

Значення замісної гормональної терапії при ранній менопаузі

Т.О. Степаненко¹, К.В. Чайка¹, М.Н. Шалько¹, О.С. Загородня²

¹Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Замісне призначення естрогенів є доведеним способом корекції розладів, пов'язаних з менопаузою. Дискутабельним є питання щодо оптимального способу введення естрогенів з огляду на зміни серцево-судинної системи та психологічної дезадаптації. **Мета дослідження:** вивчення впливу альтернативних схем екзогенного призначення естрогенів на стан ендотеліальної регуляції та психологічну адаптацію жінок з ранньою менопаузою (РМ).

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 74 пацієнтки, що звернулись до гінеколога з приводу припинення менструальної функції у віці менше 40 років. Пацієнтку було розподілено на три групи: 25 пацієнток Іа групи отримували класичну замісну гормональну терапію у циклічному режимі; 25 пацієнток Ів групи отримували екзогенні препарати у режимі комбінованих оральних контрацептивів; 24 пацієнтки Іс групи отримували екзогенні естрогени у формі трансдермального пластира.

У всіх групах до початку лікування за спеціальною шкалою було визначено рівень реактивної та особистісної тривожності. Для вивчення ендотеліальної регуляції було досліджено активність судинорухового розширення плечової артерії під впливом гіперемії, оцінено базовий діаметр плечової артерії Db, діаметр плечової артерії після декомпресії Dd та приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %, Δ_1 . Усі означені показники було досліджено у пацієнток всіх підгруп через 3,6 та 12 міс від початку вживання екзогенних естрогенів. Для оцінювання статистичних відмінностей між групами застосовано критерій Колмогорова–Смірнова (рівень психологічної адаптації) та критерій Стьюдента (показники ендотеліальної регуляції).

Результати. Серед усіх способів екзогенного призначення естрогенів пероральне вживання у безперервному режимі має найпотужніший позитивний вплив на психологічну адаптацію – через 6 та 12 міс терапії 52% та 76% пацієнток досягнули низького рівня ситуаційної тривожності, а 48% та 72% – особистісної тривожності, в інших групах ці частки були значно меншими (не більше 42%). Вплив на ендотеліальну дисфункцію також був більш виражений у пацієнток Іа групи – у них протягом 6 міс від початку лікування зареєстровано вірогідне зростання приросту діаметра плечової артерії, яке зберігається протягом першого року терапії. Таких змін в ендотеліальній регуляції та навіть тенденції до них не виявлено в групах інших форм введення естрогенів.

Заключення. 1. Застосування різних схем призначення екзогенних естрогенів має різний вплив на психологічну адаптацію та регуляцію функції серцево-судинної системи у пацієнток з ранньою менопаузою. 2. Так, протягом 6 міс лікування 52% пацієнток, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, мали низький рівень ситуаційної тривожності, в той час як пацієнтки, які отримували естрогени у циклічному режимі у формі препарату для гормональної контрацепції, лише у 32% випадків демонстрували низький рівень тривожності, а жінки, які отримували естрогени у формі трансдермального пластиру, – лише у 25%. Через 12 міс розбіжності стали ще більшими – 76, 40% та 41,6% відповідно. 3. Тенденції

до зниження рівня особистісної тривожності, окреслена через 6 міс лікування, у жінок, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії (48% проти 32% та 33,3% у групах гормональних контрацептивів та трансдермального пластира), набула статистичної вірогідності через рік лікування (72, 40% та 45,8% відповідно). 4. У групі, що отримувала естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, протягом 6 міс лікування відзначено покращання функції ендотелію у формі зростання приросту діаметра плечової артерії після декомпресії. Такої тенденції не виявлено в інших групах.

Ключові слова: рання менопауза, ситуаційна тривожність, особистісна тривожність, ендотеліальна регуляція, терапія естрогенами.

Рання менопауза (РМ) є клінічним результатом синдрому раннього виснаження яєчників [5] або передчасної недостатності яєчників [16], тобто припинення реалізації менструальної функції до 40 років. Критеріями для встановлення такого діагнозу є відсутність менструації протягом 4 міс та підвищений рівень ФСГ (понад 40 МО/л).

Уперше явище раннього виснаження яєчників було описано у 30-х роках минулого століття, коли під час лабораторного дослідження, можливості якого лише відкривались у той час, було виявлено, що частина молодих жінок з аменореєю мають високу концентрацію гонадотропних гормонів у сечі [3]. У 1940-х роках було продемонстровано зв'язок між такими гормональними змінами та гістологічною будовою яєчника, типовою для менопаузи [5].

Численними дослідженнями встановлено, що припинення гормонопродукції у яєчниках до 40 років асоційовано з більш тяжкими проявами клімактеричного синдрому [13], вираженою психологічною дезадаптацією, зростанням ризику захворювань серцево-судинної системи.

Естрогени є найбільш дослідженими та контраверсійними гормонами у медичній літературі та серед медичної спільноти. Протягом останніх 70 років застосування екзогенних естрогенів так часто віталось та заперечувалось, що більшість фахівців і сьогодні не мають усталеної думки стосовно їхньої ефективності та безпеки [9]. В історичному аспекті R. Wilson та T. Wilson у 1963 р. були першими, хто з наукових позицій аргументував призначення препаратів естрогенної дії для попередження старіння жінки та збереження її соматичного здоров'я [18]. З того часу понад два десятки широкомасштабних досліджень було присвячено цій проблемі, серед яких – Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) [19], Women's Health Initiative (WHI), Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [6] and Early versus Late Intervention Trial of Estradiol (ELITE) [13], Study of Women Across the Nation (SWAN) [4]. Отримані в них результати було підтверджено в експериментах на тваринах, переважно людиноподібних мавпах. Зокрема, було встановлено, що призначення естрогенів після настання менопаузи не справляє позитивного впливу на прогресування атеросклерозу, у той час як застосування їх у більш молодому віці є ефективним з точки зору прогнозу [11].

Розподіл обстежених пацієнток за рівнем ситуативної та особистісної тривожності до початку лікування, абс. число (%)

Рівень тривожності	Ia група, n=25	Ib група, n=25	Ic група, n=24
<i>Ситуативна тривожність</i>			
Низький	3(12,0)	4 (16,0)	3 (12,5)
Середній	16(64,0)	14 (56,0)	15 (62,5)
Високий	6(24,0)	7(28,0)	6 (25,0)
<i>Особистісна тривожність</i>			
Низький	3(12,0)	4 (16,0)	4 (16,7)
Середній	15(60,0)	15 (60,0)	15 (62,5)
Високий	7 (28,0)	6 (24,0)	5 (20,8)

Ефективність замісної гормональної терапії (ЗГТ) при РМ було доказово продемонстровано у жінок зі штучним припиненням менструальної функції (двобічна оваріоектомія або хіміотерапія), а саме – зменшення частоти приливів з 41% до 20% [9], вірогідне зменшення емоційної мінливості та покращання якості життя [18]. Питання ЗГТ у жінок зі спонтанним раннім припиненням менструальної функції є значно менше вивченим, проте Американською колегією акушерства та гінекології було видано офіційну думку комітету фахівців [8]. Згідно з нею, пацієнткам з раннім припиненням менструальної функції є доцільним призначення терапії естрогенами до настання віку природної менопаузи – 50–51 року. Проте дискусійним лишається питання щодо оптимального шляху призначення естрогенів таким пацієнткам. Серед альтернативних варіантів розглянуто комбінацію естрадіолу валеріату та прогестерону перорально, трансдермальне введення естрогенів з одночасним пероральним вживанням гестагенів або введенням внутрішньоматкового контейнеру, а також вживання комбінованих оральних контрацептивів у звичайному режимі. Основною метою такого лікування є зменшення тяжкості ранніх та середнього часу проявів клімактеричного синдрому [2]. Як віддалені цілі розглядають попередження серцево-судинних захворювань та остеопорозу, підвищену схильність до яких встановлено численними дослідженнями [12].

Отже, попри усталену думку про доцільність терапії естрогенами у жінок з раннім припиненням менструальної функції, відсутні єдині погляди щодо оптимального шляху введення екзогенних гормонів. Отримані нами попередньо результати щодо особливостей психологічної адаптації та розладів ендотеліальної регуляції у жінок з раннім припиненням менструальної функції дають підстави з нової точки зору дослідити ефективність альтернативних схем екзогенного введення естрогенів.

Мета дослідження: вивчення впливу альтернативних схем екзогенного призначення естрогенів на стан ендотеліальної регуляції та психологічну адаптацію жінок з РМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 74 пацієнтки, що звернулись до гінеколога з приводу припинення менструальної функції у віці менше 40 років. До дослідження не було включено пацієнток, настання менопаузи у яких було пов'язане з хірургічним видаленням яєчників, впливом на них хіміотерапії або опромінення з метою лікування онкологічних захворювань, а також жінок, які мали абсолютні протипоказання до призначення ЗГТ.

Пацієнток було розподілено на три групи:

– 25 пацієнток Ia групи отримували класичну замісну гормональну терапію у циклічному режимі – 14 днів по 1 таблетці, що містить еквівалент 2 мг естрадіолу, щодня в один і той самий час та 14 днів по 1 таблетці, що містить еквівалент 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, щодня в один і той самий час.

– 25 пацієнток Ib групи отримували екзогенні препарати у режимі комбінованих оральних контрацептивів – 28 днів вживання було розподілено таким чином: 2 дні – 3 мг естрадіолу валеріату, 5 днів – 2 мг естрадіолу валеріату та 2 мг діено-

гесту, 17 днів – 2 мг естрадіолу валеріату та 3 мг діеногесту, 2 дні – 1 мг естрадіолу валеріату та 2 дні – плацебо.

– 24 пацієнтки Ic групи отримували екзогенні естрогени у формі трансдермального пластира.

У всіх групах до початку лікування за спеціальною шкалою було визначено рівень реактивної та особистісної тривожності. Результати для кожного виду тривожності оцінено у градациях: до 30 балів – низька; 31–45 балів – середня; 46 і більше балів – висока тривожність [1]. Для вивчення ендотеліальної регуляції було досліджено активність судинорухового розширення плечової артерії під впливом гіперемії. Після 15-хвилинного перебування пацієнтки у горизонтальному положенні судинним датчиком вимірювали базовий діаметр плечової артерії (у зоні між ендотелієм і внутрішньою оболонкою судини), а також швидкість кровотоку у ній. Після вимірювання базових показників шляхом накачування пневматичної манжети, накладеній на середню третину плеча, до 200 мм рт.ст. досягали підвищення тиску у плечовій артерії. Манжету знімали через 5 хв, а на 90-й секунді після цього знову вимірювали діаметр плечової артерії і швидкість кровотоку у ній. Третє вимірювання тих самих параметрів проводили після того, як через 15–20 хв пацієнтка вживала 0,5 м нітрогліцерину сублінгвально.

Для оцінювання здатності ендотелію регулювати судинний тонус порівнювали такі параметри:

- базовий діаметр плечової артерії Db
- діаметр плечової артерії після декомпресії Dd
- приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %, Δ_1 .

Усі означені показники було досліджено у пацієнток всіх груп через 3, 6 та 12 міс від початку отримання екзогенних естрогенів. До аналізу не включено результати 10 пацієнток, які з різних причини відмовились від продовження застосування ЗГТ.

Для оцінювання статистичних відмінностей між групами застосовано критерій Колмогорова–Смірнова (рівень психологічної адаптації) та критерій Стьюдента (показники ендотеліальної регуляції).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кожен із запропонованих способів введення екзогенних естрогенів має свої переваги та недоліки. Так, трансдермальний спосіб, безперечно, є найкращим з погляду відсутності проходження препарату через печінковий бар'єр. Вживання пероральних естрогенів, метаболізм яких максимально наближений до природних, має найбільш доведену проєктивну дію на ендотелій. У жінок, у яких менструальна функція завершилась у молодому віці, має важливе значення відновлення циклічності, що найкраще відбувається на тлі вживання оральних контрацептивів.

На час встановлення діагнозу у всіх трьох групах було зафіксовано значну кількість жінок, які у результаті анкетування продемонстрували високий рівень особистісної та реактивної тривожності (табл. 1).

Попри рандомізоване формування груп, розподілення пацієнток за рівнем тривожності у них було однакове. Зокрема

Розподіл пацієнок за рівнем тривожності через 3, 6 та 12 міс від початку лікування, абс. число (%)

Рівень тривожності	Ia група, n=25	Ib група, n=25	Ic група, n=24
<i>Ситуаційна тривожність – через 3 міс</i>			
Низький	7(28,0)	6 (16,0)	5 (12,5)
Середній	14(64,0)	16 (56,0)	16 (62,5)
Високий	4(24,0)	3(28,0)	3 (25,0)
<i>Через 6 міс</i>			
Низький	13 (52,0)*#	8 (32,0)	6 (25,0)
Середній	10 (40,0)	16 (64,0)	17 (70,8)
Високий	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,2)
<i>Через 12 міс</i>			
Низький	19 (76,0)*#	10 (40,0)	10(41,6)
Середній	6 (24,0)	14 (56,0)	13 (54,1)
Високий	-	1 (4,0)	1 (4,2)
<i>Особистісна тривожність – через 3 міс</i>			
Низький	3(12,0)	4 (16,0)	4 (16,7)
Середній	15(60,0)	15 (60,0)	15 (62,5)
Високий	7 (28,0)	6 (24,0)	5 (20,8)
<i>Через 6 міс</i>			
Низький	12 (48,0)	8 (32,0)	8 (33,3)
Середній	13 (52,0)	15 (60,0)	14 (58,3)
Високий	-	2 (8,0)	2 (8,3)
<i>Через 12 міс</i>			
Низький	18 (72,0)*#	10 (40,0)	11 (45,8)
Середній	7 (28,0)	14 (56,0)	13 (54,2)
Високий	-	1(4,0)	-

Примітки * – $\alpha_{\text{емп}} > \alpha_{\text{крит}}$ при порівнянні груп Ia та Ib; # – $\alpha_{\text{емп}} > \alpha_{\text{крит}}$ при порівнянні груп Ia та Ic.

Таблиця 3

Показники ендотеліальної функції в обстежених пацієнок у динаміці лікування

Показник	Ia група, n=25	Ib група, n=25	Ic група, n=24
<i>Через 3 міс</i>			
Db – Базовий діаметр плечової артерії, мм	2,98±0,43	2,78± 0,16	2,95±0,12
Dd – діаметр плечової артерії після декомпресії, мм	3,00±0,42	3,07±0,56	3,04 ±0,62
Приріст діаметра плечової артерії після декомпресії,%, Δ_1	2,98±1,33	3,04±0,28	3,02±0,25
<i>Через 6 міс</i>			
Db – Базовий діаметр плечової артерії, мм	3,04±0,38	2,98±0,65	3,02±0,45
Dd – Діаметр плечової артерії після декомпресії, мм	3,32±0,98 ^μ	3,06±0,36	3,05±0,17
Приріст діаметра плечової артерії після декомпресії,%, Δ_1	7,98±1,11 ^μ	3,11±0,56	4,01±1,0
<i>Через 12 міс</i>			
Db – Базовий діаметр плечової артерії, мм	3,08±0,46	3,0±0,45	3,06±0,47
Dd – діаметр плечової артерії після декомпресії, мм	3,5±1,6 ^μ	3,08±0,57	3,07±0,97
Приріст діаметра плечової артерії після декомпресії,%, Δ_1	8,87±1,9 ^μ	2,96±0,34	2,6±0,21

Примітка: μ – $p < 0,05$ при порівнянні з групами Ib та Ic.

кожна четверта пацієнтка визначила, що рівень тривожності у неї є високим, а абсолютна більшість – що є середнім. Це вкотре підкреслює, що раннє настання менопаузи є потужним травматичним фактором, що погіршує психологічну адаптацію жінок як до зміни умов довкілля, так і до змін, що неминуче відбуватимуться з їхнім організмом.

Застосування екзогенних естрогенів змінило розподіл пацієнок за рівнем тривожності по групах (табл. 2).

Як наведено у табл. 2, у процесі лікування в усіх групах було виявлено зниження кількості пацієнок з високим рівнем як реактивної, так і особистісної тривожності (поодинокі пацієнтки). Проте лише на тлі ЗГТ натуральними естрогенами у безперервному режимі вже через 6 міс від початку ліку-

вання більше половини пацієнок визначали низький рівень тривожності, а через 12 міс – вже близько 80%. У групах альтернативного лікування не відзначено такої швидкої динаміки – протягом року від початку терапії екзогенними естрогенами половина жінок визначала середній рівень тривожності. Отже, з точки зору психологічної адаптації, більш сприятливим для жінок з РМ є призначення естрогенів у формі ЗГТ.

Механічна стимуляція ендотелію, використана для оцінювання його регуляторних можливостей, стимулює викид вазодилаторних факторів, що за нормальних умов приводить до вазодилатації досліджуваної артерії. Під час вивчення основних параметрів цього дослідження встановлено, що у всіх пацієнок з раннім настанням менопаузи розширення діаме-

тра плечової артерії відбувалось повільніше, ніж у здорових жінок. Особливо демонстративним це було при порівнянні приросту діаметра плечової артерії після декомпресії, %, Δ_1 .

У рамках даного дослідження було проаналізовано динаміку показників експериментального вивчення ендотеліальної регуляції залежно від схеми призначення естрогенів (табл. 3).

У всіх пацієнток на початку вживання препарату екзогенного естрогену відзначено приблизно однаковий приріст діаметра плечової артерії після декомпресії. Проте вже через 6 міс від початку лікування Іа група набуває статистично вірогідної відмінності від решти груп – 7,98% проти 3,11% у Іб та 4,01% у Іс групі. Така тенденція зберігається і через 12 міс від початку лікування, відмінності між групами Іб та Іс відсутні і через рік терапії. Такі результати свідчать про більш сприятливий вплив натуральних естрогенів у складі замісної терапії у безперервному режимі на регуляторні властивості ендотелію.

W. Wharton та співавтори у 2013 р. опублікували результати дослідження KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study). Метою дослідження було більш детальне вивчення ролі віку призначення естрогенів із замісною метою на розвиток серцево-судинних захворювань. Саме неврахування цього чинника було визнано як один із вагомих недоліків дослідження WHO (Women's Health Initiative), яке у 2002 р. продемонструвало різке зростання ризику серцево-судинних захворювань на тлі ЗГТ. У дослідженні KEEPS, яке охопило жінок віком 42–51 рік з інтервалом від останньої менструації від 6 до 36 міс, було порівняно вплив пероральних та трансдермальних естрогенів і плацебо на серцево-судинну систему, а саме – на швидкість прогресування кальцифікації коронарних артерій. Було встановлено, що прогресування цього показника відбувається у 10,5% з пероральною формою вживання естрогенів, у 12,8% – з трансдермальною формою та у 14,3% – з плацебо. У жінок, що отримували пероральні

естрогени, відзначено сприятливі зміни у ліпідному профілі, зокрема – підвищення вмісту ліпопротеїну високої щільності та зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності. Натомість для трансдермальних естрогенів було продемонстровано більш сприятливий їхній вплив на глікемічний профіль, а саме – зниження рівня глюкози та підвищення чутливості до інсуліну [17].

ВИСНОВКИ

1. Застосування різних схем призначення екзогенних естрогенів має різний вплив на психологічну адаптацію та регуляцію функції серцево-судинної системи у пацієнток з ранньою менопаузою.

2. Так, протягом 6 міс лікування 52% пацієнток, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, мали низький рівень ситуаційної тривожності, у той час як пацієнтки, які отримували естрогени у циклічному режимі у формі препарату для гормональної контрацепції, лише у 32% випадків демонстрували низький рівень тривожності, а жінки, які отримували екзогени у формі трансдермального пластира, – лише у 25%. Через 12 міс розбіжності стали ще більшими – 76, 40% та 41,6% відповідно.

3. Тенденція до зниження рівня особистісної тривожності, окреслена через 6 міс лікування, у жінок, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії (48% проти 32 та 33,3% у групах гормональних контрацептивів та трансдермального пластиру), набула статистичної вірогідності через рік лікування (72, 40% та 45,8% відповідно).

4. У підгрупі, що отримувала естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, протягом 6 міс лікування відзначено покращання функції ендотелію у формі зростання приросту діаметра плечової артерії після декомпресії. Такої тенденції не виявлено в інших групах.

Значение заместительной терапии при ранней менопаузе

Т.А. Степаненко, К.В. Чайка, М.Н. Шалько, А.С. Загородняя

Заместительное назначение эстрогенов является доказанным способом коррекции расстройств, связанных с менопаузой. Дискуссионным является вопрос относительно оптимального способа введения эстрогенов, учитывая изменения сердечно-сосудистой системы и психологическую дезадаптацию.

Цель исследования: изучение влияния альтернативных схем экзогенного назначения эстрогенов на состояние эндотелиальной регуляции и психологическую адаптацию женщин с ранней менопаузой (РМ).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 74 пациентки, которые обратились к гинекологу по поводу прекращения менструальной функции в возрасте менее 40 лет. Пациентки были разделены на три группы: 25 пациенток Іа группы получали классическую заместительную гормональную терапию в циклическом режиме; 25 пациенток Іб группы получали экзогенные препараты в режиме комбинированных оральных контрацептивов; 24 пациентки Іс группы получали экзогенные эстрогены в виде трансдермального пластира.

Во всех группах до начала лечения по специальной шкале был определен уровень реактивной и личностной тревожности. Для изучения эндотелиальной регуляции были исследованы активность сосудодвигательного расширения плечевой артерии под влиянием гиперемии, оценен базовый диаметр плечевой артерии Db, диаметр плечевой артерии после декомпресии Dd и прирост диаметра плечевой артерии после декомпресии, %, Δ_1 . Все указанные показатели были исследованы у пациенток всех подгрупп через 3,6 и 12 мес от начала приема экзогенных эстрогенов. Для оценки статистических различий между группами применен критерий Колмогорова–Смирнова (уровень психологической адаптации) и критерий Стьюдента (показатели эндотелиальной регуляции).

Результаты. Среди всех способов экзогенного назначения эстрогенов их пероральный прием в непрерывном режиме имеет наибо-

лее сильное положительное влияние на психологическую адаптацию – через 6 и 12 мес терапии 52% и 76% пациенток достигли низкого уровня ситуационной тревожности, а 48% и 72% – личностной тревожности, в других группах эти показатели были значительно меньше (не более 42%). Влияние на эндотелиальную дисфункцию также было более выраженным у пациенток Іа группы – у них в течение 6 мес от начала лечения зарегистрировано достоверное возрастание прироста диаметра плечевой артерии, которое сохраняется в течение первого года терапии. Таких изменений в эндотелиальной регуляции и даже тенденции к ним не обнаружено в группах других форм ввода эстрогенов.

Заключение. 1. Применение различных схем назначения экзогенных эстрогенов имеет различное влияние на психологическую адаптацию и регуляцию функции сердечно-сосудистой системы у пациенток с ранней менопаузой. 2. Так, в течение 6 мес лечения 52% пациенток, принимавших эстрогены в режиме непрерывной заместительной гормональной терапии, имели низкий уровень ситуационной тревожности, в то время как пациентки, принимавшие эстрогены в циклическом режиме в виде препарата для гормональной контрацепции, только в 32% случаев демонстрировали низкий уровень тревожности, а женщины, которые принимали экзогены в форме трансдермального пластира, – лишь в 25%. Через 12 мес расхождения стали еще больше – 76, 40% и 41,6% соответственно. 3. Тенденция к снижению уровня личностной тревожности, очерченная через 6 мес лечения, у женщин, получавших эстрогены в режиме непрерывной заместительной гормональной терапии (48% против 32 и 33,3% в группах гормональных контрацептивов и трансдермального пластира), приобрела статистическую достоверность через год лечения (72, 40% и 45,8% соответственно). 4. В группе, получавшей эстрогены в режиме непрерывной заместительной гормональной терапии, в течение 6 мес лечения отмечено улучшение функции эндотелия в форме увеличения прироста диаметра плечевой артерии после декомпресии. Такой тенденции не выявлено в других группах.

Ключевые слова: ранняя менопауза, ситуационная тревожность, личностная тревожность, эндотелиальная регуляция, терапия эстрогенами.

The role of hormonal replacement therapy by early menopause

T.O. Stepanenko, K.V. Chayka, M.N. Shalko, O.S. Zahorodnya

Substitution of estrogen is a proven way of correcting disorders that are associated with menopause. The question of the optimal method for the administration of estrogens, given changes in the cardiovascular system and psychological maladaptation, is controversial.

The objective: to study the effect of alternative schemes of exogenous estrogen administration on the state of endothelial regulation and psychological adaptation of women with RM.

Material and methods. Under observation, there were 74 patients who asked the gynecologist about the termination of menstrual function at the age of less than 40 years. Patients were divided into 3 subgroups – 25 patients of subgroup Ia received classic cyclic hormone replacement therapy, 25 subgroup Ib patients received exogenous drugs in combination oral contraceptives, 24 patients of the subgroup Ic received exogenous estrogens as transdermal patches.

In all groups, the level of reactive and personality anxiety was determined prior to the start of treatment on a special scale. For the study of endothelial regulation, the activity of vascular motor expansion of the shoulder artery under the influence of hyperemia was investigated, the base diameter of the shoulder artery Db was estimated, the shoulder artery diameter after decompression Dd and the increase in the diameter of the shoulder artery after decompression, Δ , All of these indicators were studied in patients of all subgroups in 3, 6 and 12 months after initiating the administration of exogenous estrogens. The Kolmogorov-Smirnov criterion (level of psychological adaptation) and Student's criterion (indicators of endothelial regulation) were used to assess the statistical differences between the groups.

Results. Among all methods of exogenous use of estrogen, oral administration of them in a continuous mode has the most powerful positive

effect on psychological adaptation – after 6 and 12 months of therapy, 52% and 76% of patients achieved a low level of situational anxiety, while 48% and 72% personal anxiety, in other subgroups, these proportions were significantly smaller (not more than 42%). The effect on endothelial dysfunction was also more pronounced in patients of the Ia subgroup – they reported a significant increase in the growth of the diameter of the brachial artery during the first year of therapy during the 6 months after starting treatment. Such changes in endothelial regulation are not the same or even the tendency towards them in the groups of other forms of administration of estrogens.

Conclusions. 1. The application of different schemes of exogenous estrogen assignment has a different effect on the psychological adaptation and regulation of cardiovascular function in patients with early menopause. 2. Thus, during 6 months of treatment, 52% of patients taking estrogens in continuous hormone replacement therapy had a low level of situational anxiety, while patients taking hormonal contraceptive cyclical estrogens in only 32 % showed a low level of anxiety, and women who took exogens in the form of a transdermal patch – a lice of 25%. After 12 months, the disagreements became even higher – 76, 40, and 41.6% respectively. 3. The tendency to reduce the level of personal anxiety, outlined after 6 months of treatment, in women who received estrogens in continuous hormone therapy (48% vs. 32 and 33.3% in hormonal contraceptives and transdermal patches), became statistically probable due to year of treatment (72, 40 and 45.8% respectively). 4. In the subgroup receiving estrogens in the mode of continuous substitution hormone therapy, improvement of endothelial function in the form of increase in the growth of the diameter of the brachial artery after decompression was noted during 6 months of treatment, this trend was not found in other subgroups

Key words: early menopause, situational, personality anxiety, endothelial regulation, estrogen therapy.

Сведения об авторах

- Степаненко Татьяна Александровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16
- Чайка Кирилл Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 16
- Шалько Мирослава Назаровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 16
- Загородняя Александра Сергеевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стрілецька І.І. Особистісна тривожність як складний полідетермінований психічний процес / І.І. Стрілецька // Інсайт: [зб. наук. праць студентів, аспірантів та молодих вчених / ред. кол. І.В. Шапошникова, О.Є. Блинова та ін.]. – Херсон : ПП Вишемирський В.С., 2016. – Вип. 13. – С. 299–301.
2. Absolom . Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life /K. Absolom, C. Eiser, L. Turner, W. Ledger et al.//Hum Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 2506–2512.
3. Albright F. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature// F. Albright, P. Smith, R. Fraser// Am J Med Sci. – 1942. – N 204 (5). – P. 625–48.
4. Avis N. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition /N. Avis, S. Crawford, G. Greendale et al.// JAMA Intern Med – 2015. – N 175. – P. 531–539.
5. Fenton A. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management /A. Fenton// J Midlife Health. – 2015. – V. 6.1.4. – P. 147–153.
6. Harman S. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial /S. Harman, D. Black, F. Naftolin et al. // Ann Intern Med. – 2014. – N 161. – P. 249–260.
7. Hodis H. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol/ N. Hodis, W. Mack, V. Henderson et al.// N Engl J Med. – 2016. – V. 374. – P. 1221–1231.
8. Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 698. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. -2017. – Vol.129. – e134–41.
9. Keaney JF Postmenopausal hormone therapy and atherosclerosis: time is of the essence /J. Keaney, C. Solomon // N Eng J Med. – 2016. – N 374. – P. 1279–1280.
10. Madalinska J. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy/ J. Madalinska, M.van Beurden, E. Bleiker, H. Valdimarsdottir, J. Hollenstein, L.//J. Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 3576–3582.
11. Mikkola T. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function /T. Mikkola, T. Clarkson // Cardiovascular Research. – 2002. – V. 53, 1.3. – P. 605–619. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00466-7
12. Moolman A. Unravelling the cardioprotective mechanism of action of estrogens /A. Moolman, A. Johannes //Cardiovascular Research. – 2006. – N 69. – P. 777–780.
13. Panay N. Management of premature ovarian failure /N. Panay, E. Kalu. //Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2009. – N 23 (1). – P. 129–40. doi: 10.1016.
14. Piccioni P. Hormonal replacement therapy after stem cell transplantation/ P. Piccioni, P. Scirpa, I. D'Emilio, F. Sora et al. //Maturitas. – 2004. – Vol. 49. – P. 327–333.
15. Podfigurna-Stopa A. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects / A. Podfigurna-Stopa, A. Czyzyk, M. Grymowicz, R. Smolarczyk, K. Katulski, K. Czajkowski, B. Meczekalski //J Endocrinol Invest. – 2016. – N 39 (9). – P. 983–90. doi: 10.1007/s40618-016-0467.
16. Wharton W. Rationable and design of the Kronos Early Estrogen Study (KEEPS) and the KEEPS cognitive and affective sub study (KEEPS cog)/ W. Wharton, C. Gleason, V. Mill, S. Ashana// Brain Res. – N 1514. – P. 12–17.
17. Wilson R The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave /R. Wilson, T. Wilson// J Am Geriatric Soc. – 1963. – N 11. – P. 347–362.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized control trial. JAMA 2002; 288:321–333.

Статья поступила в редакцию 22.02.2019