

Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома

Г.Ф.Тотчиев^{✉1}, Н.П.Котикова²

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8;

²ГБУЗ Консультативно-диагностическая поликлиника №121 Департамента здравоохранения г. Москвы. 117042, Россия, Москва, Южнобутовская ул., д. 87

Цель исследования – изучить значимость уровней ингибина В, фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллеровского (АМГ) гормонов как прогностических маркеров вазомоторных нарушений климактерического синдрома и эффективность назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для лечения и профилактики данных нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 90 женщин в возрасте от 45 до 55 лет, обратившиеся за амбулаторно-поликлинической помощью в связи с приливами и нарушениями менструального цикла разного характера. Исследованы функциональное состояние яичников и овариальный резерв с использованием эндокринных маркеров.

Результаты. Выявлена эффективность использования комплекса эндокринных маркеров «ингибин В, ФСГ и АМГ» для прогнозирования возможных климактерических расстройств.

Заключение. Оценена и обоснована эффективность профилактического назначения МГТ у пациенток пременопаузального возраста.

Ключевые слова: менопауза, ингибин В, фолликулостимулирующий гормон, антимюллеровский гормон, климактерические расстройства.

[✉]23george@mail.ru

Для цитирования: Тотчиев Г.Ф., Котикова Н.П. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома. Гинекология. 2015; 17 (6): 11–13.

Opportunities to overcome the negative effects of menopause syndrome

G.F.Totchiev^{✉1}, N.P.Kotikova²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 8; 2117042, Russian Federation, Moscow, Iuzhnobutovskaia ul., d. 87

The purpose of research was to study the significance of the levels of inhibin B, follicle-stimulating hormone (FSH) and anti-muller hormone (AMH) as a prognostic marker hormones vasomotor disturbances of climacteric syndrome and the effectiveness of the appointment of menopausal hormone therapy (MHT) for the treatment and prevention of these disorders.

Materials and methods. The study included 90 women aged 45 to 55 years old, appealed for outpatient care in connection with the tides and menstrual irregularities different nature. We studied the functional state of ovaries and ovarian reserve with endocrine markers.

Results. The effective use of the complex endocrine markers "inhibin B, FSH and AMH" to predict the potential of menopausal disorders.

Conclusion. Efficiency of prophylactic MGT premenopausal patients is rated and discussed.

Key words: menopause, inhibin B, follicle stimulating hormone, anti-muller hormone, climacteric disorders.

[✉]23george@mail.ru

For citation: Totchiev G.F., Kotikova N.P. Opportunities to overcome the negative effects of menopause syndrome. Gynecology. 2015; 17 (6): 11–13.

С увеличением продолжительности жизни в современном обществе все большее распространение приобретают проблемы здоровья женщин старшей возрастной группы, а здоровье и качество жизни этой категории граждан имеют не только социальное, но и государственное значение. В связи с наступлением менопаузы при возрастном истощении функции яичников у 50–80% женщин могут иметь место разные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния, или так называемые климактерические расстройства [1–6].

Вегетососудистые, психоневротические и обменно-эндокринные расстройства, возникающие в этот период, нередко способствуют потере трудоспособности и появлению нарушений психосоциальной адаптации, проблем в профессиональной, интеллектуальной и семейной сферах жизни [7]. Внедрение новых технологий и комплексный подход к охране здоровья являются ключевыми направлениями в совершенствовании медико-социальной помощи женщинам старшего возраста [8–10].

Современная концепция репродуктивного старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников в генезе климактерических проявлений и наступлении менопаузы. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность анализа изменений концентрации половых гормонов до и во время менопаузального перехода для выяснения механизма процессов позднего репродуктивного старения и возможности определения предикторов менопаузы.

Изучение разных факторов, регулирующих функцию яичников, как в репродуктивном периоде, так и в периоде менопаузального перехода, выявило ряд маркеров, оказывающих существенное влияние на фолликулогенез, а следовательно, и на сроки наступления истощения функции яичников. Одним из наиболее интересных маркеров ре-

продуктивной системы женщины, обнаруженными в последние годы, являются антимюллеровский гормон (АМГ) и ингибин В [11–13].

Цель исследования – изучить значимость уровней ингибина В, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и АМГ как прогностических маркеров вазомоторных нарушений климактерического синдрома (КС) и эффективность назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для лечения и профилактики данных нарушений.

Задачи:

- исследовать функциональное состояние яичников и овариальный резерв у пациенток в пременопаузальном периоде с использованием эндокринных маркеров (ФСГ, АМГ, ингибин В) и эхографического исследования;
- изучить состояние сосудистой стенки у женщин в пременопаузе на основании данных каротидно-фemorального исследования скорости распространения пульсовой волны и минеральной плотности костной ткани – с помощью денситометрии;
- разработать алгоритм обследования пациенток пременопаузального возраста для своевременного выявления ранних проявлений КС, профилактики и лечения вазомоторных нарушений;
- оценить эффективность профилактического назначения МГТ пациенткам пременопаузального возраста с высоким риском развития вазомоторных нарушений КС.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в 2011–2014 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.Е.Радзинский) и Консультативно-диагностической поликлиники №121 Де-

партамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – С.Л.Сафарян).

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования были обследованы 90 женщин в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст составил $47,9 \pm 5,4$ года), обратившихся за амбулаторно-поликлинической помощью. Все женщины находились в периоде менопаузального перехода. Критерии включения пациенток в исследование: возраст от 45 до 55 лет, отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на придатках матки, наличие регулярного менструального цикла либо нарушений цикла по типу нерегулярных менструаций. Критериями исключения из исследования были оперативные вмешательства на придатках матки, включая диатермокаутеризацию и биопсию яичников, надвлагалищные ампутации матки и экстирпации матки. Из обратившихся 48 (53,3%) пациенток предъявляли жалобы на приливы, 72 (80,0%) – на нарушения менструального цикла разного характера (нерегулярные менструации с задержками, мажущие кровянистые выделения до или после менструации, нерегулярные менструации с укороченным межменструальным периодом, с последующими длительными мажущими выделениями, с последующими кровотечениями).

Все пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия у них вазомоторных проявлений КС. Первую группу составили 48 женщин с вазомоторными нарушениями КС, 2-ю группу – 42 пациентки без таковых.

Концентрации в периферической крови ингибина В, АМГ и ФСГ определяли методом иммуноферментного анализа, исследование проводили на 3-й день менструального цикла. Уровень АМГ оценивали по следующей градации: 0,01–0,09 нг/мл – очень низкий уровень; 0,1–0,9 нг/мл – низкий; 1,0–2,5 нг/мл – средний; более 2,5 нг/мл – высокий уровень. За нормативные значения ингибина В принимали показатели от 10 до 273 пг/мл.

После обследования всем пациенткам, не имевшим противопоказаний для назначения МГТ, был рекомендован прием препарата 17 β -эстрадиол + дидрогестерон (1/10) в течение 2 лет. Критериями исключения пациенток из когорты получавших терапию служили абсолютные противопоказания к назначению МГТ или отказ пациенток от лечения (37 женщин). 31 пациентка 1-й группы получала 17 β -эстрадиол + дидрогестерон (1/10) с лечебной целью, 22 женщинам 2-й группы препарат был назначен для профилактики развития КС средней и тяжелой степени.

Полученные результаты обрабатывали с помощью стандартной статистической программы Microsoft Office Excel 2010. Для всех показателей определяли средние значения (M), а также стандартные ошибки среднего (m). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали простой критерий Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Экстрагенитальными заболеваниями страдали 75 (83,3%) пациенток, причем каждая 2-я из них имела 2 заболевания или более одновременно, что свидетельствует о низком индексе здоровья обследованных женщин. Преимущественно это были нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы (n=27, 30,0%), доброкачественные заболевания щитовидной железы (n=30, 33,3%), заболевания печени и желчевыводящих путей (n=28, 31,1%), не являвшиеся противопоказаниями к назначению эстрогенов и прогестинов.

Гинекологические заболевания в анамнезе имели 84 (93,3%) пациентки, у 35 (38,9%) женщин было 2, у 15 (16,7%) больных – 3 и более заболевания. Наиболее часто встречались: миома матки (n=55, 61,1%), эндометриоз (n=56, 62,2%), гиперпластические процессы эндометрия (n=31, 34,4%), доброкачественные заболевания шейки матки (n=40, 44,4%) и молочной железы (n=45, 50,0%).

Практически 2/3 (59 женщин; 65,6%) пациенток имели в анамнезе хотя бы одну гинекологическую операцию или операцию на молочной железе, 29 (32,2%) были прооперированы 2, 13 (14,4%) больных – 3 раза.

Проявления КС выявляли преимущественно легкой степени – у 81 (90,0%) пациентки, и только у 9 (10,0%) обследо-

ванных отмечался модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) средней степени тяжести. При этом женщины со средней степенью тяжести КС согласно шкале оценки ММИ среди пациенток 1-й группы – 6 (12,5%) было статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе (4,8%), – в 2,6 раза.

Величина ММИ у пациенток 1-й группы в большей степени определялась высокими баллами вазомоторных нарушений (100%), эндокринно-метаболические симптомы были выявлены у 40 (83,3%), а психоэмоциональные – у 35 (72,9%) пациенток. У участниц 2-й группы основными составляющими ММИ были метаболические и психоэмоциональные симптомы: их диагностировали у 30 (71,4%) и 25 (59,5%) женщин соответственно.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более высокой концентрации ФСГ у пациенток с вазомоторными нарушениями КС: $49,5 \pm 3,8$ мМЕ/мл против $22,6 \pm 2,5$ мМЕ/мл у женщин 2-й группы ($p < 0,05$); концентрация ФСГ в 1-й группе была выше практически в 2,2 раза.

Уровень ингибина В как в 1-й, так и во 2-й группе превысил нижнюю границу нормы, составив $14,6 \pm 2,8$ и $26,3 \pm 3,2$ пг/мл соответственно. Но если у пациенток без вазомоторных нарушений КС превышение было значительным (на $16,3$ пг/мл), то у пациенток с таковыми оно составило только $4,6$ пг/мл. У женщин с вазомоторными нарушениями КС уровень ингибина В был в 1,8 раза ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$).

Концентрация АМГ в крови обследованных больных обеих групп была существенно ниже нормативных значений, что, безусловно, говорит о снижении овариального резерва и указывает на скорое наступление менопаузы. В обеих группах уровень гормона согласно принятой градации был низким: $0,2 \pm 0,01$ нг/мл в 1-й и $0,4 \pm 0,01$ нг/мл – во 2-й. Таким образом, сравнительный анализ выявил статистически значимо более высокую концентрацию гормона у пациенток без вазомоторных нарушений КС ($p < 0,05$).

Следует также отметить, что только у 2 (4,2%) пациенток 1-й группы уровень АМГ превысил $1,0$ нг/мл. Во 2-й группе концентрация АМГ более $1,0$ нг/мл – у 5 (11,9%).

Скорость распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте у пациенток пременопаузального возраста составила в среднем $8,1 \pm 0,5$ м/с в 1-й и $7,9 \pm 0,8$ м/с – во 2-й группе. Минеральная плотность костной ткани сопоставима с нормальными значениями с отмечающейся тенденцией к снижению показателей в 1-й группе: Т-критерий $0,16 \pm 0,09$ и $0,44 \pm 0,08$ в L1-L4 и $0,90 \pm 0,07$ и $0,35 \pm 0,09$ – в шейке бедра ($p < 0,05$).

Прием 17 β -эстрадиола + дидрогестерона (1/10) уже через 6 мес оказал значительное положительное влияние на качество жизни пациенток, независимо от исходного наличия или отсутствия вазомоторных нарушений КС. Назначение этого низкодозированного препарата МГТ пациенткам 1-й группы позволило снизить у них уровень ММИ и улучшить качество жизни. В конце исследования ММИ у пациенток с вазомоторными нарушениями КС, не получавших лечение, составил $109,0 \pm 3,1$, в то время как в группе женщин, получавших лечение, – $14,1 \pm 1,8$. Прием 17 β -эстрадиола + дидрогестерона (1/10) участницами 2-й группы не только способствовал снижению ММИ, но и позволил избежать появления вазомоторных симптомов в течение 2 лет. ММИ у пациенток без вазомоторных нарушений КС, получавших лечение, составил $9,0 \pm 0,9$, у не получавших – $57,8 \pm 2,7$.

Выводы

1. Функциональное состояние яичников и овариальный резерв у пациенток в пременопаузальном возрасте характеризуются повышением уровней ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) со статистически значимыми различиями между 1 и 2-й группами, значительным снижением (не менее чем на 60% от нормативного) уровня эндокринного маркера овариального резерва АМГ со статистически значимыми различиями ($p < 0,05$) между женщинами с вазомоторными нарушениями КС и без таковых, нормативными показателями концент-

рации ингибина В, пониженным числом антральных фолликулов и низким объемом яичников с достоверными различиями в группах обследованных. Это свидетельствует о низком овариальном резерве у женщин в пременопаузальном возрасте и более выраженных изменениях у пациенток с вазомоторными нарушениями КС.

2. Достоверных различий скорости распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте диагностировано не было. Однако этот показатель у пациенток обеих групп превысил нормативный уровень, характерный для женщин 41–50 лет (7,4 м/с). У женщин обеих групп не было выявлено снижения минеральной плотности костной ткани ниже нормативных значений, однако среди пациенток с вазомоторными нарушениями КС наблюдается более выраженная тенденция к снижению этого показателя.
3. Разработанный алгоритм обследования пациенток пременопаузального возраста, включающий исследование уровней ФСГ, ЛГ, АМГ, ингибина В, результатов ультразвукового исследования органов малого таза (определение объема яичников и числа антральных фолликулов), скорости распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, минеральной плотности костной ткани, способствует выявлению ранних нарушений КС и формированию групп риска по развитию разных его осложнений (сердечно-сосудистых, остеопороза).
4. Назначение пациенткам пременопаузального возраста с вазомоторными нарушениями КС низкодозированных препаратов МГТ позволяет снизить ММИ на 50% в течение 6 мес ($p < 0,05$). Прием низкодозированных препаратов МГТ пациентками без вазомоторных проявлений КС, но с высоким риском их развития (по данным комплексного обследования) позволяет избежать появления вазомоторных симптомов в течение последующих 2 лет ($p < 0,05$).

Заключение

Проведенное исследование показало значимость определения комплекса маркеров «ингибин В, ФСГ и АМГ» для своевременного выявления ранних нарушений КС у пациенток пременопаузального возраста и эффективность 17β-эстрадиола + дидрогестерона (1/10) в лечении и профилактике развития вазомоторных нарушений.

У пациенток с жалобами на вазомоторные нарушения КС при исследовании выявлено статистически значимое увеличение концентрации ФСГ, что в совокупности со снижением уровней АМГ и ингибина В может определять целесообразность мероприятий по устранению тяжелых нарушений КС.

Повышение уровня ФСГ, снижение уровней ингибина В и АМГ у пациенток без жалоб на вазомоторные нарушения КС указывает на целесообразность начала лечения еще до появления выраженной клинической картины КС, назначения низкодозированных гормональных препаратов на основании данных лабораторных исследований.

Таким образом, комплексное обследование пациенток пременопаузального возраста с включением в его алго-

ритм комплекса «ингибин В, ФСГ и АМГ» и назначение низкодозированных препаратов МГТ открывает широкие перспективы в профилактике и лечении пациенток с КС.

Литература/References

1. Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В. Эффективность лечения климактерического синдрома фитостерогенами. Проблемы репродукции. 2008; Спец. вып.: 195–6. / El'chaninov D.V., Akker L.V. Effektivnost' lecheniia klimaktericheskogo sindroma fitoestrogenami. Problemy reproduksii. 2008; Spets. vyp.: 195–6. [in Russian]
2. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Современные возможности диагностики и лечения климактерического синдрома. Рус. мед. журн. 2008; 16 (25): 1712–6. / Manusbarova R.A., Cherkezova E.I. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia klimaktericheskogo sindroma. Rus. med. zhurn. 2008; 16 (25): 1712–6. [in Russian]
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Невмерзжцкая И.Ю., Мельникова Г.Г. Три вопроса об остеопорозе в пери- и постменопаузе: где истина? Фарматека. 2009; 14: 16–20. / Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Nevmerzhskaia I.Iu., Mel'nikova G.G. Tri voprosa ob osteoporoze v peri- i postmenopauze: gde istina? Farmateka. 2009; 14: 16–20. [in Russian]
4. Цветкова Т.П. Новые подходы к лечению женщин с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома в постменопаузе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010. / Tsvetkova T.P. Noveye podkhody k lecheniiu zhenshchbin s tiazhelymi protivleniiami klimaktericheskogo sindroma v postmenopauze: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2010. [in Russian]
5. Mirza FS, Ong P, Collins P et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women. Menopause 2008; 15 (1): 44–50.
6. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS et al. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. Menopause 2008; 15 (6): 1139–44.
7. Гависова А.А., Твердикова М.А., Балубкина А.А. Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений. Рус. мед. журн. 2009; 17 (20): 1408–11. / Gavisova A.A., Tverdikova M.A., Balubkina A.A. Klimaktericheskiy sindrom: osobennosti terapii psikhoemotsional'nykh narusheniy. Rus. med. zhurn. 2009; 17 (20): 1408–11. [in Russian]
8. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2008. / Vikhlyaeva E.M. Postmenopauzal'naya terapiya. M.: MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
9. Континуум женского здоровья – период пери- и постменопаузы: руководство для врачей. Под ред. О.И.Линевой. Самара: Офорт, 2009. / Kontinuum zhen'skogo zdorov'ia – period peri- i postmenopauzy: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. O.I.Linevoi. Samara: Ofort, 2009. [in Russian]
10. Сметник В.П. Эффективность Сазенита при климактерическом синдроме. Акушерство и гинекология. 2010; 4: 94–6. / Smetnik V.P. Effektivnost' Sagenita pri klimaktericheskom sindrome. Akusherstvo i ginekologiya. 2010; 4: 94–6. [in Russian]
11. Lee HJ. Antimüllerian hormone as a potential predictor for the late menopausal transition. Menopause 2011; 18 (2): 125–6.
12. Moron FJ, Ruiz A, Galan JJ. Genetic and genomic insights into age at natural menopause. Genome Med 2009; 6 (1): 76–8.
13. Schnatz PF, Jiang X. Predicting age of menopause: what is the future of the antimüllerian hormone biomarker? Menopause 2011; 18 (7): 727–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тотчиев Георгий Феликсович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 23george@mail.ru
Котикова Наталья Петровна – врач-гинеколог ГБУЗ КДП №121. E-mail: Natalya.kotikowa@yandex.ru