

Прогестерон-дефіцитні стани в умовах постійного стресу — контроль наслідків впливу на репродуктивне здоров'я жінки*



Ольга Єфіменко,

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» та відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Ментальне здоров'я — важлива складова життя кожного з нас. Це не лише відсутність тих чи інших розладів, а й концентрація внутрішніх ресурсів для того, аби активно жити, реалізувати свої здібності, навчатися, піклуватися про інших й про себе. Натомість в Україні через війну спостерігається зростання рівня стресу та депресій, ризику психічних захворювань, мають місце психосоціальні проблеми та психологічна нестабільність.

Сучасна українська жінка перебуває у стані хронічного стресу. Вона несе відповідальність за сім'ю, дітей, країну. Відчуває відсутність комфорту, збалансованого харчування, достатнього вживання води, порушення сну. Через постійний стрес має місце неадекватне ставлення до власного здоров'я, а подекуди взагалі відсутній доступ до медичної допомоги. За даними МОЗ України, найбільше від порушень ментального здоров'я страждають жінки. Вони скаржаться на відчуття тривоги/нервування/напруженості, порушення сну, пригнічений настрій, порушення пам'яті, роздратованість/злість.

Хронічний стрес є тригером для розвитку ряду проблем, пов'язаних зі здоров'ям жінок — у 40 % спостерігаються порушення менструального циклу, на фоні стресу розвиваються

мастодинія, має місце випадіння волосся, з'являються висипи на обличчі, розвиваються бактеріальний вагіноз, цистит, молочниця, кровотечі.

У межах ініціативи першої леді Олени Зеленської зі створення Національної програми психічного здоров'я та психологічної підтримки було проведено дослідження «Психічне здоров'я та ставлення українців до психологічної допомоги під час війни». Його результати виявилися невітніми (рис. 1, 2). 71 % опитаних відчували останнім часом стрес або сильну незрвованість, причому більш уразливими до стресу були жінки і молоді люди віком 25–34 років (рис. 1, 2). Згідно офіційних статистичних даних нині в Україні є 8 млн 346 тис соціально-активних жінок віком 25–54 років. Раніше 50 000 з них служили у лавах ЗСУ та перебували на цивільних посадах (найбільший показник серед країн-членів НАТО), а з 2023 року, після запровадження обов'язкового воєнного обліку ця цифра сягає > 1 000 000 жінок. Близько 4 млн українських жінок перебувають за кордоном.

Як вже зазначалося, більш схильні до стресу саме молоді жінки. В період пандемії COVID-19 в Австралії було проведене дослідження «Australian longitudinal Study of Women's Health». В межах цього ви-

пробування у квітні 2020 року біля 30 000 жінок отримали електронного листа із запрошенням до участі в дослідженні. 14 270 запрошених народилися у 1989–1995 рр.; 8 667 — у 1973–1978 рр. і 6 719 — у 1946–1951 рр. З кожної групи було обрано по 100 респондентів. Результати дослідження показали, що найчастіше стресу піддаються жінки віком 25–31 років. При цьому 25 % з них відчують дуже високий або надзвичайно високий рівень стресу.

Доведено, що порушення менструального циклу в молодих жінок репродуктивного віку чітко корелюють з рівнем психологічного стресу. Так, у дослідженні N. Rafique et al. (2018) 738 студенток медичних коледжів віком 18–25 років анонімно заповнювали щоденник менструального циклу і шкалу-опитувальник для оцінки рівня сприйнятого стресу. В результаті 9 з 10 студенток вказали на проблеми з менструальним циклом: дисменорея мала місце у 89,7 % опитаних, передменструальний синдром — у 46,7 %, нерегулярні менструації — у 27 %, аномальні маткові кровотечі — у 9,3 %; аменорея — у 9,2 %, менорагія — у 3,4 % студенток. 39 % молодих жінок вказали на високий рівень сприйнятого стресу, серед них аменорея зустрічалась в 4 рази частіше порівняно з іншими опитаними ($p < 0,05$) [Rafique N. et al., 2018].

* Виступ під час майстер-класу «Збереження репродуктивного здоров'я жінки: менеджмент ризиків та загроз» (м. Київ, листопад 2023 року)





вали, що біоідентичний прогестерон Утрожестан® відновлює і зберігає нормальний менструальний цикл у 98 % пацієнок.

Інше дослідження показало ефективність перорального мікронізованого прогестерону в зниженні рівня тривожності і стресу у жінок з передменструальним синдромом. Антистресова дія прогестерону і алопрегнанолону реалізується шляхом модуляції нейротрансмісії гамма-аміномасляної кислоти рецепторів головного мозку, що неможливо при використанні синтетичних прогестинів.



Часте поєднання проліферативних захворювань матки і молочних залоз обумовлено наявністю ідентичних факторів ризику і рядом спільних етіопатогенетичних характеристик, до яких належать: підвищена проліферативна активність клітин, інтенсивна експресія факторів росту, зниження апоптозу, активація процесу неоангіогенезу.

Прогестерон задіяний у процесах антипроліферації, як в ендометрії, так і в молочних залозах. Завдяки впливу прогестерону відбувається секторальна трансформація ендометрію, ріст і розвиток капілярів в результаті збільшення васкуляризації, а також пригнічення викиданної естрогенами проліферації. В молочних залозах дія прогестерону сприяє гіпертрофії, росту дольок, розвитку альвеол. Прогестерон є ключовим медіатором росту стовбурових клітин молочної залози [Gable J. K. et al., 2020].

Доведено, що кожна друга жінка, що має пов'язані з недостатністю лютеїнової фази порушення, піддається ризику розвитку дифузних захворювань молочної залози [Samoli E. et al., 2015]. Висока частота поєднання гінекологічних захворювань з патологічними процесами в молочної залозі свідчить про спільність патогенезу і часто розглядається як генералізований гіперпластичний процес репродуктивної системи, пов'язаний з порушенням продукції та метаболізму стероїдних гормонів.

Грунтовні дослідження стресу у жінок, проведені під час пандемії COVID-19, продемонстрували ефективність лікування прогестероном. Останній забезпечує диференціювання епітелію і зменшує локальний рівень активних естрогенів за рахунок стимуляції продукції ферментів, які здійснюють конверсію естрадіолу в неактивний естрон-сульфат, а також down-регуляцію естрогенових рецепторів. Ефективність лікування прогестероном більшість авторів пов'язує з активацією апоптозу, зниженням васкуляризації та можливим зниженням рівня інсуліноподібного фактора росту 1.

вншнього середовища [Kwak Y. et al., 2019]. Стрес активує гормональні шляхи в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній осі, що призводить до підвищення рівня кортизолу і кортикотропін-релізінг гормону [Norman R., 2008]. Вивільнення кортикотропін-релізінг гормону і кортизолу може сприяти пригніченню синтезу статевих гормонів, особливо прогестерону, що призводить до порушення овуляції, ановуляції або аменореї [Schumacher M. et al., 2014; Meczekalski B. et al., 2014].

У дослідженні 776 жінок віком 18–40 років з нерегулярним менструальним циклом (< 24 або > 38 днів) здійснювали пероральний прийом Утрожестану® в дозі 200–400 мг на добу 10 днів з 17 по 26 день циклу протягом 3 місяців. Результати продемонстру-

Порушення менструального циклу є результатом гормонального дисбалансу, що виникає на тлі стресу, викликаного впливом факторів з-

Недостатність прогестерону — ключовий фактор розвитку мастодинії. Патологічний ланцюг захворювання включає наступні етапи: затримка рідини → міжтканинний набряк → набухання клітин → обструкція протоків → стиснення нервових закінчень → болючі циклічні нагрубаня молочних залоз. Основою патологічного процесу розвитку мастодинії є різні гормональні порушення, що проявляються у відносному збільшенні естрогенів за низького рівня прогестерону.

Ефективність терапії жінок з фіброзно-кістозною мастопатією вивчали у дослідженні BREAST 2. Це багаточентрове спостережне випробування підтвердило ефективність монотерапії препаратом Прожестожель®. Середня кількість утворень різної ехогенності на тлі фіброзно-кістозної мастопатії знизилася в 2,2 рази через 6 місяців лікування препаратом Прожестожель® в монотерапії. Після лікування Прожестожельем®, зміна стану молочних залоз за результатами мамографії продемонструвала статистично значу-

ще покращення за шкалою BI RADS ($p < 0,001$). Також було відзначено суттєве зниження больового синдрому за шкалою ВАШ: до початку лікування показники інтенсивності болю склали $47,5 \pm 0,8$; через 3 місяці після лікування — $13,5 \pm 0,6$; через 6 місяців — $7,7 \pm 0,8$.

У пацієток із вторинною аменореєю одним з етапів діагностики є індукція кровотечі відміни. Дослідження продемонстрували, що Утрожестан® ефективно індукує кровотечу відміни у пацієток із вторинною аменореєю [Shangold M. et al., 1991]. З метою індукції кровотечі відміни при порушеннях менструального циклу Утрожестан® рекомендують призначати в дозі 300 мг протягом 10 днів. Після досягнення менструалоподібної реакції на 3-7 день циклу варто призначити проведення необхідних аналізів. В подальшому з 17 по 26 день циклу призначають Утрожестан® протягом трьох менструальних циклів. У випадку затримки менструації і діагностики вагітності лікування може бути продовжене (за наявності показань).

Пероральний мікронізований прогестерон схвалений для лікування пацієток із вторинною аменореєю в Європі і США. При станах, пов'язаних з недостатністю лютеїнової фази, Утрожестан® рекомендовано призначати по 200–400 мг на добу протягом 10 днів, зазвичай з 17-го по 26-й день менструального циклу. Найчастіше препарат Утрожестан® використовується в дозі 300 мг на добу.

Отже, в умовах війни стрес та підвищена тривожність супроводжують українських жінок практично щодня. Якщо гострий стрес є цілком природним для нашого організму, то до хронічного багатомісячного стресу еволюція нас не готувала і він вкрай негативно позначається на здоров'ї. Особливо від стресу страждає чутлива й делікатна нейро-ендокринна система жінки, що, зокрема, проявляється рядом порушень менструального циклу. Розуміння механізму їх виникнення і вчасна корекція із застосуванням препаратів з доведеною ефективністю є вкрай важливими для збереження здоров'я жінок.

EEL European Endometriosis League

7-й Європейський конгрес
з ендометріозу

6 – 8 червня 2024
Бухарест, Румунія

www.eec2024.com