

РАННЯЯ МЕНОПАУЗА КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Л.В. Коваленко, Л.Д. Белоцерковцева,
Е.В. Корнеева, О.Ю. Шишанок

Кафедра акушерства и гинекологии
Медицинский институт

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры
ул. Энергетиков, 22, Сургут, Тюменская область, Россия, 628400

Дефицит половых гормонов в возрасте до 40 лет способствует формированию эмоциональных, вегетативно-сосудистых и метаболических проявлений за несколько лет, предшествующих возрасту физиологической менопаузы. При обследовании 180 женщин с ранней менопаузой различного генеза было выявлено, что у 48,3% женщин развивается инсулинорезистентность как основной фактор развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия.

Нарушения, объединенные рамками метаболического синдрома (МС), длительное время протекают бессимптомно, и его проявление зависит от взаимодействия генетических факторов и внешней среды [1]. В последние годы отмечается рост как гинекологических, так и экстрагенитальных заболеваний, приводящих к раннему выключению функции яичников. Дефицит эстрогенов сопровождается развитием ряда неблагоприятных метаболических процессов, к числу которых относят дислипидемию, инсулинорезистентность тканей, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию (АГ) и ожирение [2, 3, 4, 5]. Данные о высокой распространенности инсулинорезистентности в женской популяции свидетельствуют, что диагностика этого состояния является в настоящее время приоритетной проблемой.

Цель исследования: изучить особенности метаболических изменений, связанные с ранней менопаузой у женщин в репродуктивном периоде.

Методы исследования: обследовано 180 женщин с ранней менопаузой. Средний возраст пациенток при включении в исследование составил $33,8 \pm 0,25$ года (от 18 до 40 лет). Средний возраст при вступлении в менопаузу — $30,1 \pm 0,55$ лет. Средняя продолжительность менопаузы — $5,25 \pm 0,50$ года (от 1 года до 15 лет). Контрольная группа была представлена 64 женщинами репродуктивного возраста (средний возраст $29,4 \pm 0,6$ лет) без нарушений менструального цикла. Критериями включения пациенток в исследование явились следующие: наступление менопаузы до 40 лет, длительность эстрогенного дефицита более 1 года. Критерии исключения из исследования: наличие злокачественных заболеваний.

Для оценки компонентов МС были проведены следующие исследования: вычисление индекса массы тела (ИМТ), коэффициента окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ), измерение ОТ, исследование гликемического профиля, определение базального и стимулированного иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови иммуноферментным методом. Для определения инсулинорезис-

тентности (ИР) мы рассчитывали индекс Саго, критерий НОМА. Для оценки липидного обмена в сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ) [1, 4]. Для оценки гормонального фона нами были исследованы с помощью иммунофлюоресцентного метода в сыворотке крови уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), 17-оксипрогестерона, дегидроэпиандростендиона сульфата, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ). Дополнительно для оценки овариального резерва определяли уровень ингибина В в сыворотке крови и проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с определением объема яичников и толщины эндометрия (М-эхо).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica for Windows v.6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При тщательном изучении семейного анамнеза у 21 (11,7%) матерей наших пациенток отмечено несвоевременное выключение функции яичников. У матерей 5 (2,7%) пациенток были выявлены в анамнезе нерегулярность менструального ритма.

Среди факторов, предрасполагающих к развитию ранней менопаузы, 9 (5%) пациенток отметили стрессовые ситуации. Сорок одна пациентка (22,8%) были прооперированы по поводу: миомы матки в сочетании с кистами яичников — 5 (12,2%), гнойных заболеваний придатков матки — 6 (14,6%), эндометриозных кист яичников в сочетании с аденомиозом — 13 (31,7%), доброкачественных кист яичников — 17 (41,5%). Объем проведенных оперативных вмешательств: экстирпация матки с придатками — у 13 (31,7%), ампутация матки с придатками — у 11 (26,8%), двусторонняя аднексэктомия — у 17 (41,5%) женщин. Данные УЗИ (снижение среднего объема яичников $2,1 \pm 0,4$ см³, истощение М-эхо до $0,32 \pm 0,15$ см), повышение уровня ФСГ (среднее значение $32,4 \pm 8,5$ Ед/мл) и ЛГ ($15,8 \pm 3,1$ Ед/мл) с одновременным снижением уровня ингибина В (среднее значение $20,5 \pm 3,5$ Ед/мл) в сыворотке крови подтвердили стойкую менопаузу у пациенток клинической группы.

В структуре экстрагенитальных заболеваний преобладали артериальная гипертензия (АГ) и ВСД. В 2 раза превышало число пациенток (32,2%) с АГ в клинической группе по сравнению с контрольной (18,8%). АГ и ВСД развились после наступления менопаузы у 17 (70,7%) через $3,6 \pm 0,90$ года. При опросе было выявлено раннее начало заболеваний щитовидной железы ($24,3 \pm 1,10$ лет), особенно по типу гипотиреоза (в 30,5% случаях; в клинической группе), который также является причиной нарушений липидного обмена и развития ожирения. У пациенток с ранней менопаузой нами была отмечена высокая частота хронического панкреатита (64,5%) и желчно-каменной болезни (33,3%) по сравнению с контрольной группой (соответственно, 23,4% и 13,3%). Нами были обследованы 2 (1,1%) пациентки с сахарным диабетом 2-го типа, развившемся в возрасте $32,2 \pm 0,20$ года через $8,2 \pm 0,10$ лет после наступления менопаузы.

66,7% женщин с ранней менопаузой отметили начало симптомов климактерического синдрома (КС) через $2,4 \pm 0,71$ года. У 72 (60,0%) преобладали невроvegetативные симптомы, у 42 (35,0%) — психоэмоциональные. Урогенитальные симптомы у 20 (16,7%) женщин и обменно-эндокринные у 19 (15,8%) развились через $5,4 \pm 0,40$ года после прекращения менструации. У 63 — 52,5% клинической группы встречалась легкая степень тяжести с модифицированным менопаузальным индексом (ММИ) $21,4 \pm 1,60$ баллов. С одинаковой частотой выявлены у 30 (25,0%) пациенток средняя (ММИ = $42,2 \pm 1,10$ балла) и у 27 (22,5%) — тяжелая (ММИ = $63,2 \pm 2,20$ балла) степени тяжести.

Среди обменно-эндокринных симптомов у женщин в менопаузе преобладали колебания массы тела. Было выявлено превышение массы тела у 117 (65%) пациенток клинической группы, по сравнению с 28 (43,7%) женщинами контрольной группы. При этом в клинической группы на 7,7% наблюдалось больше пациенток с ожирением I ст. и в 4,9 раз с ожирением IV степени, чем среди женщин контрольной группы. Прибавку массы тела в течение года после наступления менопаузы отметили 27 (23,1%), через 2 года — 43 (36,8%), через 5 лет — 30 (25,6%), через 10 лет — 17 (14,5%) женщин. У каждой второй пациентки клинической группы масса тела увеличивалась в среднем на $3,1 \pm 0,30$ кг в год. Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между массой тела, ОТ и длительностью менопаузы (соответственно, $r = 0,74$, $r = 0,82$, $r = 0,75$, $p < 0,01$) и обратную — между массой тела и уровнем эстрогенов в сыворотки крови ($r = -0,60$, $p < 0,05$). Изменение структуры тела (накопление жира преимущественно в области передней брюшной стенки) отметили 6 (21,4%) в контрольной группе и 52 (44,4%) в клинической группе (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика антропометрических показателей среди обследованных женщин

Параметры	Контрольная группа ($n = 64$)	Клиническая группа ($n = 180$)
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ (среднее значение)	$23,6 \pm 0,52$	$28,4 \pm 0,21$
Норма, чел., %	36 (56,3%)	63 (35,0%)
Избыточный вес чел., %	12 (18,8%)	23 (12,8%)
Ожирение I ст. чел., %	10 (15,6%)	42 (23,3%)
Ожирение II ст. чел., %	5 (18,8%)	38 (21,1%)
Ожирение III ст. чел., %	1 (1,6%)	14 (7,8%)
ОТ, см (среднее значение)	$82,2 \pm 0,51$	$88,3 \pm 0,70$
ОТ/ОБ (среднее значение)	$0,78 \pm 0,30$	$0,87 \pm 0,42$

Снижение эстрогенного влияния у женщин с ранней менопаузой привело к развитию «атерогенных» изменений в липидном спектре крови, сопровождающихся увеличением числа атерогенных дислипидпротеинемий и гиперхолестеринемий (средние значения ХС — $5,8 \pm 1,50$ ммоль/л). Уровень триглицеридов превышал данный показатель среди контрольной группы в 1,9 раз. Наиболее высокая зависимость была отмечена между ИМТ и уровнем ТГ у пациенток ($r = 0,82$, $p < 0,05$). ИМТ также статистически значимо был коррелирован с содержанием ХС-ЛПНП ($r = 0,69$, $p < 0,05$) и имел обратную связь с ХС-ЛПВП ($r = -0,63$, $p < 0,05$): чем больше ИМТ, тем выше уровень ХС-ЛПНП и ниже ХС-ЛПВП.

У 87 (48,3%) пациенток с ранней менопаузой наблюдалась повышенная толерантность к глюкозе (средний уровень глюкозы натощак составил $6,0 \pm 0,24$ ммоль/л, с нагрузкой — $9,14 \pm 0,15$ ммоль/л), инсулинорезистентность (гиперинсулинемия — среднее значение — в плазме крови натощак $26,14 \pm 2,25$ мкЕд/мл, с нагрузкой через 2 часа — $49,3 \pm 2,21$ мкЕд/мл; индекс Саго составил 0,26; индекс НОМА-IR — 4,9 балла) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели углеводного, липидного обмена у обследованных женщин (М ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 64)	Клиническая группа (n = 180)
ХС, ммоль/л	$5,0 \pm 0,51$	$5,8 \pm 1,50$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,41 \pm 0,30$	$3,36 \pm 1,30$
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	$0,34 \pm 0,22$	$0,54 \pm 0,31$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,11$	$1,12 \pm 0,23$
ТГ, ммоль/л	$0,82 \pm 0,10$	$1,52 \pm 0,42$
Глюкоза натощак (ммоль/л)	$5,2 \pm 0,14$	$6,0 \pm 0,24$
Глюкоза через 2 часа (ммоль/л)	$6,09 \pm 0,32$	$9,14 \pm 0,15$
Инсулин натощак (мкЕд/мл)	$7,74 \pm 2,05$	$26,14 \pm 2,25$
Инсулин через 2 часа (мкЕд/мл)	$12,3 \pm 1,28$	$49,3 \pm 2,21$
Индекс Саго	$0,60 \pm 0,060$	$0,26 \pm 0,020^*$
Индекс НОМО	$1,78 \pm 0,010$	$4,9 \pm 0,010^*$

Примечание: *р < 0,05 по отношению к показателям контрольной группы.

Согласно нашим данным, у 79 (43,9%) больных с ранней менопаузой уровень андрогенов в сыворотке крови оставался в пределах нормы. У 44 (24,4%) женщин нами было отмечена гиперандрогения, из которых у 17 (38,6%) преобладали надпочечниковые андрогены (17-ОП до $4,32 \pm 0,01$ нмоль/л, ДГЭА-С до $2,45 \pm 0,02$ нмоль/л). У 57 (31,7%) пациенток клинической группы было выявлено андрогендефицитное состояние (снижение тестостерона до $0,32 \pm 0,060$ нмоль/л) при одновременном повышении уровня кортизола до $850 \pm 15,5$ нмоль/л у 28 (49,1%) женщин. При этом 51 (89,5%) пациентка с андрогендефицитным состоянием имели нормальные показатели ИМТ или незначительный избыточный вес.

Дефицит половых гормонов приводит к дезадаптации в нейроэндокринной системе женщины, что проявляется многогранной симптоматикой и свидетельствует о вовлечении в патологический процесс практически всех систем, стыкующихся с репродуктивной системой [3]. Развитие соматической патологии с наступлением менопаузы приводит к развитию многих компонентов МС. Проявления МС наблюдались у 87 (48,3%) обследованных пациенток с ранней менопаузой по сравнению с контрольной группой (6 — 9,4%). Через $3,6 \pm 0,90$ лет у 22,5% пациенток развились ВСД и артериальная гипертензия, через 2 года у 65% — ожирение, возникшее на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у 48,3% женщин с менопаузой. По сравнению с контрольной группой у пациенток с ранней менопаузой в 2 раза преобладали тяжелые степени ожирения с изменением структуры тела по показателям ОТ и ОТ/ОБ. Особый интерес представляет анализ данных у больных с ранней менопаузой секреции андрогенов как яичникового, так и надпочечникового генеза. С наступлением естественной менопаузы

могут возрастать свободные фракции тестостерона, что приводит к относительной гиперандрогении и часто к формированию абдоминального ожирения [4]. Согласно нашим данным, у 31,7% больных с ранней менопаузой на фоне закономерных для данной патологии соотношений ФСГ, ЛГ и эстрадиола было отмечено андрогендефицитное состояние. Обращают на себя внимание высокие показатели ДГЕА-С и кортизола у пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Таким образом, среди обследованных женщин с ранней менопаузой нами была выявлена высокая частота распространения метаболического синдрома. При анализе всех сочетаний компонентов МС было выявлено наличие инсулинорезистентности. Компенсаторная гиперинсулинемия и сопутствующие метаболические нарушения у женщин с ранней менопаузой усиливали чувствительность гипоталамуса к гонадотропным гормонам, тем самым усугубляя недостаточность функции яичников.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др.* Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 440 с.
- [2] *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 216—232.
- [3] *Alexandersen P., Karsdal M.A., Christiansen C.* Long-term prevention with hormone-replacement therapy after the menopause: which women should be targeted? // *Womens Health*. — 2009. — V. 5. — № 6. — P. 637—47.
- [4] *Rebecca C. Thurston, MaryFran R. Sowers, Kim Sutton-Tyrrell.* Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women // *Menopause*. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 429—434.
- [5] *Ross R., Freeman J., Hudson R., Janssen I.* Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87. — № 11. — P. 5044—5051.

EARLY MENOPAUSE AS INDEPENDENT RISK FACTOR OF METABOLIC SYNDROME

**L.V. Kovalenko, L.D. Belotserkovtseva,
E.V. Korneeva, O.Ju. Shishanok**

Department of Obstetrics and Gynecology
Institute of Medicine
Surgut State University-HMAO-Ugra
Energy str., 22, Surgut, Tyumen Region, Russia, 628400

Deficiency of sex hormones at the age of 40 years promotes emotional, vegetative-vascular and metabolic manifestations of a few years prior to the physiological age of menopause. Investigation of 180 women with early menopause of different genesis revealed that 48,3% of them have had insulin resistance, which can be regarded as the main factor of development of metabolic syndrome.

Key words: insulin resistance, hypertension, obesity, hyperlipidemia, hyperglycemia.