0%	43,0%	40,0%	65,0%

Уровни гонадотропинов, половых стероидов, гормонов щитовидной железы и надпочечников представлены в табл. 2. Женщины, не имевшие приливов (1-я группа), имели недостоверно более низкий уровень ФСГ в плазме крови, достоверно более низкое содержание 17-альфа-оксипрогестерона ($p<0,05$), более высокое содержание ТЗ ($p<0,02$), чем те, у которых приливы были или есть. ДЭА-С был одинаковым в группах 1 и 4, то есть у женщин, не имевших приливы и имеющих интенсивные во время обследования, и в обеих группах он был достоверно ниже, чем во 2-й (приливы в прошлом) и в 3-й (слабые и умеренные приливы в настоящем) ($p<0,01$). Женщины с интенсивными приливами (4 группа) имели более низкие уровни андростендиона и кортизола, чем остальные ($p<0,05$; $p<0,05$) и неожиданно более высокий уровень эстрадиола, но это различие было статистически недостоверным.

Таблица 2. Содержание гормонов в периферической крови постменопаузальных женщин с приливами и без (медиана и квартили)

Исследуемые показатели	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=23)	3-я группа (n=25)	4-я группа (n=20)
ЛГ (МЕ/л)	30,8 (19–53)	31,3 (18–40)	25,7 (17–36)	27,3 (18–30)
ФСГ (МЕ/л)	67,6 (53–85)	74,7 (66–79)	82,2 (70–104)	82,6 (57–96)
Пролактин (мМЕ/л)	166,5 (135–220)	144 (57–202)	162 (155–189)	215 (113–261)
E ₂ (пмоль/л)	45,9 (36–65)	42,5 (37–145)	56,1 (36–92)	69 (14–146)
T (нмоль/л)	1,7 (0,94–2,57)	1,42 (0,87–2,54)	2,39 (1,4–2,7)	1,18 (0,36–2,37)
17-ОНП (нмоль/л)	1,09 (0,44–1,6)	2,27 (1,35–3,0)	1,48 (1,26–2,22)	2,3 (1,6–2,6)
A (нмоль/л)	7,8 (5,6–9,2)	7,19 (6,4–8,8)	7,49 (5,6–8,7)	4,15 (1,9–6,8)
ДЭА-С (мкг/мл)	0,75 (0,4–1,0)	1,25 (0,9–2,5)	0,95 (0,9–1,4)	0,76 (0,3–1,2)
ТТГ (мМЕ/л)	2,34 (1,8–3,30)	2,08 (1,7–2,3)	2,12 (1,3–3,3)	2,19 (1,4–2,5)
T ₃ (нмоль/л)	2,02 (1,8–2,3)	1,75 (1,5–2,0)	1,71 (1,5–2,0)	1,75 (1,3–2,0)
T ₄ (нмоль/л)	95,3 (89–116)	98,0 (90–132)	103 (90–120)	98 (93–128)
Кортизол (нмоль/л)	402 (234–609)	466 (392–541)	368 (319–462)	273 (181–385)

Женщины с частыми и интенсивными приливами (4-я группа) имели более атерогенный профиль липидов, чем те, которые имели приливы в прошлом (2-я группа) или слабые и умеренные в настоящее время (3-я группа). Липидный профиль женщин, никогда не имевших приливы, был близок по своим характеристикам к таковому у женщин с интенсивными и частыми приливами (4-я группа) и был более атерогенным, чем у женщин с приливами в прошлом и со слабыми или умеренными в настоящем. Уровень общего холестерина в 4-й группе был достоверно выше, чем во 2-й и 3-й группах ($p<0,05$), различия с 1-й группой были недостоверными. Триглицериды в 4-й группе

были выше, чем в остальных группах, но различия были недостоверными. Достоверно выше были уровни ЛПНП в 4-й и 1-й группах по сравнению со 2-й и 3-й ($p < 0,05$). Не было различий между всеми группами в содержании в периферической крови ЛПВП (табл. 3).

Таблица 3. Уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности в сыворотке крови постменопаузальных женщин с приливами и без (медиана и квартили)

Исследуемые показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ОХ (мг/дл)	239 (204–268)	220 (190–231)	233 (170–260)	255 (218–282)
ТГ (мг/дл)	91 (77–135)	100 (69–189)	97 (63–143)	114 (73–148)
ЛПНП (мг/дл)	148 (131–177)	127 (108–155)	133 (103–168)	162 (132–199)
ЛПВП (мг/дл)	60 (55–65)	56 (48–68)	57 (45–81)	62 (54–70)

Более выраженные отклонения от нормы были выявлены у женщин без приливов в отношении МПКТ (см. рис. 1). Они имели более низкую (недостоверно) МПКТ поясничных позвонков (L1-L4, шейки бедра ($p < 0,005$)) и, особенно, треугольника Варда ($p < 0,001$)). Для исключения влияния различий в возрасте на МПКТ мы проанализировали Z-критерий и на основании этого анализа сделали вывод, что женщины, не имеющие приливов (1-я группа), теряют костную ткань так же интенсивно, как женщины с частыми и выраженными приливами (4-я группа), и быстрее, чем женщины, имевшие приливы в прошлом (2-я группа) и слабые или умеренные – в настоящее время (3-я группа).

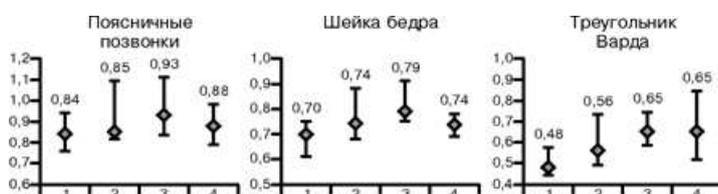


Рис. 1. Минеральная плотность костной ткани и Z-критерий у женщин в постменопаузе с приливами и без них (*med*, q_1 – q_2).

А. Минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе с приливами и без приливов. Примечание. На оси ординат МПКТ. На оси абсцисс группы обследованных.



Б. Z-критерий у женщин в постменопаузе с приливами и без приливов (исключены возрастные влияния на МПКТ). Примечание. На оси ординат Z-критерий. На оси абсцисс группы обследованных.

Чтобы оценить влияние ночной потливости на снижение МПКТ, или потерю костной ткани, мы сравнили Z-критерий женщин с интенсивными приливами (4-я группа), имеющими повышенную ночную потливость (подгруппа А) и не страдающих ею (подгруппа Б). Результат представлен в табл. 4 – при ночной потливости потеря костной ткани, особенно трабекулярной, была выражена больше.

Обсуждение

До 1975 г., когда Molnar измерил физиологические изменения во время прилива и продемонстрировал их объективную сущность, отсутствие горячих приливов у некоторых постменопаузальных женщин не было чем-то необъяснимым или удивительным, поскольку феномен горячих приливов считался «происходящим из головы», субъективным по природе. Если дефицит эстрогенов или их снижение влияет на «центральный термостат» в гипоталамусе, и вызванное этим влиянием изменение его функции является причиной горячих приливов, **почему не все женщины с дефицитом эстрогенов вследствие менопаузы имеют горячие приливы?** Возможно – дефицит эстрогенов у женщин без приливов оказывает такое же влияние на «центральный термостат» и он отвечает таким же образом, как при наличии горячих приливов, но субъективно они это не ощущают. Тогда возникает следующий вопрос: является ли менопауза без приливов физиологической или в организме этих женщин происходят другие (связанные с менопаузой) изменения, кроме повышения уровня гонадотропинов и снижения эстрогенов?

Исследовав содержание более широкого спектра гормонов в периферической крови женщин без приливов и с приливами в настоящем или в прошлом, мы выявили вышеописанные различия гормонального профиля между

ними. Установили, что эти различия неблагоприятно влияют на метаболизм липидов и процессы костного ремоделирования у женщин без приливов. Следовательно, менопаузу без приливов нельзя считать физиологической.

Тщательный анализ различий в уровне гормонов в периферической крови женщин без приливов и имеющих или имевших их, позволил нам выдвинуть гипотезу о причине отсутствия приливов у этих женщин.

Известно, что 17-ОНП является маркером недостаточности ферментов надпочечников, ДЭА-С – таким же маркером андрогенной активности надпочечников. Таким образом, выявленное нами достоверно более низкое содержание этих гормонов у женщин без приливов свидетельствует об относительной недостаточности функции надпочечников у этих женщин, что может быть причиной отсутствия реакции «центрального термостата» на снижение уровня эстрогенов. Частично различия в ответе «центрального термостата» на снижение уровня эстрогенов у женщин с приливами может объяснить относительное по сравнению с женщинами, не имеющими приливов, снижение функции щитовидной железы. Более интенсивные приливы у женщин 4-й группы, имевших более высокое, хотя и недостоверно, содержание эстрадиола, чем остальные, возможно связано с более низким содержанием в их крови андростендиона – предшественника эстрогена, основного эстрогена менопаузы.

Выводы

1. Отсутствие горячих приливов у женщин в постменопаузе не является признаком благополучия или физиологического течения менопаузы. Эти женщины имеют неблагоприятный (атерогенный) липидный профиль и более низкую МПКТ позвоночника и шейки бедра, чем женщины, имеющие слабые или умеренные приливы или имевшие их в прошлом. Их метаболические параметры близки к таковым у женщин, имеющих интенсивные приливы. Следовательно, эти женщины нуждаются в активном выявлении их и гормональной коррекции метаболических нарушений, несмотря на отсутствие у них приливов.
2. Выявленные нами различия в гормональном профиле женщин с приливами и без них позволяют сделать вывод, что не только снижение уровня эстрогенов в менопаузе, но и нарушения (или различия) в функции надпочечников и щитовидной железы могут играть роль в патогенезе горячих приливов.

Литература

1. Бескровный С.В., Цвелев Ю.И., Ткаченко Н.Н., Рудь С.А. Гормональный профиль женщин в перименопаузальном периоде. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1994; 2: 32–35.
2. Вихляева Е.М. Климактерический синдром: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М: МИА, 1997; 603–650.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М: МИА 1998; 241–265.
4. Aksel S., Schomberg D.W., Iyrey L., Hammond C.B. Vasomotor symptoms, serum estrogens and gonadotropin levels in surgical menopause. Am J Obstet Gynecol 1976; 12: 165–169.
5. Erlik Y., Meldrum D.R., Judd H.L. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. Obstet Gynecol 1982; 59: 403–407.
6. Lee S.J., Kanis J.A. An association between osteoporosis and premenstrual symptoms and postmenopausal symptoms. Bone Miner 1994; 24: 127–134.
7. Oldenhave A., Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? Lancet 1994; 343: 649–653.