

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Доц. И. Н. ЩЕРБИНА

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Изучены обменно-эндокринные изменения, возникающие у женщин в перименопаузе, в зависимости от формы климактерического синдрома. Исследование содержания лептина позволит разработать новые подходы к лечению данной патологии.**

*Ключевые слова: перименопауза, климактерический синдром, лептин.*

Патология перименопаузального периода существенно снижает качество жизни женщин трудоспособного возраста на пике их социальной активности и в этой связи представляется весьма актуальной проблемой современной гинекологии, имеющей важное экономическое значение [1, 2].

Процесс угасания функции репродуктивной системы обусловлен в основном инволютивными изменениями в яичниках, которые, вероятно, происходят вследствие генетически обусловленных процессов апоптоза [3, 4].

Патогенез перименопаузального синдрома (ПС) в настоящее время рассматривается следующим образом. С уменьшением числа фолликулов наблюдается селективное снижение секреции яичниками ингибина, что по принципу обратной связи приводит к повышению содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) задолго до наступления менопаузы еще при нормальном уровне эстрадиола (Е2) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Указанное изменение соотношения гормонов совпадает с ускоренной потерей яичникового резерва [1, 3]. В дальнейшем уровень Е2 снижается, концентрация ФСГ и ЛГ повышается, причем концентрация ФСГ в периферической крови повышается в 6–8 раз, а ЛГ — в 4–4,5 раза по сравнению с соответствующими показателями в репродуктивном периоде [5].

К основным гормональным критериям менопаузы относятся низкий уровень Е2 (менее 80 пмоль/л), высокое содержание ФСГ (более 30 МЕ/л), индекс ЛГ/ФСГ < 1,0, величина соотношения эстрадиол/эстрон < 1,0, низкий уровень ингибина [6, 7].

Исследования последних лет доказали наличие рецепторов к эстрогенам не только в матке и молочных железах, но и в мозге, кровеносных сосудах, сердце, печени, легких, почках, костях, мышцах тазового дна, коже, конъюнктиве, слизистой рта, гортани, уретре, мочевом пузыре, кишечнике и др. [5, 8, 9]. Дефицит эстрогенов в перименопаузе может отражаться на функциональном состоянии этих органов.

Согласно данным различных авторов ПС развивается у 40–80% женщин [4, 6]. По характе-

ру и времени развития проявления ПС принято разделять на ранние (собственно ПС), средне-временные (2–3 года постменопаузы) и поздние нарушения (5 и более лет менопаузы). Учитывая тот факт, что данное разделение в зависимости от времени манифестации проявлений имеет условный характер и большинство из них представлено самостоятельными нозологическими единицами, проявления ПС оценивают в зависимости от преобладания клинической симптоматики.

К основным клиническим проявлениям ПС относятся следующие формы:

нейро-вегетативные и психоэмоциональные нарушения — приливы жара, ознобы, гипервентиляционные нарушения, повышенная потливость, головные боли, нестабильность артериального давления, тахикардия, кардиалгия; раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, снижение либидо, депрессия, невнимательность, забывчивость;

урогенитальные нарушения — сухость слизистой влагалища, зуд, жжение, диспареуния, цисталгия, никтурия, уретральная инфекция, недержание мочи;

остеопороз — болевой синдром, переломы позвонков, лучевой кости, шейки бедренной кости;

сердечно-сосудистые и обменные заболевания — атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инфаркты, инсульты [8].

Следует отметить, что психоневрологические нарушения являются наиболее изученными проявлениями ПС [10]. В настоящее время особое внимание уделяется обменно-эндокринным расстройствам, приводящим к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, уrogenитальным нарушениям и остеопорозу [2].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных патологии перименопаузы, опубликованные сведения об изменении массы тела и распределении жировой ткани в период выключения функции яичников малочисленны. Быстрое увеличение массы тела в перименопаузе происходит примерно у 60% женщин. По данным Института исследования здоровья женщин (Рос-

сия), в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг (у 20% женщин — на 4,5 кг и более), а через 8 лет — на 5,5 кг [11]. Многие женщины, приближаясь к возрасту менопаузы, отмечают необъяснимые прибавление в весе и увеличение объема жировой ткани, особенно в области живота, несмотря на все попытки похудеть. Причем усилия, направленные на снижение веса, которые успешно «работали» ранее, зачастую оказываются неэффективными. В клинической практике увеличение объема жировой ткани в области живота — нередко единственная жалоба женщин в перименопаузе. Большинство из них воспринимает прибавление в весе на 5–10 кг как обязательное проявление переходного возраста. Особенно остро увеличение веса ощущают женщины, для которых их физическая форма связана с профессией: спортсменки, балерины, танцовщицы [12].

Причины увеличения массы тела в период менопаузы точно не установлены, хотя рассматривается несколько возможных патогенетических механизмов. Доказано, что на фоне снижения секреции гормонов яичников увеличивается общее количество жира и происходит его перераспределение в область передней брюшной стенки, а масса мышечной и костной ткани уменьшается. С помощью денситометрии установлено, что у пациенток в пери- и постменопаузе общее количество жира (особенно на туловище) на 8–9% больше, а жировая и мышечная масса на бедрах меньше, чем у женщин в пременопаузе [12]. У женщин репродуктивного возраста, принимавших агонисты гонадотропин рилизинг-гормона, отмечены такие же изменения, как и после естественной менопаузы: повышение количества жира на фоне снижения костной и мышечной массы [6]. Увеличение массы тела и формирование абдоминального ожирения на фоне дефицита половых гормонов объясняют изменениями баланса энергии и регуляции жировых клеток, усиленной глюкокортикоидной стимуляцией, относительной гиперандрогенией и другими механизмами [2].

Увеличение массы тела — это, в первую очередь, результат нарушения баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом на базальный метаболизм, термогенез и физическую активность. Установлено, что на базальный метаболизм затрачивается 65–70% ежедневного расхода энергии [9]. Существует строгая взаимосвязь между суммарным ежедневным расходом энергии, долей базального метаболизма и массой мышечной ткани, где в основном он и осуществляется. Установлено, что скорость расхода энергии наследуется, поэтому врожденная низкая интенсивность метаболизма может предопределять возможность развития ожирения.

Термогенез, или термический эффект пищи, — вторая составляющая (около 10%) суточного расхода энергии. В термогенезе выделяют облигатную функцию, которую невозможно подавить

лекарственными препаратами, и факультативную функцию, блокируемую бета-адренергическими веществами. Последнее доказывает важную роль симпатической нервной системы в регуляции баланса энергии.

На физическую активность тратится в среднем около 25% ежедневного расхода энергии, и эта доля наиболее подвержена колебаниям: от 10% у слабых и пожилых до 40–50% у хорошо тренированных активных женщин. Именно поэтому от физической активности в значительной степени зависит регуляция массы тела у женщин в постменопаузе [10].

Поскольку большая часть ежедневного расхода энергии приходится на базальный метаболизм, даже небольшие его изменения существенно влияют на массу тела [13]. После менопаузы скорость метаболизма в покое замедляется, что подтверждается результатами исследования, в котором при динамическом наблюдении у здоровых женщин в возрасте до 48 лет зарегистрирована постоянная скорость базального метаболизма, а в более старшей возрастной группе отмечено значительное ослабление обменных процессов (на 4–5% в каждое десятилетие жизни). Установлено, что такая степень снижения скорости базального метаболизма после менопаузы эквивалентна увеличению массы тела на 3–4 кг [3]. При длительном наблюдении за женщинами различного возраста установлено, что в постменопаузе скорость метаболизма в покое снижается примерно на 420 кДж/сут, тогда как в репродуктивном возрасте этот эффект не наблюдается. Из-за метаболических последствий длительного периода нарушенной регуляции баланса энергии не только растет масса жировой ткани, но и сокращается количество мышечной. В частности, с помощью рентгеновской денситометрии установлено, что масса мышечной ткани после менопаузы уменьшается примерно на 3 кг [13].

По статистике, ожирение у женщин встречается чаще, чем у мужчин. Причем с возрастом частота ожирения у них прогрессирует, особенно после менопаузы [3]. По определению ожирение — избыток жировой ткани, а точнее, триглицеридов в жировых клетках — адипоцитах. При этом увеличивается их объем, хотя не исключается и формирование новых адипоцитов при стимуляции различными веществами, в частности глюкокортикоидами. Наличие ожирения определяют по индексу массы тела (ИМТ) — отношению массы тела в килограммах к возведенному в квадрат росту в метрах. Согласно классификации ВОЗ, ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> свидетельствует об избыточном весе, а ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> — об ожирении. ИМТ не дает информации о количестве и характере распределения жировой ткани. Для получения полной картины ожирения используются рентгеновская денситометрия и магниторезонансная томография. В клинической практике наиболее простой и распространенный способ — вычисление отношения

окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) –  $ОТ/ОБ$ . При  $ОТ/ОБ > 0,8$  классифицируют андронное (абдоминальное) ожирение, когда жир накапливается преимущественно в области передней брюшной стенки. Выделяют подкожно-абдоминальное и висцеральное ожирение (избыток жира в висцерально-мезентериальной области). При  $ОТ/ОБ < 0,7$  ожирение называют гиноидным, оно характеризуется избытком жира на бедрах [14].

Характер распределения жира у женщин определяется в основном гормонами яичников и коры надпочечников. Фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является абдоминальное и особенно висцеральное ожирение, что обусловлено специфическими анатомо-физиологическими свойствами жировой ткани таких локализаций, где она лучше кровоснабжается и метаболически наиболее активна. Жировая ткань в области бедер и ягодиц регулируется главным образом ферментом липопротеинлипазой. Здесь в основном идут процессы липогенеза, а активность липолиза низкая. В связи с этим гиноидное ожирение не влияет на здоровье и сказывается лишь на внешнем облике женщины [12].

При ожирении повышен риск заболеваний двух категорий. Первая включает болезни, которые возникают при нарушении метаболизма вследствие избыточного количества абдоминального жира: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, рак тела матки, рак молочной железы, патология печени [13].

Заболевания второй категории, являющиеся следствием ожирения: остеоартрит, обструктивное апноэ (храп) во сне, нарушения психологического плана. Подсчитано, что при увеличении массы тела на один килограмм риск остеоартрита коленного и пястно-запястного суставов возрастает на 9–13%. Обструктивным апноэ во сне страдают 60–70% людей с ожирением, особенно абдоминальным. Клинически обструктивное апноэ во сне может ассоциироваться с повышенной сонливостью днем, сердечной аритмией, ишемией миокарда, синдромом гипервентиляции, легочной гипертензией, сердечной недостаточностью и инсультом.

Многие исследователи обращают внимание на широко известный факт, что снижение массы тела значительно снижает риск связанных с ожирением заболеваний. Так, потеря 10 кг веса приводит к снижению риска артериальной гипертензии на 26%, при потере 20 кг риск сахарного диабета уменьшается на 87%, а при снижении массы тела на 5 кг за 10 лет шанс развития остеоартрита коленного сустава уменьшается на 50% [14].

Механизмы влияния половых гормонов на жировую ткань до сих пор окончательно не установлены. Полагают, что уровень половых стероидов в крови определяет характер распределения жировой ткани, поскольку в ней происходит накопление, интенсивная ароматизация половых гормонов и их секреция. За последние десятиле-

тия установлено, что стероидные гормоны реализуют свое действие через регуляцию экспрессии генов, связываясь в клетках тканей-мишеней со специфическими рецепторами. В настоящее время известны два вида рецепторов к эстрогенам: альфа и бета. В жировой ткани экспрессируются бета-рецепторы [9]. Адипоциты характеризуются высокой плотностью бета-адренорецепторов, стимуляция которых ведет к липолизу, при относительно низкой плотности альфа-адренорецепторов и инсулиновых рецепторов, стимуляция которых липолиз подавляет [14].

Один из основных механизмов влияния половых гормонов на жировую ткань состоит в прямом воздействии на активность липопротеинлипазы – главного фермента регуляции накопления триглицеридов в адипоцитах. У женщин репродуктивного возраста липопротеинлипаза стимулирует эстрогены в жировой ткани бедер и ягодиц, где активность данного фермента выше, чем в подкожном жире абдоминальной области. В результате происходит накопление липидов для обеспечения адекватных запасов энергии в период беременности и лактации. После менопаузы активность липопротеинлипазы снижается, и адипоциты бедренно-ягодичной области уменьшаются в размерах, то есть происходит относительное перераспределение жира [14].

В регуляции обмена жировой ткани участвует прогестерон, который конкурирует с глюкокортикоидами, предотвращая таким образом воздействие последних на жировую ткань в поздней лютеиновой фазе цикла. Отсутствием такого эффекта прогестерона отчасти объясняется замедление метаболизма после менопаузы. На фоне дефицита половых гормонов липопротеинлипаза не стимулируется и адипоциты жировой ткани бедренно-ягодичной области уже не служат источником запасов энергии в организме [13].

Воздействие половых гормонов на жировую ткань проявляется особенностями распределения жира в различные периоды жизни женщины. Как уже отмечалось выше, для репродуктивного возраста характерны более высокая активность липопротеинлипазы в области бедер и ягодиц, низкая активность липолиза и гиноидное распределение жира. В постменопаузе активность липопротеинлипазы в этой области низкая или отсутствует, а в подкожной абдоминальной и особенно в висцеральной жировой ткани происходит интенсивный липолиз. На фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) стимулируется активность липопротеинлипазы в адипоцитах бедер и ягодиц, а в абдоминальной жировой ткани активность фермента находится на низком уровне [2].

В клинических исследованиях показано, что у женщин с регулярным менструальным циклом аппетит зависит от уровня эстрогенов в крови. В частности, в перiovуляторном периоде общее количество потребляемой пищи резко уменьшается, а в лютеиновой фазе аппетит обычно повы-

шается. Наличие взаимосвязи между уровнями эстрадиола и характером питания у женщин доказывает снижение аппетита через один-два дня после повышения секреции эстрогенов [8].

На сегодняшний день специфической области головного мозга, где эстрогены действуют как ингибиторы аппетита, не обнаружено. На основании факта подавления аппетита у животных после имплантации эстрадиола в гипоталамус предложена гипотеза, согласно которой эстрадиол действует на вентромедиальную область гипоталамуса, подавляя тем самым аппетит [2].

Общезвестно, что при депрессии, дисфории и хроническом стрессе постоянная стимуляция гипоталамуса приводит к повышению активности системы «кортикотропный релизинг-гормон — адреноркортicotропный гормон — надпочечники». Предполагают, что в постменопаузе также усиливается глюкокортикоидная стимуляция, что ведет к увеличению размеров адипоцитов и формированию абдоминального ожирения.

Уровни тестостерона в крови напрямую связаны с количеством абдоминального жира. В постменопаузе снижается содержание глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона, гиперандрогении и дополнительно влияет на формирование абдоминального ожирения.

Таким образом, в регуляции массы тела у женщин немаловажную роль играют половые гормоны: они действуют на аппетит, суточный баланс энергии и метаболические процессы в жировой ткани. Предполагается, что на фоне дефицита половых гормонов независимо от возраста происходит увеличение массы тела за счет увеличения количества жира (с формированием абдоминального ожирения), уменьшения мышечной и костной массы.

Особое внимание сегодня уделяется лептину как важному фактору развития ожирения. Лептин — продукт, участвующий в регуляции жирового обмена, который отвечает за потребление пищи и энергетические траты организма. Известно, что при ожирении концентрация лептина в периферической крови в 4 раза превышает показатели физиологической нормы. Поскольку адекватным ответом на гиперлептемию считается снижение количества потребляемых калорий и возрастание энергетических расходов организма, у большинства людей с ожирением, вероятно, нарушена чувствительность к эндогенному лептину [15].

Установлена строгая взаимосвязь между содержанием лептина в сыворотке крови и количеством жира в организме. При сбалансированности энергии уровень лептина отражает количество триглицеридов в жировой ткани. При несбалансированном поступлении и расходе энергии (голоде, переедании) лептин может выполнять функцию своеобразного индикатора баланса энергии. Установлено, что при потере 10% массы тела уровень лептина снижается на 53%, а увеличение массы

тела на 10% приводит к возрастанию содержания лептина на 300% [16].

На синтез и секрецию лептина адипоцитами оказывает влияние сложная регуляция многих стимулирующих факторов, а именно глюкокортикоидов, инсулина, цитокинов (ТНФ и интерлейкина-1), и ингибирующих факторов (катехоламины, тестостерон и т. п.) [17].

Эстрогены регулируют продукцию лептина по механизму положительной обратной связи. Результаты экспериментов и клинических исследований показали, что в яичниках экспрессируются рецепторы к лептину, а эстрадиол регулирует продукцию лептина адипоцитами. Концентрации лептина увеличиваются в лютеиновой фазе менструального цикла. У женщин репродуктивного возраста зарегистрированы более высокие концентрации лептина по сравнению с его уровнями у пациенток в постменопаузе [18].

Биологический эффект лептина проявляется через лептиновые рецепторы, которые расположены преимущественно в разных отделах мозга: гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, таламусе, сосудистых сплетениях и в эндотелии мозговых капилляров. На уровне гипоталамуса лептин влияет на функцию нейропептидов, а именно на нейропептид Y. Лептин проявляет ингибирующий эффект по отношению к нейропептиду Y, что приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы, увеличению затрат энергии. Продолжаются исследования по изучению влияния лептина на другие нейропептиды гипоталамуса, которые принимают участие в регуляции пищевого поведения (меланоцитстимулирующий гормон, орексин, нейротензин, холецистокинин) [5].

Рецепторы к лептину обнаружены в сосудистых сплетениях мозга, которые являются местом образования ликвора и выполняют функцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Возможно, эти специфические рецепторы осуществляют транспорт лептина через ГЭБ, а при ожирении их функция нарушается [18]. Выявлено, что у пациентов с ожирением содержание сывороточного лептина было в 3 раза выше, чем у худых. Но при этом разница в концентрациях лептина в ликворе обследуемых составила лишь 30%. Вследствие этого соотношение «лептин ликвора — лептин сыворотки» было в 4,3 раза ниже в группе пациентов с ожирением. Этот факт свидетельствует о том, что лептин поступает в мозг посредством насыщаемой транспортной системы. Ее несостоятельность может лежать в основе резистентности к лептину у больных, страдающих ожирением [19].

M. Caprio et al. [16] изучили общую минеральную плотность в костной ткани (МПКТ) и уровень лептина в сыворотке крови у женщин в постменопаузе, получавших препараты кальция или комбинированную эстроген-гестагенную ЗГТ. Через 12 мес терапии отмечено значительное повышение уровня лептина в сыворотке крови в группе

пациенток, принимавших кальций, в сравнении с группой, где проводилась ЗГТ. При этом общая МПКТ была значительно ниже в первой группе в сравнении с группой ЗГТ и исходными показателями. Была выявлена корреляция между уровнем лептина, индексом массы тела и общей МПКТ. Через 12 мес терапии сохранялась корреляция лептина и индекса массы тела в обеих группах, а взаимосвязь с МПКТ уже не обнаруживалась [4, 15].

Молекулярные механизмы, которые регулируют продукцию лептина, до конца еще не изучены. В физиологическом состоянии количество лептина коррелирует с количеством жировой ткани в организме. Учитывая то обстоятельство, что у женщин содержание лептина в крови в два раза выше, чем у мужчин, можно предположить влияние стероидов на продукцию лептина. Половой диморфизм уровня лептина объясняют следующими факторами. Во-первых, пульсовая амплитуда секреции лептина адипоцитами у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин. Во-вторых, у женщин количество жировой ткани в организме выше, чем у мужчин. Кроме того, жировая ткань женщин более чувствительна к инсулину и глюкокортикоидам, которые являются стимуляторами синтеза лептина [20, 21].

На сегодня в доступной нам литературе нет данных о взаимосвязи уровня лептина и гормональных изменений репродуктивной системы при ПС. Мы считаем актуальным изучение этих вопросов, учитывая то, что в перименопаузальном возрасте почти каждая вторая женщина имеет избыточный вес [22].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей обмена лептина и других липопротеидов в развитии нарушений перименопаузального периода.

Было обследовано 105 женщин перименопаузального периода. Из них 89 (84,8%) пациенток с различными формами ПС были разделены на четыре клинические группы в зависимости от преобладающей формы ПС. В первую группу вошли 22 (21%) женщины, у которых в симптоматике ПС преобладали нейро-вегетативные и психоэмоциональные нарушения; во вторую — 25 (23,8%) женщин с наличием метаболических расстройств; в третью — 19 (18,1%) пациенток, у которых наблюдались урогенитальные расстройства; в четвертую — 23 (21,9%) женщины с явлениями остеопороза. 16 (15,2%) пациенток с физиологическим течением перименопаузального периода составили контрольную группу.

Всем женщинам было проведено полное клиническое и лабораторное обследование. Кроме того, было изучено содержание гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон) иммуноферментным методом с применением реактивов «Иммунотех» (Москва). Лептин определялся иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов DRG (Германия). Для оценки состояния липидного

обмена проводилось определение в сыворотке крови уровня общего холестерина (ОХС) фотометрическим методом с помощью тест-системы ТОВ НВП «Филисис-Диагностика» (Днепропетровск), уровень триглицеридов (ТГ) определяли ферментативно-спектрофотометрическим методом (DAC-SpectroMed. s. r. l. (Молдова, Кишинев). Для определения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) использовали набор «ЛВП-Холестерин-Ново» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald (1972): ЛПНП = ОХС – ЛПВП – 0,45 × ТГ (моль/л). К инструментальным методам были отнесены ультразвуковое исследование, урофлуометрия, денситометрия, компьютерная томография. Нейро-вегетативные, психоэмоциональные и метаболические нарушения оценивали по шкале Куппермана в модификации Е. В. Уваровой [8]. Проводили антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, ОТ, ОБ. Характер распределения жира определяли путем подсчета соотношения ОТ/ОБ. При значениях ОТ/ОБ < 0,85 ожирение расценивали как глаутеофemorальное, при ОТ/ОБ > 0,85 — как абдоминальное. Обработку данных проводили по стандартной программе статистической обработки медико-биологической информации с применением критерия Стьюдента.

Возраст обследованных женщин колебался от 45 до 65 лет. Средний возраст составил 47,9±3,6 года. По результатам изучения анамнестических данных, перенесенных заболеваний, гинекологической патологии клинические группы были сопоставимы.

Результаты клинико-лабораторного обследования женщин контрольной группы были следующими: масса тела — 66,8±5,7кг, рост — 166±7 см, ИМТ — 24 кг/м<sup>2</sup>, ОТ/ОБ — 0,76. Результаты исследования гормонов липидов (ОХС — 3,8±0,3 ммоль/л; ТГ — 1,3±0,1 ммоль/л; ЛПВП — 1,1±0,08 ммоль/л; ЛПНП — 2,1±0,2 ммоль/л, лептина — 19,1±1,6 нг/мл) соответствуют контрольным параметрам.

В первой группе пациентки предъявляли жалобы на головную боль, приливы жара, сердцебиение, потливость, депрессию, раздражительность, нарушение сна и др. Средний возраст женщин составлял 48±3 года. Масса тела — 67,2±5,3 кг, рост — 167±5 см, ИМТ — 23 кг/м<sup>2</sup>, соотношение ОТ/ОБ составило 0,82. Согласно индексу Куппермана климактерические расстройства легкой степени тяжести имели 9 (40,1%) женщин данной группы, средней степени тяжести — 10 (45,5%) женщин и высокой степени тяжести — 3 (13,6%) пациентки. 20 (90,9%) женщин в анамнезе отмечали повышенную эмоциональную возбудимость, склонность к сомато-вегетативным нарушениям. Среди характерологических особенностей преобладали акцентуации характера по астеническому, психастеническому и эмоционально-лабильному типу. Уровни липидов и лептина у женщин данной

группы от контрольных показателей достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Женщины второй клинической группы жаловались на патологическое увеличение веса в период перименопаузы. Средний возраст женщин составил  $53 \pm 5$  лет. У всех обследованных констатируется ожирение, причем у 20 (80%) женщин отложение жира носило характер абдоминального. Масса тела в среднем составила  $100,4 \pm 20,3$  кг; ИМТ колебался от 30,8 до  $44,5 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $40,6 \pm 8,15 \text{ кг/м}^2$ ), ОТ/ОБ  $> 0,85$  (0,87). Артериальная гипертензия отмечена у 16 (64%) пациенток. У 56% больных выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Больных сахарным диабетом среди обследованных не было. Липидный спектр характеризовался подъемом ОХС ( $5,8 \pm 0,2$  ммоль/л), ТГ ( $3,6 \pm 0,3$  ммоль/л), ЛПНП ( $3,18 \pm 0,23$  ммоль/л). Уровень лептина возрос более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Пациентки третьей клинической группы предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание (более 5 раз в день), ощущение дискомфорта при наполнении мочевого пузыря, императивность и болезненность позывов к мочеиспусканию, боль в конце мочеиспускания, частые (более 3 раз в год) острые циститы, смешанное недержание мочи, сухость, зуд во влагалище, диспареунию. Возраст женщин в среднем составил  $56 \pm 5$  лет, масса тела —  $77,4 \pm 11,2$  кг, рост —  $162 \pm 6$  см. При изучении микробиоценоза нижних отделов урогенитального тракта получены следующие результаты микробиологического исследования мочи и содержимого заднего свода влагалища: резкое угнетение или отсутствие лакто- и бифидобактерий, высокий процент представителей условно-патогенной флоры (эпидермальный стафилококк, неклостридиальные анаэробы, коринебактерии). При гинекологическом обследовании слизистая оболочка влагалища имела атрофичный вид, была значительно истонченной и сухой, легко кровоточила при дотрагивании, что, по-видимому, обусловлено гипоэстрогенией. ИМТ колебался в пределах

$22-26 \text{ кг/м}^2$ , соотношение ОТ/ОБ составило 0,86. Содержание липидов достоверно не отличалось от контрольной группы. Уровень лептина составил  $24,7 \pm 2,4$  нг/мл.

В четвертой группе среди клинических симптомов патологического климакса преобладал остеопороз, хотя чаще верифицировалась лишь остеопения ( $-1,5$  SD и меньше). Ее степень, как и резорбтивный процесс в костной ткани, имел обратную зависимость от ИМТ. Средний возраст женщин составил  $58 \pm 5$  лет. У женщин с нормальным ИМТ остеопороз встречался гораздо чаще, чем при избыточной массе тела или ожирении. Уровень содержания липидов и лептина соответствовали контрольным параметрам.

Таким образом, при анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что изменения липидного обмена более выражены при метаболических нарушениях. Особенно эта тенденция характерна для изменения концентрации лептина в перименопаузальном периоде в зависимости от клинической формы ПС. У женщин с вегетососудистыми и опорно-двигательными нарушениями содержание лептина практически не отличалось от нормальных показателей ( $p > 0,05$ ), при урогенитальной форме уровень лептина был повышенным, а при метаболических проявлениях — крайне высоким.

Можно сделать следующие выводы. Перименопаузальный синдром сопровождается выраженными нарушениями в различных системах организма женщины и характеризуется различными формами, зависящими от преобладания клинической симптоматики.

Изучение содержания гормонов, обмена липидов и лептина в зависимости от формы перименопаузального синдрома позволило уточнить некоторые звенья его патогенеза.

Выявленная связь между содержанием лептина и преобладанием симптомов данного синдрома указывает на необходимость поиска новых подходов к его лечению.

#### Литература

1. Грищенко О. В. Особливості перебігу клімактерію у хворих з надлишковою масою тіла // Нова медицина.— 2002.— № 5.— С. 32–35.
2. Поворознюк В. В., Григор'єва Н. В. Менопауза та остеопороз.— К.: Здоров'я, 2002.— 356 с.
3. Сухих Г. Г., Дементьева Н. М., Серов В. Н. Апоптоз в гормонально-зависимых тканях репродуктивной системы // Акуш. и гинекол.— 1999.— № 5.— С. 12–14.
4. Татарчук Т. Ф. Фізіологія та патологія клімактеричного періоду // Нова медицина.— 2002.— № 5.— С. 19–25.
5. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): Учеб.-метод. пособие.— Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008.— 416 с.
6. Дубоссарська З. М. Еволюція уявлень про клімакс і його лікування // Нова медицина.— 2002.— № 5.— С. 26–28.
7. Sowers M., Pope S., Welch G. The association of menopause and physical functioning in women at midlife // J. Am. Geriatr. Soc.— 2001.— Vol. 49, № 11.— P. 1485–1492.
8. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии.— М.: МИА, 1997.— 765 с.
9. Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова.— М.: Мед. информ. агентство, 2001.— 685 с.
10. Кващенко В. П., Богослав Ю. П. Вплив нейрообмінно-ендокринного синдрому на перебіг перименопаузального періоду у жінок // Вісн. наук. досліджень.— 2002.— № 3.— С. 14–15.

11. *Erickson G. F.* Ovarian Anatomy and Physiology // Menopause (biology and pathobiology) / R. A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus.— Acad. Press, 2000.— P. 13–31.
12. *Дзяк Г. В., Крыжановская Н. К.* Дисметаболический постменопаузальный синдром // Журн. АМН України.— 2000.— Т. 6, № 3.— С. 485–495.
13. *Прилепская В. Н., Цаллагова Е. В.* Проблема ожирения и здоровье женщины // Гинекология.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 24–28.
14. *Григорян О. Р., Андреева Е. Н.* Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд гинеколога-эндокринолога // Трудный пациент.— 2007.— № 9.— С. 18–21.
15. *Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л.* Влияние лептина на регуляцию массы тела // Consillium medicum.— 2001.— Т. 2, № 3.— С. 20–23.
16. *Leptin in reproduction / M. Caprio, E. Fabbrini, A. M. Isidori et al.* // Endocrinology & Metabolism.— 2001.— Vol. 12(2).— P. 65–72.
17. *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. / S. Margetic, C. Gazzola, G. G. Pegg, R. A. Hill* // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.— 2002.— Vol. 26 (11).— P. 1407–1433.
18. *Yosshimutsu N., Douchi T., Nagata Y.* Perioperative changes in circulating leptin levels in women undergoing total abdominal hysterectomy // Endocrinol. J.— 2001.— Vol. 48, № 4.— P. 509–513.
19. *Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance / J. F. Caro, J. W. Kolaczynski, M. R. Nyce et al.* // Lancet.— 1996.— Vol. 348.— P. 159–161.
20. *Давыдов А. И., Стрижаков М. А., Орлов О. Н.* Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины // Вопр. акуш., гинекол. и перинатол.— 2004.— № 3 (6).— С. 84–89.
21. *Скибчик В. А., Скибчик Я. В.* Проблема лептинемии при сердечно-сосудистых заболеваниях // Укр. мед. часопис.— 2007.— Т. 11/12, № 6.— С. 45–50.
22. *Терапия криоконсервированной плацентарной тканью и медикаментами раннего и патологического климакса у женщин / В. И. Грищенко, О. С. Проклюк, О. В. Прибылова, В. И. Строка* // Междунар. мед. журн.— 2000.— № 1.— С. 54–57.

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ

I. M. ЩЕРБИНА

Вивчені обмінно-ендокринні зміни, що виникають у жінок в перименопаузі, залежно від форми клімактеричного синдрому. Дослідження вмісту лептину дозволить розробити нові підходи до лікування цієї патології.

Ключові слова: перименопауза, клімактеричний синдром, лептин.

## PATHOGENETIC ASPECTS OF PERIMENOPAUSAL SYNDROME DEVELOPMENT

I. N. SCHERBINA

Metabolic endocrine changes in perimenopausal women were investigated depending on the form of climacteric syndrome. Investigation of leptin content allows to work out new approaches to treatment of this pathology.

Key words: perimenopause, climacteric syndrome, leptin.

Поступила 04.06.2009