

Етіопатогенетична роль дефіциту прогестерону у розладах репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп



Ольга Єфіменко,

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» та відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Роль прогестерону в гінекології складно переоцінити. Він чинить вплив на лютеїнову фазу, менструальний цикл, позитивно впливає на рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у головному мозку, окрім того, саме натуральному прогестерону (Утрожестан®) притаманні анкіолітична, антидепресивна, анестезуюча дія та багато інших переваг (рис. 1).

Жіноча репродуктивна система функціонує як збалансована взаємодія естрадіолу і прогестерону, — це революційна концепція, що змінила парадигму жіночого здоров'я [1]. Здається, нічого нового, але ця концепція стосується не лише менструального циклу, а саме впливу цих гормонів на організм жінки впродовж усього життя. І естрадіол, і прогестерон відіграють велике значення як у репродуктивному віці, так і у 50+ років.

Взаємодоповнюючі та протилежні ефекти естрадіолу та прогестерону на клітинному рівні органів-мішеней — ендометрію та епітелію молочних залоз полягають у тому, що естрогени відповідають за проліферацію клітин в I фазу менструального циклу, а прогестерон — зупинку проліферації, диференціювання і зрілість клітин, секрецію, тобто в II фазу циклу.

Рецептори до цих гормонів знаходяться і в усіх інших органах — головному мозку, судинах, кістках, тому їх надлишок або дефіцит чинять комплексну дію на весь організм жінки.

До факторів розвитку дефіциту прогестерону належать:

- стреси;

- дисфункція щитовидної залози;
- голодування, втрата ваги;
- надмірна фізична активність;
- ожиріння, синдром полікістозних яєчників;
- гіперпролактинемія.

Недостатність прогестерону або дисфункція лютеїнової фази, є причиною порушення менструального циклу, ановуляторного безпліддя, доброякісної дисплазії молочних залоз та гіперплазії ендометрію.

Найбільш вразливими періодами в житті жінки, пов'язаними з так званими відкритими «естрогеновими вікнами», є встановлення репродуктивної функції та її згасання. В наш час жінка проводить у менопаузі 40 % життя.





Якщо говорити про початок репродуктивного віку, то порушення менструального циклу в молодих жінок чітко корелюють з рівнем психологічного стресу. У дослідженні Rafique N. et al. [2] 738 студенток медичних коледжів у віці 18–25 років анонімно заповнювали щоденник менструального циклу і шкалу-опитувальник для оцінки рівня сприйнятого стресу. 9 з 10 учасниць вказали на проблеми з циклом (дисменорея зустрічалася у 89,7 %, передменструальний синдром — у 46,7 %, нерегулярні менструації — у 27 %, аномальні маткові кровотечі — у 9,3 %, аменорея — у 9,2 %, менорагія — у 3,4 %). Важливо, що 39 % студенток зазначили про високий рівень сприйнятого стресу і в цій групі аменорея зустрічалася в 4 рази частіше порівняно з іншими опитаними ($p < 0,05$).

Студентський вік є ідеальним для настання вагітності, втім за порушень менструального циклу вона не настане. Стрес активує гормональні шляхи в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій осі, що призводить до підвищення рівня кортизолу і кортикотропін-релізінг гормону [3, 4]. Це може викликати пригнічення вироблення статевих гормонів, що призводить до порушення овуляції, ановуляції або аменореї [5, 6].

Функціональна гіпоталамічна аменорея (ФГА) може спричиняти порушення репродуктивної функції, включаючи ановуляцію та безпліддя. Стрес-індукована аменорея спостерігалась у близько 30 % жінок, які відвідали клініку репродукції в США [7]. На тлі ФГА

в жіночому організмі можуть виникати порушення з боку кісткової і серцево-судинної систем, також в цих пацієнток, порівняно зі здоровими жінками, значно зростає рівень тривожності і депресії [8].

Наразі багато наших пацієнток через війну не в змозі приїхати на прийом, тому застосовується онлайн-консультування, — технологія, яка розвинулась під час епідемії COVID-19. Жінка не може здати аналізи, зробити УЗД, але вона може подзвонити лікарю. Індукція кровотечі відміни — один з етапів діагностики пацієнток із вторинною аменореєю. При цьому під час телефонної консультації емпірично призначається Утрожестан®, і якщо аменорея спричинена вагітністю, це не зашкодить пацієнтці (рис. 2).

Утрожестан® ефективно індукує кровотечу відміни у пацієнток із вторинною аменореєю. За даними дослідження Shangold M. et al. [9], оптимальна доза для індукції кровотечі відміни становить 300 мг/добу протягом 10 днів.

Біоідентичний прогестерон (Утрожестан®) відновлює і зберігає нормальний менструальний цикл у 98 % пацієнток (у дослідженні 776 жінок 18–40 років з нерегулярним циклом отримували лікування протягом 3 місяців). Загалом, пероральний мікронізований прогестерон схвалений для лікування пацієнток із вторинною аменореєю в США і Європі. Інше дослідження показало ефективність цього засобу в зниженні рівня тривожності і стресу серед жінок з передменструальним синдромом.

Недостатність лютеїнової фази — в першу чергу гінекологічна проблема, для вирішення якої застосовується Утрожестан®. Спосіб застосування та дози 200–400 мг/добу протягом 10 днів (зазвичай з 17-го по 26-й день циклу). Найчастіше використовується доза 300 мг/доб.

Як уже було сказано, біологічна роль прогестерону — антипроліферація. У випадку ендометрію, це його секреторна трансформація, розвиток капілярів в результаті збільшення васкуляризації та пригнічення проліферації, викликані естрогенами. В молочній залозі прогестерон викликає гіпертрофію, ріст часток, розвиток альвеол та є ключовим медіатором росту стовбурових клітин [10].

Доведено існування ризику розвитку дисгормональних доброякісних захворювань молочної залози в кожній другій жінки з порушеннями, пов'язаними з недостатністю лютеїнової фази [11]. Висока частота поєднання з ними гінекологічних захворювань свідчить про спільність патогенезу і часто розглядається як генералізований гіперпластичний процес в репродуктивній системі, пов'язаний з порушенням продукції та метаболізму стероїдних гормонів.

Ще раз хочу звернути увагу, що в основі усіх патогенетичних механізмів доброякісних і злоякісних захворювань молочної залози лежить вплив лише трьох гормонів. Це гіперестрогенія, гіперпролактинемія і гіпопрогестеронемія. На гіперестрогенію вплинути неможливо, і це основне, у чому ми сперечаємося з мамологами. Вони радять призначати фарестон або тамоксифен здоровій жінці, але ці препарати застосовуються лише при лікуванні раку! Тобто, на гіперестрогенію ми впливати не можемо, на гіперпролактинемію можемо, але це тема іншої доповіді. Проте, ще залишається гіпопрогестеронемія, яку можна лікувати призначенням прогестерону.

Недостатність прогестерону — ключовий фактор розвитку мастодинії. В основі цього патологічного процесу лежать різноманітні гормональні порушення, які проявляються у відносному збільшенні рівня естрогенів при низькому рівні прогестерону. Це призводить до затримки рідини, міжтканинних набряків, набухання клітин, обструкції протоків, що викликає стиснення нервових закінчень і болючі циклічні нагубання молочних залоз.



Для лікування цієї патології існує чудовий препарат — Прожестожель® (рис. 3). Системний вплив відсутній, препарат діє лише на тканину молочної залози.

Багатоцентрове обсерваційне дослідження BREAST 2 (772 пацієнтки з фіброзно-кістозними захворюваннями і збереженою менструальною функцією) підтвердило ефективність застосування прожестожелю в режимі монотерапії. Середня кількість утворень різної ехогенності знизилась в 2,2 рази через 6 місяців лікування. Ще раз нагадаю, що Прожестожель® — це прогестероновий гель для місцевого лікування доброякісних захворювань молочної залози, його не можна застосовувати, як прогестинний компонент комплексної терапії.

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) пов'язана з профілактикою хронічних захворювань, асоційованих з віком. Більшість наукових доказів свідчать, що правильно підібрана МГТ в цілому приносить користь і вкрай рідко спричиняє негативний вплив. МГТ забезпечує профілактичні ефекти до ряду хронічних захворювань, якщо вона розпочата у жінок із симптомами до 60 років або протягом 10 років постменопаузи.

Серцево-судинні захворювання — причина смерті №1 серед жінок Європи. На рак молочної залози припадає лише 3 %, тоді як на серцево-судинні захворювання — 51 % [12].

За даними систематичного огляду [13], не спостерігалось підвищення ризику раку молочної залози при застосуванні МГТ з мікронізованим прогестероном тривалістю до 5 років.

Своєчасне призначення препарату Естрожель® також не підвищує онкоризиків, але чинить профілактичну дію на судини, сповільнює темпи розвитку атеросклерозу.

В нашому протоколі «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» вказано, що вчасне застосування МГТ — це не пізніше 10 років після останньої менструації. МГТ не можна застосовувати вперше після 60 років. Загалом, чим раніше призначити це лікування, тим краще.

Естрожель® — найкращий сучасний метод МГТ:

- зручність і точність дозування завдяки помпи-дозатору;
- новітня технологія пенетрації діючої



Рис. 3. Алгоритм дій лікаря залежно від типу мастодинії



Рис. 4. Режими комбінованої МГТ

- речовини — швидко всмоктується з поверхні шкіри;
- не містить синтетичних енхансерів — не викликає подразнень, не залишає липкості на шкірі;
- легко наносити на плечі чи передпліччя.

Мінімальна ефективна терапевтична доза становить 2 натискання на помпудозатор, але дозу можна збільшити до 3–4 разів, максимально до 8.

Застосування МГТ у жінок, які хворіють на COVID-19, має продовжуватись, за винятком випадків тяжкого перебігу захворювання. Рекомендовано розглянути можливість переведення пацієнток з пероральних естрогенів на трансдермальні.

Режими комбінованої МГТ для жінок з інтактною маткою представлено на рисунку 4:

- жінкам у перименопаузі рекомендується циклічна схема, яка може про-

водитися як з тижневою перервою у прийомі гормонів, так і без неї;

- нині рекомендується послідовний режим (без перерви в прийомі естрогенів), який дозволяє уникнути відновлення клімактеричних та інших симптомів, пов'язаних зі скасуванням естрогенів, таких як циклічна мігрень [14].

Для захисту ендометрію не слід застосовувати трансдермальний гель прогестерону в складі комбінованої МГТ, оскільки він діє локально у тканинах молочної залози і практично не чинить системного ефекту. Таким жінкам слід перорально приймати Утрожестан®.

Ключове повідомлення, яке ми повинні донести до наших пацієнтів та колег, полягає в тому, що настав час усунути негативну стигму, пов'язану із МГТ. Адже менопаузальна гормональна терапія полегшує жажливі клімактеричні симптоми і для більшості жінок є безпечною.





Використані літературні джерела:

1. Jerilynn C. Prior, Women's reproductive system as balanced estradiol and progesterone actions — A revolutionary, paradigm-shifting concept in women's health, Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 32, Part B, 2020, Pages 31-40.

2. Rafique N., Al-Sheikh M. H. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. Saudi Med J. 2018;39(1):67-73.
3. Kwak Y., Kim Y., Baek K. A. (2019) Prevalence of irregular menstruation according to socioeconomic status: A population-based nationwide cross-sectional study. PLOS ONE 14(3): e0214071.
4. Norman R. (2008) Psychological Stress and Functional Amenorrhea. In: Robert-McComb J.J., Norman R., Zumwalt M. (eds) The Active Female. Humana Press.
5. Schumacher M. et al. Progress in Neurobiology 2014;113: 6-39.
6. Meczekalski B. et al. J Endocrinol Invest. 2014;37(11):1049-1056.
7. Berga S. L., Loucks T. L. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. Ann NY AcadSci 2006; 1092: 114-29.
8. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. J Endocrinol Invest. 2014;37(11):1049-1056.
9. Shangold M. et al. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea, Fertility and Sterility, 1991, 56, 1040-1046.
10. Cable J. K., Grider M. H. Physiology, Progesterone. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
11. Samoli E., Ligiou A., Zourna P. Expression of estrogen receptors in non-malignant mammary tissue modifies the association between insulin-like growth factor 1 and breast cancer risk. Ann. Oncol. 2015;26 (4):793-797.
12. Melanie Nichols et al. Eur Heart J 2014;euheartj.ehu299 Published on behalf of the European Society of Cardiology.
13. Stute P., Wildt L. & Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review, Climacteric, 2018: 21:2, 111-122.
14. Mueck A., Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2019; 20180033.

Запитання і відповіді

Запитання: Якби Фріда Кало, що перенесла кілька викиднів і яку Ви згадували у виступі, звернулась до Вас зараз, а Ви не мали б доступу до сучасних методів діагностики, але могли застосовувати сучасні методи лікування, що б Ви їй запропонували: натуральний прогестерон (у яких дозах і на який термін), наклали б профілактичний шов, застосували б внутрішньовенне введення імуноглобуліну, поставили б акушерський песарій, чи все разом?

Світлана Жук: дякую за цікаве запитання. Якби я знала, що Фріда вже перенесла декілька викиднів, я би спершу ретельно обстежила стан її шийки матки. І якби було підтверджено істміко-цервікальну недостатність, то я по-

вністю погоджуюся з необхідністю накладання шва. Проте, окрім серкляжа, відповідно до «золотого стандарту» необхідно призначити прогестерон (Утрожестан) в згаданій дозі — спочатку, до 16 тижня 800 мг/добу, потім, за наявності проблем із шийкою матки, 200 мг при одноплідній вагітності, 400 мг — при багатоплідній, до 34 тижня вагітності.

Щодо песаріїв, то нині хвиля захоплення ними дещо зменшилась через недостатньо доведену ефективність. Наразі застосування песаріїв найбільш ефективне в якості «швидкої допомоги». Наприклад, часто на консультацію з медицини плода приїждять пацієнтки з досить віддалених регіонів України, при цьому їхні лікарі запевняють, що обстежували шийку матки і встановили її нормальну довжину. Але після прибуття цим жінкам необхідно терміново поставити песарій, бо довжина шийки матки < 2 см, а потім вже проводити подальші обстеження й дослідження. І варто пам'ятати, що песарії виконують призначену роль, але мають чимало ускладнень. Я би дуже рекомендувала виважено ставитися до їхнього застосування. Необхідно правильно підібрати розмір песарію, враховувати термін вагітності і ризик виникнення локального некрозу шийки матки, навіть можливості її спонтанного відриву!





Запитання: Наразі українці знаходяться в стані хронічного стресу, який провокує постійне вироблення кортизолу. Ми знаємо, переважно з іноземних практик, що кортизол руйнує гормональні, імунні та інші зв'язки. Чи впливає це на призначення прогестерону? Тобто, чи потрібно враховувати дію хронічного стресу при визначенні дози? І якщо це так, то з яких доз починати: з великих, і далі зменшувати, з середніх, а потім підвищувати / зменшувати, чи з низьких? І чи є якісь нові українські дослідження впливу кортизолу?



Ольга Єфіменко: В своєму відділенні при стрес-індукованій гіперкортизолемії ми призначаємо будь-яку антистресову терапію, використовуючи індивідуальний підхід в кожному конкретному випадку.

Володимир Медведь: Стрес-індукована гіперкортизолемія точно має велике значення в умовах війни. А як її враховувати, призначаючи прогестерон, я точно не можу сказати, адже наукові дослідження відсутні.

Запитання: Під час консультацій іноді приходять пацієнтки з результатами аналізів на прогестерон. Як ви до цього ставитесь, я не знаю, як себе етично поводити в таких випадках. Навіщо вони це роблять?

Володимир Медведь: Звісно, рівень ендогенного прогестерону в крові жінки не є показанням до призначення екзо-

генного прогестерону. А наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів навіть за задовільного рівня прогестерону в крові — це абсолютно переконливе показання до призначення їй екзогенного прогестерону. Таким чином, визначати прогестерон в крові не потрібно у будь-якому разі. За відсутності ознак загрозливого викидня, жодний аналіз для визначення прогестерону не потрібен.

Запитання: Чи варто на фоні хронічного стресу застосовувати антидепресанти, зважаючи на їхній негативний вплив на здоров'я?

Володимир Медведь: На жаль, зараз виникає багато клінічних ситуацій, в тім числі в акушерстві, коли без антиде-

пресантів не обійтися. Безумовно, вони чинять певний негативний вплив на здоров'я пацієнток, але це менше зло, ніж психологічний стан, в якому ті перебувають.

Підготував О. М. Щербань

