

Т.И. РУБЧЕНКО,
В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ,
С.Ю. ЛУКАШЕНКО, И.П. ЛАРИЧЕВА

Московский областной НИИ
акушерства и гинекологии

НЕКОТОРЫЕ РАЗЛИЧИЯ СРЕДИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С ГОРЯЧИМИ ПРИЛИВАМИ И БЕЗ НИХ. (К вопросу о патогенезе горячих приливов в постменопаузе)

Отсутствие горячих приливов у женщин в постменопаузе не является признаком благополучия или физиологического течения менопаузы. В этом случае женщины имеют неблагоприятный (атерогенный) липидный профиль и более низкую МПК позвоночника и шейки бедра. Метаболические параметры женщин, имеющих слабые или умеренные приливы или имевших в прошлом, близки к таковым у женщин, имеющих интенсивные приливы. Эти женщины нуждаются в активном выявлении и гормональной коррекции метаболических нарушений. Несмотря на отсутствие приливов. 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.

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 "асимптомными" [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 (МПК) [7]. Но нет никаких данных о возможных дол-

говременных процессах в организме женщин, не имеющих приливов, и о различиях или 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 МПК) у постменопаузальных женщин, имеющих (или имевших в прошлом) горячие приливы и без них, выявить возможные различия, если они существуют.

Материалы исследования

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

Методы исследования

Клиническое обследование; определение содержания в плазме крови уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, эстрадиола E_2 , тестостерона (Т), 17-альфа-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), андростендиона (А), T_3 , T_4 и кортизола; исследование содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); измерение МПК поясничных по-

Журнал
акушерства
и женских
болезней



Возраст больных, возраст наступления менопаузы, ее продолжительность (в месяцах), ИМТ, ночная потливость и урогенитальная атрофия у постменопаузальных женщин с и без приливов (медиана и квартили)

Таблица 1

Возраст	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
больных	53,5 (49,0-58,0)	59,0 (51,5-61,5)	52,0 (48,5-57,0)	49,5 (44,0-52,5)
менопаузы	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	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%
УГА	40,0%	43,0%	40,0%	65,0%

Содержание гормонов в периферической крови постменопаузальных женщин с и без приливов (медиана и квартили)

Таблица 2

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
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-ОП (нмоль/л)	1,09 (0,44-1,6)	2,27 (1,35-3,0)	1,48 (1,26-2,22)	2,3 (16-2,6)
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)
ДГЭАС (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)

звонков (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 $p < 0,05$.

Результаты исследования

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%), имеющих 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-й группы) были старше остальных ($p < 0,05$). Различия в возрасте между женщинами 1-й, 2-й и 3-ей 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-ей ($p < 0,05$). ИМТ был неожиданно и в отличие от литературных дан-

ных выше у женщин с интенсивными приливами (4-я 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.

Уровни гонадотропинов, половых стероидов, гормонов щитовидной железы и надпочечников

представлены в таблице 2. Женщины, не имевшие приливов (1-я группа), имели недостоверно более низкий уровень ФСГ в плазме крови, достоверно более низкое содержание 17-альфа-окси-прогестерона ($p < 0,05$), более высокое содержание T_3 ($p < 0,02$), чем те, у которых приливы были или есть. ДГЭАС был одинаковым в группах 1 и 4, то есть у женщин, не имевших приливов и имеющих интенсивные во время обследования, и в этих 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-я 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.

Женщины с частыми и интенсивными приливами (4 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).

Более выраженные отклонения от нормы были выявлены у женщин без приливов в отношении МПК (см. рисунок). Они имели более низкую (недостоверно) МПК поясничных по-

звонок (L1-L4, шейки бедра ($p < 0,005$) и особенно – треугольника Варда ($p < 0,001$). Для исключения влияния различий в возрасте на МПК мы проанализировали Z-критерий и на основании этого анализа сделали вывод, что женщины, не имеющие приливов, теряют костную ткань так же интенсивно, как женщины с частыми и выраженными приливами и быстрее, чем женщины, имевшие приливы в прошлом и слабые или умеренные – имеющие приливы в настоящее время.

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

Обсуждение

До 1975 года, когда Molnar из-

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

Таблица 3

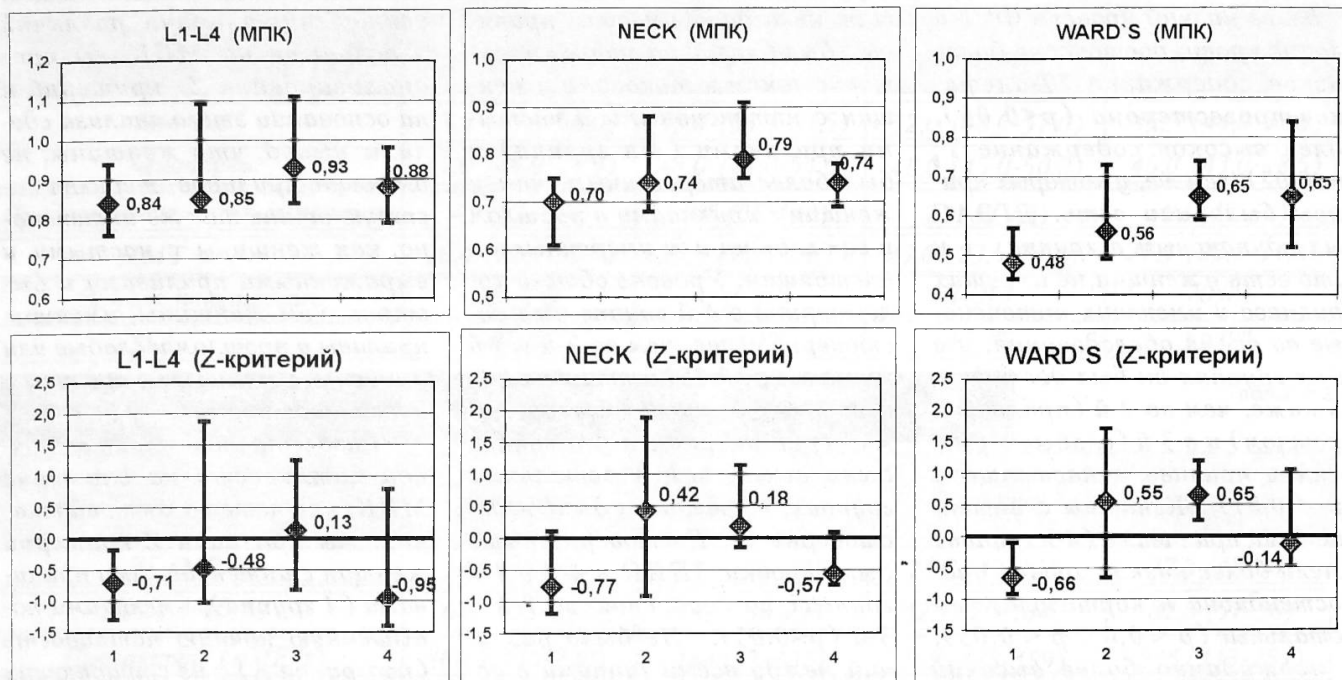
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ОХ (мг/дл)	239 (204-268)	220 (190-231)	233 (170-260)	255 (218-282)
ТГ (мг/дл)	91 (77-135)	100 (69-189)	97 (63-143)	114 (73-148)
ЛПНП (мг/дл)	148 (131-177)	127 (108-155)	133 (103-168)	162 (132-199)
ДПВП (мг/дл)	60 (55-65)	56 (48-68)	57 (45-81)	62 (54-70)

Z-критерий у постменопаузальных женщин с интенсивными приливами, страдающими повышенной ночной потливостью и не имеющими ее (медиана и квартили)

Таблица 4

	L1 – L4	Шейка бедра	Область Варда
Подгруппа А	-1,02 ($q_1 = -1,44$; $q_2 = +0,76$)	-0,38 ($q_1 = -0,75$; $q_2 = +0,06$)	-0,42 ($q_1 = -0,07$; $q_2 = +0,61$)
Подгруппа Б	+0,07 ($q_1 = -0,95$; $q_2 = +0,98$)	-0,21 ($q_1 = -0,57$; $q_2 = +1,0$)	+0,75 ($q_1 = -0,14$; $q_2 = +1,59$)
Группа в целом	-0,95 ($q_1 = -1,4$; $q_2 = +0,79$)	-0,57 ($q_1 = -0,74$; $q_2 = +0,09$)	-0,14 ($q_1 = -0,48$; $q_2 = +1,06$)

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



мерил 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. Предположение, что дефицит эстрогенов или их снижение влияет на "центральный термостат" в гипоталамусе и вызванное этим влиянием изменение его функции является причиной горячих приливов, влечет за собой вопрос. Почему не все женщины с дефицитом эстрогенов вследствие менопаузы имеют горячие приливы? Возможное объяснение этого вопроса – дефицит эстрогенов у женщин, не испытывающих приливы оказывает такое же влияние на "центральный термостат", и он отвечает таким же образом, как при наличии горячих приливов, но субъективно они это не ощущают. Это предположение влечет за собой следующий вопрос. Является ли менопауза без при-

ливов физиологической или в организме этих женщин происходят другие, связанные с менопаузой, изменения, кроме универсальных процессов повышения 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-ОП является маркером недостаточности ферментов надпочечников, ДГЭАС – таким же маркером анд-

рогенной 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.

Кроме того, наше исследование подтвердило данные более ранних исследований других авторов о влиянии интенсивных приливов

и повышенной потливости на скорость снижения МПК у постменопаузальных женщин.

Заключение

1. Отсутствие горячих приливов у женщин в постменопаузе не является признаком благополучия или физиологического течения менопаузы. В этом случае женщины имеют неблагоприятный (атерогенный) липидный профиль и более низкую МПК позвоночника и шейки бедра. Метаболические параметры чем женщин, имеющих слабые или умеренные приливы или имевшие их в прошлом, близки к таковым у женщин, имеющих интенсивные приливы. Несмотря на отсутствие приливов, женщины нуждаются в активном выявлении их врачом и гормональной коррекции метаболических нарушений.

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. – С.32-35.
2. Вихляева Е.М. Климактерический синдром: Руководство по эндокринной гинекологии // Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 1997. С.603-650.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология, С.-Петербург, 1995, С.174-191.
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? The Lancet, 1994; 343: 649-653.