

КОНСУЛЬТАНТ

МЕНОПАУЗА: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НА ЗЛАМІ ТИСЯЧОЛІТЬ Скорочений виклад

R. A. Lobo
Menopause Management for the Millenium
<http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM.v01/public/index.CM.v01.html>

За приблизними підрахунками, у 2000 році у США в періоді менопаузи перебували 31,2 мільйона жінок. Хоч менопауза є нормальним етапом розвитку жіночого організму, спричинений нею спад рівня естрогенів може мати вагомий клінічний наслідок. Дефіцит естрогенів вважають відповідальним за високу ймовірність виникнення вазомоторної симптоматики, зростання ризику остеопорозу, ІХС, урогенітальної атрофії, зниження когнітивних функцій і хвороби Альцгеймера.

Хоч середній вік жінок у менопаузі за останні кілька століть не змінився, очікувана тривалість життя за цей час суттєво зросла. У минулі століття жінки мали мало шансів дожити до постменопаузи, натомість тепер на цей період припадає від третини до половини тривалості життя жіночої популяції. Загалом кількість жінок, які перебувають у постменопаузі, постійно зростає. Зокрема, у США у 2000 році було 31,2 мільйона жінок віком понад 55 років; до 2020 року їх кількість сягатиме 45,9 мільйона.

ФІЗІОЛОГІЯ МЕНОПАУЗИ

Клінічно менопаузою вважають припинення менструальних циклів унаслідок вичерпаності запасу фолікулів яєчників ("природна" менопауза) або їх хірургічного видалення ("індукована" або "хірургічна" менопауза). Із менопаузою циклічна секреція естрогенів і прогестерону припиняється. Проте менструальні цикли не припиняються раптово: є інтервал, відомий як "перименопауза" або "менопаузальний перехід", упродовж якого відбуваються певні коливання рівня жіночих статевих гормонів. У цей час цикли нерегулярні та супроводжуються симптоматикою, яка свідчить про падіння рівня естрогенів. У ранній перименопаузі рівень естрогенів може навіть дещо перевищувати звичайний, проте приблизно за 6 місяців до припинення менструальних циклів спостерігається його суттєве зниження. Період менопаузи поширюється також і на кілька років після останнього менструального циклу; у цей час може виникати транзиторий і епізодичний вибух активності яєчників, що призводить до маткових кровотеч.

Природна менопауза настає у віці з медіаною в 51,4 року і коливаннями від 40 до 58 років. Вік настання природної менопаузи, а також ризик хірургічної менопаузи зазнають впливу спадкових чинників, що зумовлено генетичним поліморфізмом естрогенних рецепторів (ER). Припускають, що є взаємозв'язок між віком настання менопаузи та когнітивною функцією в дитинстві. У жінок, що народили багато дітей або мають вищий індекс маси тіла, менопауза настає пізніше, натомість у жінок, які курять, не народжували дітей, піддавалися медикаментозному

лікуванню депресії, хімічним інтоксикаціям, променевої терапії раку в дитинстві з опроміненням живота і таза, вона припадає на молодший вік. Передчасна, або рання менопауза (у віці до 40 років), зумовлена сімейними і несімейними аномаліями X-хромосоми.

Зниження репродуктивної функції і менопауза

Про весь період зниження репродуктивного потенціалу часто говорять як про клімактерій. Репродуктивне старіння швидко прогресує починаючи з 30-річного віку, а плідність перед настанням менопаузи вкрай низька. Процес атрезії фолікулів помітно прогресує в середньому після 37,5 року. Отже, репродуктивне старіння, яке розпочинається в досить молодому хронологічному віці, випереджає менопаузу в середньому на 5—10 років. Проявом цього є зростання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в ранній фолікулярній фазі ще регулярних циклів і падіння рівня циркулюючого інгібіну В. Зростання рівня ФСГ прискорює вичерпування потенціалу фолікулів. У пізній перименопаузі рівні естрадіолу (Е2) та інгібіну А також знижені, рівень інгібіну В залишається низьким, а рівень ФСГ суттєво зростає.

Гормональні зміни у стабілізованій менопаузі

Порівняно з типовою гормональною картиною ранньої фолікулярної фази овуляторного циклу найсуттєвішими особливостями менопаузи є виражене зниження рівнів естрадіолу (Е2) і естрогену (Е1). Рівень Е2 у сироватці крові нижчий, ніж Е1. Естрон первинно утворюється внаслідок периферичної ароматизації андрогенів, синтез яких із настанням менопаузи змінюється не так суттєво. Постменопаузальний рівень Е2 становить у середньому 15 пг/мл з коливаннями у межах 10—25 пг/мл. Для порівняння, після оофоректомії концентрація Е2 не перевищує 10 пг/мл. Рівень Е1 у сироватці крові буває в середньому 30 пг/мл; він вищий у повних жінок, оскільки інтенсивність ароматизації пропорційна масі жирової тканини. Концентрація естрогену сульфату (Е1С) (кон'югованого гормону, який є циркулюючим резервуаром естрогенів) у перименопаузі переважно перевищує 1000 пг/мл, а із стабілізацією менопаузи спадає до 350 пг/мл.

Рівні гіпофізарних гормонів, за винятком зростання ФСГ і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), не змінюються. Гормон росту, тиростимулюючий гормон, аденокортикотропін утримуються в нормальній концентрації. Рівень пролактину сироватки може бути дещо зниженим, що зумовлене особливостями естрогенного статусу. У постменопаузі і яєчники, і наднирники продовжують виробляти андрогени. В яєчнику і надалі утворюються андростендіон і тестостерон (на рівні приблизно 20 нг/дл), проте синтез Е2 припиняється, частково через гіперпродукцію ЛГ. Рівні андростендіону і тестостерону нижчі у жінок, які перенесли двобічну оофоректомію (відповідно 0,8 і 10 нг/дл). Наднирники продовжують продукувати андростендіон, дегідроепіандростерон (ДГЕА) і дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕАС); із старінням рівні цих гормонів трохи падають (адренопауза), проте продукція кортизолу залишається незмінною.

Одноставної думки про реальність "дефіциту" андрогенів у постменопаузі немає. Дехто вважає, що зниження рівня цих гормонів радше є наслідком старіння, оскільки в перименопаузі секреція андростендіолу і тестостерону не зазнає суттєвих змін. Натомість у проспективному 5-річному дослідженні 59 жінок, в яких саме в цей час відбулася менопауза, виявлено чіткі закономірності в коливанні рівнів цих гормонів. Концентрації андростендіону і тестостерону в цих жінок знижувалися за 3 роки до настання менопаузи з подальшим коливанням рівня тестостерону, що зумовило попереднє уявлення про стабільність рівня тестостерону в

пре- і постменопаузі. Загалом через кілька років після настання менопаузи рівні андростендіону і тестостерону є суттєво нижчими від показників, типових для пременопаузи.

ЕФЕКТ ДЕФІЦИТУ ЕСТРОГЕНІВ

Є два типи естрогенних рецепторів: ЕР-альфа і ЕР-бета. Хоч відповідальні за їх утворення структури молекули ДНК майже ідентичні (з гомологічністю 97%), ділянки, що зв'язують ліганди, суттєво відрізняються з гомологічністю лише 60%. Різним естрогенам властива неоднакова спорідненість до рецепторів обох типів, розподіл яких в організмі неоднорідний. Зокрема, відомо, що в певних ділянках мозку (наприклад, у лобній корі) переважають ЕР-альфа, натомість в мозочку є тільки ЕР-бета рецептори. Оскільки естрогенних рецепторів є надмір у всьому організмі, менопаузальне зниження естрогенів потенціально впливає на всі системи органів.

Мозок і центральна нервова система

У мозку є велика кількість естрогенових рецепторів. Відомо, що естрогени відіграють суттєву роль у багатьох процесах, які відбуваються в мозку, а відсутність цих гормонів призводить до фізіологічних і клінічних змін. Естрогени впливають на кровоплин у мозку, засвоєння ним глюкози, синаптичну активність, ріст нейронів, виживання холінергічних нейронів, а також когнітивну функцію.

Гарячі припливи

Гарячі припливи (вазомоторна симптоматика) — це ранній і гострий симптом дефіциту естрогенів. Вони часто з'являються в перименопаузі, коли рівень естрогенів починає помітно коливатися. Власне різке падіння рівня естрогенів викликає появу гарячих припливів. Типово припливи тривають від 0,5 до 5 років після настання природної менопаузи, проте можуть тривати і до 15 років. Припливи бувають важчими і тривають довше після хірургічної менопаузи.

Хоч безпосередня причина фізіології припливів остаточно не з'ясована, вважають, що цей симптом є результатом гіпоталамічної відповіді (можливо, опосередкованої через катехоламіни) на зміну естрогенного статусу. Фізіологія припливів така: відчуття жару виникає внаслідок зростання периферичної температури (зокрема, у пальцях рук і ніг); зменшується опір судин шкіри, що супроводжується потовиділенням; знижується серцевинна температура тіла. Із активністю припливів корелюють певні гормональні зміни, зокрема, збільшення рівня ЛГ і пропіомеланокортинових пептидів плазми (адренкортикотропного гормону, бета-ендорфінів), проте вважають, що ці зміни є радше наслідком припливів і не мають нічого спільного з їх етіологією. Гарячі припливи можуть спричинити безсоння, яке сприяє появі втоми, дратівливості та неспроможності зосередитися. Проте недавні дослідження вказують на те, що психологічні зміни, відповідальні за хронічні розлади сну, є не лише побічним наслідком припливів, суттєву роль у цьому можуть відігравати власне гормональні зміни.

Зміни настрою та когнітивної функції

Естрогени позитивно впливають на настрій та підтримують добре самопочуття, що може бути пов'язане зі стимуляцією адренергічної та серотонергічної систем. Роль дефіциту естрогенів у виникненні постменопаузальної депресії, зниження когнітивної функції, деменції, хвороби Альцгеймера є предметом жвавих дискусій. Так, в одному дослідженні виявлено позитивну кореляцію між настанням менопаузи та появою депресивних симптомів, натомість в іншому дослідженні з'ясовано, що поява депресивних симптомів супроводжувалася лише зниженням рівня ДГЕАС,

тоді як інші гормони залишаються на стабільних рівнях. В іншому дослідженні виявлено, що зниження когнітивної функції з віком майже не залежить від статі.

Мігрень

Естрогени і прогестини впливають на центральні серотонінергічні та опіатні нейрони. Зміни рівнів і циклічності виділення цих гормонів можуть призвести до зміни частоти нападів мігрені та їх інтенсивності. У жінок з менструальними мігреньями в анамнезі може виникати їх загострення у перименопаузі.

Зір

Є дані про зростання частоти загрозливих для зору станів із настанням менопаузи. Наприклад, ідіопатична тотальна дегенерація макули переважно уражує жінок віком понад 60 років. Скидається на те, що в цій патології залучений гормональний компонент, оскільки з настанням менопаузи симптоматика прогресує.

Колаген

Естрогени позитивно впливають на колаген — важливу складову частину шкіри і кісткової тканини. У фібробластах шкіри виявлено рецептори і до естрогенів, і до андрогенів. Втрата колагену найінтенсивніше відбувається у перші роки після менопаузи: до 30% його щезає у перші 5 років. Ці дані збігаються із динамікою втрати кісткової тканини, що є вагомим доказом тісного взаємозв'язку між зменшенням товщини шкіри, маси кісткової тканини та ризиком остеопорозу. Крім того, відсутність стимулюючого впливу естрогенів на колаген призводить до атрофії слизівки сечостатевого шляху, що проявляється різноманітною симптоматикою, зокрема, випадінням матки і нетриманням сечі.

Урогенітальна атрофія

Дефіцит естрогенів має негативний вплив на сечостатеву систему. Є повідомлення, що у більш ніж третини жінок віком понад 50 років з'являються урогенітальні проблеми. Зниження рівня естрогенів призводить до витонченості і блідості слизівки піхви, зниження її зволоження та зростання рН (звичайно понад 5), що супроводжується запаленням і появою петехій. При цитологічному дослідженні виявляють зменшення кількості поверхневих епітеліальних клітин та збільшення кількості базальних та парабазальних епітеліоцитів. У жінок репродуктивного віку в мікрофлорі піхви домінують молочнокислі палички, натомість з настанням менопаузи їх поступово витісняють інші мікроби, у т. ч. патогени, які часто виявляють при інфекціях сечостатевого шляху (наприклад, кишкову паличку), що є наслідком зменшення кислотності середовища. Зменшення кількості лактобацил, дріжджових грибків та інших мікроорганізмів, типових для бактеріального вагінозу, пояснюють зниження частоти бактеріального вагінозу та мікозного вагініту у постменопаузі порівняно з репродуктивним віком.

Сухість та атрофія епітелію піхви й сечових шляхів спричинює вагінальний дискомфорт, свербіння та диспареунію. Часто виникає рекурентний вагініт та сечові симптоми (часте сечовиділення та дизурія). Дефіцит естрогенів у періуретральних тканинах призводить до слабкості тазового дна, що часто проявляється нетриманням сечі при напруженні.

Зменшення маси кісткової тканини

У промислово розвинутих країнах Заходу більш ніж третина жінок віком понад 65 років страждає від остеопенії/остеопорозу — патології, спричиненої зменшенням маси кісткової тканини. У патогенезі втрати кісткової тканини дефі-

цит естрогенів відіграє домінуючу роль. Від 1,5 року перед менопаузою і до 1,5 року після її настання мінеральна щільність кісток хребта зменшується на 2,5% на рік, порівняно з 0,13% у пременопаузі. Втрата трабекулярної кісткової тканини (у губчастих кістках — хребцях) при дефіциті естрогенів є інтенсивнішою, ніж кортикальної кісткової тканини (у трубчастих кістках, наприклад, у шийці стегна). Зниження рівня естрогенів у постменопаузі є також фактором ризику зменшення щільності альвеолярної кісткової тканини щелеп у жінок з періодонтитом в анамнезі. Крім того, є взаємозв'язок між зменшенням щільності кісткової тканини, смертністю від серцево-судинної патології та зниженням когнітивної функції.

Маса кісткової тканини у жінок досягає піку у другому десятилітті життя, а потім поступово зменшується. Із настанням менопаузи цей процес прискорюється: у перші 5 років постменопаузи маса кісткової тканини зменшується із швидкістю 3% в рік, пізніше — 1—2% в рік. Це супроводжується суттєвими змінами архітекτονіки, які призводять до ламкості кісток. Кожне зменшення щільності кісткової тканини на величину, яка відповідає стандартному відхиленню, супроводжується збільшенням ризику переломів удвічі. Швидкість зменшення щільності кісткової тканини до “небезпечного” рівня залежить від багатьох чинників, зокрема спадковості, особливостей харчування, фізичної активності та стилю життя; має значення і загальна маса кісткової тканини на час настання менопаузи.

Вплив естрогенів на кісткову тканину здійснюється безпосередньо (через естрогенні рецептори) та опосередковано (через вплив цих гормонів на колаген). Прискорення втрати кісткової тканини, яке відбувається під впливом зниження рівня естрогенів, пояснюється багатьма механізмами, основним із яких є прискорення резорбції (активація остеокластів), яке не врівноважується поновленням кісткової тканини (функцією остеобластів). Є також непрямі механізми протистояння резорбції, опосередковані гормональною активністю паращитовидних залоз та цитокінами. Зокрема, остеопротектин (розчинний білок, який утворюється остеобластами) пригнічує зумовлені остеокластами резорбтивні процеси і є фактором, необхідним для остеокластогенезу. Рівень цього білка суттєво підвищений у жінок у постменопаузі, які страждають від остеопорозу. Відомо, що естрогени стимулюють секрецію остеопротектину остеобластами *in vitro*, що дає підставу зробити припущення про суттєву антирезорбтивну роль цих гормонів. Стимулюючий вплив естрогенів на фактор росту, кальцитонін, метаболізм вітаміну D у постменопаузі також зменшується.

Серцево-судинні ефекти

Ступінь вираженості впливу дефіциту естрогенів на ризик серцево-судинної патології (ССП) остаточно не з'ясовано. У Фремінгемському дослідженні виявлено, що частота ССП за 10 років у жінок віком 50—59 років, у яких настала менопауза, була в 4 рази вищою, ніж у жінок тієї ж вікової групи у пременопаузі. У „Nurses's Health Study” виявлено зростання ризику ССП в постменопаузі порівняно з пременопаузою. Варто, проте, сказати, що відносний ризик ССП залежить від вікового інтервалу (напр., для 5-річного інтервалу він становить 1,7; натомість для 1-річного — 1,2), а також від куріння. Незважаючи на те, що найвища смертність жінок від ССП збігається з менопаузою, статистичні дані не підтверджують думки про вплив менопаузи на ризик ССП незалежно від хронологічного старіння. Ці да-

з пременопаузою) є гіперактивною. Проте ролі впливу дефіциту естрогенів на цю ланку ризику ССП не досліджено.

Зниження концентрації естрогенів у постменопаузі якоюсь мірою впливає на опорно-руховий апарат, органи чуття, у т. ч. слуху і зору, та імунну систему, проте ці питання потребують докладнішого вивчення.

Суб'єктивне сприйняття менопаузи жінкою

Більш ніж половина (51%) із 759 жінок, які брали участь в опитуванні Північноамериканського товариства із дослідження проблем менопаузи (North American Menopause Society — NAMS) повідомили, що з настанням менопаузи вони почували себе щасливішими і більш задоволеними життям, ніж у свої 21—30 (10%), 31—40 (17%) і 41—50 (16%) років. Жінки відповіли, що після менопаузи у багатьох сферах свого життя вони відчули суттєве поліпшення, а 75% опитаних повідомили, що саме тоді вони змогли внести у свій стиль життя важливі зміни (наприклад, кинути курити). Більше половини респонденток вважали, що їх статеве життя із настанням менопаузи не змінилося, а жінки, які перенесли гістеректомію, повідомляли про більше задоволення від статевих стосунків і поліпшення взаємин з чоловіком, почуття особистої довершеності і поліпшення психічного здоров'я.

Суб'єктивне сприйняття менопаузи залежить від низки чинників, зокрема, сподівань жінки, думки її близьких, впливу засобів масової інформації і працівників служби охорони здоров'я. У Дослідженні стану здоров'я акушерок Сіетла з'ясували, що жінки середнього віку з високим рівнем освіти сприймають менопаузу як нормальний етап свого розвитку. Вони не вважають, що менопауза — це хворобливий стан, який змушує постійно перебувати під лікарським наглядом.

Ще раніше в дослідженні NAMS 1997 року з'ясували, що за суб'єктивним сприйняттям менопаузи жінок можна поділити на дві категорії, одна з яких вважає менопаузу хворобою, що потребує лікування, а друга — нормальним етапом розвитку організму, на якому можна зарадити собі "природними" засобами. У цьому ж дослідженні виявили, що більшість жінок, які вже мали менопаузу або були у пременопаузі, висловлюються про цей етап життя нейтрально або позитивно. Респондентки частіше вважали, що менопауза пов'язана з депресією та емоційною нестабільністю, ніж із серцевою патологією, і лише небагато з них знали про взаємозв'язок менопаузи з ризиком погіршення пам'яті та виникнення хвороби Альцгеймера.

Таблиця 1.
Суб'єктивне сприйняття менопаузи

Припинення менструальних циклів
Згасання репродуктивної функції
Гормональні зміни
Зміна стилю життя
Тілесні зміни
Зміна емоційного статусу
Старіння

Коли жінка вважає, що у неї настала менопауза?

Garamszegi зі співавт. дослідили зв'язок суб'єктивного сприйняття менопаузи самою жінкою та об'єктивних клінічних проявів менопаузального статусу (менструальних і гормональних). Вони виявили, що сприйняття жінкою своєї менопаузи спирається на суб'єктивні відчуття і тісніше пов'язане з ендокринним, ніж із менструальним статусом. У дослідженні, яке провела NAMS у 1997 році, з'ясували, що рішення приймати ЗГТ частіше ґрунтується на бажанні поліпшити самопочуття, ніж на усвідомленні необхідності запобігання остеопорозу та серцево-судинним захворюванням.

У записник клініциста

☑ Незважаючи на те що менопауза – це нормальний етап розвитку організму жінки, зниження рівня естрогенів може мати вагомий клінічний наслідок. Дефіцит естрогенів вважають відповідальним за високу ймовірність виникнення вазомоторної симптоматики, зростання ризику остеопорозу, ІХС, урогенітальної атрофії, зниження когнітивних функцій і хвороби Альцгеймера.

☑ У жінок, що народили багато дітей або мають вищий індекс маси тіла, менопауза настає пізніше, натомість у жінок, які курять, не народжували дітей, при медикаментозному лікуванні депресії, хімічних інтоксикаціях, променевій терапії раку в дитинстві з опроміненням живота і таза вона припадає на молодший вік.

☑ Припливи – це ранній, гострий симптом, що виникає після різкого падіння рівня естрогенів. Типово припливи тривають від 0,5 до 5 років після природної менопаузи, проте деколи – до 15 років. Після хірургічної менопаузи вони бувають важчими і тривають довше.

☑ Зміна рівнів і циклічності виділення жіночих статевих гормонів може призвести до частішого нападів мігрені та зростання їх інтенсивності. Відомо про зростання частоти загрозливих для зору станів у менопаузі.

☑ Є дані про тісний взаємозв'язок між зменшенням товщини шкіри, маси кісткової тканини та ризиком остеопорозу. Крім того, відсутність стимулюючого впливу естрогенів на колаген призводить до атрофії слизівки сечостатевої шляхів, що проявляється різноманітною симптоматикою, зокрема випадінням матки і нетриманням сечі.

☑ Зменшення щільності кісткової тканини на величину, яка відповідає стандартному відхиленню, супроводжується збільшенням ризику переломів удвічі. Швидкість зменшення щільності кісткової тканини до "небезпечного" рівня залежить від багатьох чинників, зокрема спадковості, особливостей харчування, фізичної активності та способу життя; має значення і тотальна маса кісткової тканини на час настання менопаузи.

☑ Із можливих механізмів зростання ризику ІХС у постменопаузі найсуттєвішим вважають прискорене зростання рівня загального холестерину. Водночас безпосередній вплив менопаузи на судини вважають таким же важливим, як зміни концентрації ліпідів і ліпопротеїдів, або навіть важливішим за них.

Зростання частоти серцево-судинної патології за 10 років у жінок віком 50–59 років, у яких настала менопауза, було в 4 рази вищим, ніж у жінок тієї ж вікової групи у пременопаузі. Передчасна менопауза (у віці до 35 років) супроводжується зростанням ризику інфаркту міокарда у 2–3 рази; оофоректомія у віці до 35 років підвищує цей ризик у 7 разів.

☑ Сприйняття жінкою своєї менопаузи спирається на суб'єктивні відчуття і тісніше пов'язане з її ендокринним, ніж із менструальним статусом. Рішення приймати ЗГТ частіше ґрунтується на бажанні поліпшити самопочуття, ніж на усвідомленні необхідності

Закінчення у наступному числі журналу