

Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение

И. А. Иловайская

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

Цель обзора: обобщение данных об ускорении процессов старения и повышении смертности среди женщин с прекращением менструальной функции в репродуктивном возрасте.

Основные положения. Необратимое прекращение менструальной функции у женщин до 45 лет вне зависимости от причин (поражения яичника или нарушения центральной регуляции) ассоциировано с преждевременным старением, что проявляется более высокими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных расстройств и смерти от общих причин по сравнению с таковыми при физиологической менопаузе (в 51–52 года). Применение эстроген-гестагенной терапии при дебюте женского гипогонадизма до 45 лет позволяет замедлить старение организма.

Заключение. Назначение гормональной терапии женщинам с преждевременной/ранней менопаузой является частью профилактики преждевременного старения.

Ключевые слова: преждевременная менопауза, центральный гипогонадизм, гипопитуитаризм, преждевременное старение.

Loss of Menstruation at Reproductive Age and Premature Aging

I. A. Ilovayskaia

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Objective of the Review: To summarize data about accelerated aging and increased mortality in women who stopped menstruating while still of the reproductive age.

Key Points: In women younger than 45, the irreversible cessation of menses, irrespective of its cause (ovarian damage or impairment of the central regulation), leads to premature aging. Due to this, such women are at a higher risk for cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders and death from general cause than those who have physiological menopause (at age 51–52). In women younger than 45 who show the first symptoms of hypogonadism, estrogen-gestagen therapy helps slow down aging.

Conclusion: In premature or early menopause, hormonal therapy is part of premature-aging prevention.

Keywords: premature menopause, central hypogonadism, hypopituitarism, premature aging.

В соответствии с концепцией ВОЗ, под физиологическим старением понимают развивающееся в определенном возрасте угасание тех или иных физиологических функций организма, ограничение его приспособительных возможностей и повышение риска развития некоторых заболеваний. Преждевременное старение приводит к частичному или общему ускорению темпов этих процессов: индивидум «опережает» средний уровень старения здоровых людей той возрастной группы, к которой он принадлежит [2].

Цель обзора: обобщение данных об ускорении процессов старения и повышении смертности среди женщин с прекращением менструальной функции в репродуктивном возрасте.

Одним из факторов физиологического старения у женщин является угасание репродуктивной функции — менопауза [4]. Физиологическая менопауза в российской популяции наступает примерно в 51–52 года [3]. Раннюю менопаузу определяют как прекращение менструальной функции в возрасте от 40 до 45–48 лет и отмечают примерно у 5% женщин этого возраста. Ранняя менопауза может быть естественной или искусственной (например, в исходе химиотерапии или после двусторонней овариоэктомии) [15]. Преждевременной менопаузой (или синдромом преждевременного истощения яичников) считают прекращение овариальной функции в возрасте до 40 лет, ее диагностируют примерно у 1% женщин. Критериями диагноза являются аменорея, низкое содержание эстрогенов, уровень фолликулостимулирующего

гормона > 25 Ед/л у женщин моложе 40 лет [12]. Причины преждевременной менопаузы часто остаются неизвестными, однако описана ее связь с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, определенными генетическими мутациями, ферментативными нарушениями и метаболическими расстройствами [3, 12, 15].

В различных исследованиях продемонстрировано, что прекращение функции яичников в возрасте до 45 лет ассоциировано с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем при наступлении менопаузы в возрасте 51–52 лет. Риск инфаркта миокарда у женщин с менопаузой в возрасте до 42 лет, не получавших менопаузальную гормональную терапию (МГТ), был в 2 раза выше, чем у тех, у кого менопауза наступила после 51 года [8]. В датском пятилетнем проспективном исследовании здоровья около 20 000 медсестер старше 44 лет обнаружено, что менопауза в возрасте до 40 лет ассоциирована с повышением риска ИБС [9]. В ходе 20-летнего проспективного когортного исследования с участием 68 154 женщин, которые никогда не курили и не получали МГТ, также показано, что смертность выше при менопаузе в 40–44 года, чем при менопаузе в 50–54 года. Причины повышения относительного риска смерти включали сердечно-сосудистые (ОР = 1,09; 95%-й ДИ: 1,00–1,18), респираторные заболевания (ОР = 1,19; 95%-й ДИ: 1,02–1,39), заболевания урогенитального тракта (ОР = 1,39; 95%-й ДИ: 1,07–1,82) [11].

Преждевременная менопауза приводит и к сокращению продолжительности жизни. В ходе проспективного попу-

Иловайская Ирина Адольфовна — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 9. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

ляционного обсервационного исследования с участием 390 женщин из Северной Европы (средний возраст в начале исследования — 48 лет, срок наблюдения — 34 года) отмечено, что при менопаузе до 47 лет относительный риск смерти повышается до 1,62 (95%-й ДИ: 1,09–2,39) по сравнению с таковым при менопаузе, наступившей после 50 лет [25]. Сокращение продолжительности жизни наблюдали также у женщин с синдромом преждевременного истощения яичников [12] и синдромом Шершевского — Тёрнера [24].

Кроме того, преждевременное прекращение действия эстрогенов на ЦНС ассоциируется с различными нейродегенеративными изменениями. Результаты исследования клиники Мейо свидетельствуют, что частота встречаемости когнитивных расстройств и деменции статистически значимо выше у женщин, перенесших овариоэктомию в возрасте до 48 лет и не получавших гормональную терапию [22]. По данным одной из последних работ, у женщин с преждевременной менопаузой риски деменции и смерти от неврологических заболеваний соответственно в 2 и 5 раз выше, чем у женщин с физиологической менопаузой [20].

Причиной прекращения овариальной функции может быть не только поражение яичников, но и необратимое нарушение секреции гонадотропинов — центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Это заболевание выявляют примерно у 10% женщин с первичной и у 20–35% пациенток с вторичной аменореей [17].

У женщин с центральным гипогонадизмом по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста чаще встречаются избыточная масса тела и дислипидемии, что может привести к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке липидного статуса пациенток с центральным гипогонадизмом неоднократно отмечена более высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии по сравнению с таковой у здоровых женщин аналогичного возраста [1, 23]. В исследовании ишемического коронарного синдрома у женщин пременопаузального возраста зафиксировано, что изменения при коронарографии чаще выявляют у пациенток с центральным гипогонадизмом, чем у менструирующих женщин такого же возраста [6].

У молодых спортсменок с хронической гипозэстрогемией имели место признаки нарушения микроциркуляции со снижением сосудистой реакции в ответ на ишемию, не характерные для здоровых женщин [14]. У девушек с аменореей на фоне избыточных физических нагрузок уровни общего холестерина и его атерогенных фракций, триглицеридов, аполипопротеина А были выше по сравнению с их концентрациями у здоровых сверстниц [13]. В обзоре, посвященном влиянию центрального гипогонадизма на здоровье женщин, показано, что у пациенток репродуктивного возраста с этим заболеванием повышается частота нарушений углеводного обмена [10]. Поражение коронарных артерий (по данным коронарографии) чаще наблюдают в пременопаузе у пациенток с сахарным диабетом и гипогонадотропной гипозэстрогемией, чем у больных только сахарным диабетом [5].

Для женщин с центральным гипогонадизмом, развившимся до возраста предполагаемой менопаузы, также характерно сокращение продолжительности жизни. В одном из первых ретроспективных исследований продолжительности жизни у пациентов с гипопитуитаризмом отмечено, что общая смертность у них выше по сравнению с контрольной популяцией соответствующего пола и возраста (соотношение наблюдаемых и ожидаемых событий — 1,73; 95%-й ДИ: 1,28–2,28;

$p < 0,01$), у женщин был худший прогноз по сравнению с мужчинами: соотношения наблюдаемых и ожидаемых событий — 2,29 (95%-й ДИ: 1,37–3,58) и 1,50 (95%-й ДИ: 1,02–2,13) соответственно ($p < 0,01$). Значимыми независимыми предикторами продолжительности жизни были возраст в дебюте заболевания и наличие некомпенсированного гипогонадизма [26]. Обзоры, посвященные предикторам смерти при гипопитуитаризме, свидетельствуют, что возраст в момент диагностики гипопитуитаризма, женский пол и нелеченый гипогонадизм являются независимыми факторами, повышающими смертность среди лиц с гипопитуитаризмом [16, 21].

Своевременное восстановление уровня эстрогенов у женщин — ключевой момент профилактики преждевременного старения. Применение гормональной терапии при ранней/преждевременной менопаузе положительно влияет на многие звенья сердечно-сосудистой системы и препятствует повышению риска кардиоваскулярных событий. В различных исследованиях показано, что применение эстрогенов сопровождается уменьшением количества абдоминального жира, улучшением липидного профиля в сыворотке крови и состояния микрососудистого русла у женщин как с физиологической, так и с преждевременной менопаузой [7, 9, 12, 13, 15, 19, 22, 26].

В исследованиях клиники Мейо женщины после двусторонней овариоэктомии в возрасте до 45 лет, начавшие получать гормональную терапию эстрогенами сразу после оперативного лечения, имели такую же кардиоваскулярную и общую смертность, как у их здоровых сверстниц, т. е. гораздо меньшую, чем у женщин, перенесших овариоэктомию, но вообще не получавших подобное лечение [18, 22]. В упомянутом выше датском проспективном когортном исследовании показано, что терапия эстрогенами производит выраженное протективное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин моложе 45 лет, перенесших двустороннюю овариоэктомию, причем эффект был более значимым у тех, кто начал терапию в течение года после операции и долго ее продолжал [9].

У женщин репродуктивного возраста с нарушениями гонадотропной функции тоже наблюдается протективный эффект эстрогенов. На фоне длительного (не менее 24 месяцев) применения эстроген-гестагенной терапии (2 мг 17 β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) в циклическом режиме, имитирующем физиологический менструальный цикл, у пациенток моложе 30 лет с центральным гипогонадизмом отмечали статистически значимое снижение уровней холестерина и триглицеридов, а также стабилизацию массы тела [1].

Исследований продолжительности жизни имеется ограниченное количество, но в них были получены оптимистичные результаты в отношении компенсации центрального гипогонадизма у женщин. В обширном обзоре смертности при гипопитуитаризме показано, что продолжительность жизни пациенток, получавших гормональную терапию эстрогенами для компенсации гипогонадизма, не отличается от таковой у здоровых женщин аналогичного возраста и существенно меньше, чем у пациенток, не получавших терапию гипогонадизма [21, 26]. Необходимы дальнейшие крупные исследования, которые могли бы подтвердить эти данные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вне зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси прекращение менструальной функ-

ции ранее возраста физиологической менопаузы приводит к преждевременному старению женского организма. Это проявляется повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и сокращением продолжительности жизни. Компенсация эстрогеновой недостаточности у женщин моло-

же 45 лет — эффективный метод профилактики преждевременного старения. Лечение физиологическими дозами эстрогенов и гестагенов обязательно должно проводиться до возраста физиологической менопаузы во всех случаях, когда нет противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА

- Иловайская И. А., Зекцер В. Ю., Ильин А. В., Гончаров Н. П. и др. Эффекты длительного применения эстроген-гестагенной терапии у женщин репродуктивного возраста с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом // *Ожирение и метаболизм*. 2010. № 1. С. 52–57.
- Лазебник Л. Б., Вёрткин А. Л., Конев Ю. В., Ли Е. Д. и др. *Старение: профессиональный врачебный подход*. М.: Эксмо, 2014. 320 с.
- Риз М., Стивенсон Дж., Хоуп С., Розенберг С. и др. *Менопауза (руководство)* / Пер. с англ. В. В. Пожарского; под ред. В. П. Сметник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 228 с.
- Юрнева С. В., Ильина Л. М., Сметник В. П. *Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике*. Ч. I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 3. С. 21–27.
- Ahmed B., Bairey Merz C. N., Johnson B. D., Bittner V. et al. *Diabetes mellitus, hypothalamic hypoestrogenemia, and coronary artery disease in premenopausal women (from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored WISE study)* // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. N 2. P. 150–154.
- Bairey Merz C. N., Johnson B. D., Sharaf B. L., Bittner V. et al. *Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI sponsored WISE study* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. N 3. P. 413–419.
- Kolovou G. D., Kolovou V., Kostakou P. M., Mavrogeni S. *Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease* // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. N 30. P. 3455–3465.
- Lisabeth L. D., Beiser A. S., Brown D. L., Murabito J. M. et al. *Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study* // *Stroke*. 2009. Vol. 40. N 4. P. 1044–1049.
- Løkkegaard E., Jovanovic Z., Heitmann B. L., Keidung N. et al. *The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy* // *Maturitas*. 2006. Vol. 53. N 2. P. 226–233.
- Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A. et al. *Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health* // *J. Endocrinol. Invest.* 2014. Vol. 37. N 11. P. 1049–1056.
- Mondul A. M., Rodriguez C., Jacobs E. J., Calle E. E. *Age at natural menopause and cause-specific mortality* // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 162. N 11. P. 1089–1097.
- Nelson L. M. *Clinical practice. Primary ovarian insufficiency* // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. N 6. P. 606–614.
- O'Donnell E., Goodman J. M., Harvey P. J. *Clinical review: cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. N 12. P. 3638–3648.
- O'Donnell E., Harvey P. J., Goodman J. M., De Souza M. J. *Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women* // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. N 5. P. E1401–1409.
- Okeke T., Anyaehie U., Ezenyeaku C. *Premature menopause* // *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2013. Vol. 3. N 1. P. 90–95.
- Pappachan J. M., Raskauskienė D., Kutty V. R., Clayton R. N. *Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. N 4. P. 1405–1411.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Current evaluation of amenorrhea* // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. Suppl. 5. P. S219–225.
- Rivera C. M., Grossardt B. R., Rhodes D. J., Brown R. D. Jr. et al. *Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy* // *Menopause*. 2009. Vol. 16. N 1. P. 15–23.
- Rockman C. B., Maldonado T. S., Jacobowitz G. R., Adelman M. A. et al. *Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women* // *Ann. Vasc. Surg.* 2012. Vol. 26. N 3. P. 411–418.
- Scott E. L., Zhang Q. G., Vadlamudi R. K., Brann D. W. *Premature menopause and risk of neurological disease: Basic mechanisms and clinical implications* // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. Vol. 389. N 1–2. P. 2–6.
- Sherlock M., Ayuk J., Tomlinson J. W., Tooqood A. A. et al. *Mortality in patients with pituitary disease* // *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31. N 3. P. 301–342.
- Shuster L. T., Rhodes D. J., Gostout B. S., Grossardt B. R. et al. *Premature menopause or early menopause: long-term health consequences* // *Maturitas*. 2010. Vol. 65. N 2. P. 161–166.
- Soleimany G., Dadgostar H., Lotfian S., Moradi-Lakeh M. et al. *Bone mineral changes and cardiovascular effects among female athletes with chronic menstrual dysfunction* // *Asian J. Sports Med.* 2012. Vol. 3. N 1. P. 53–58.
- Stochholm K., Hjerrild B., Mortensen K. H., Juul S. et al. *Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome* // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. N 6. P. 1013–1019.
- Svejme O., Ahlborg H. G., Nilsson J. Å., Karlsson M. K. *Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in post-menopausal women — a 34-year prospective study* // *Maturitas*. 2013. Vol. 74. N 4. P. 341–345.
- Tomlinson J. W., Holden N., Hills R. K., Wheatley K. et al. *Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group* // *Lancet*. 2001. Vol. 357. N 9254. P. 425–431. ■

Библиографическая ссылка:

Иловайская И. А. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 52–54.