

diagnosed in 56 patients. Chronic heart failure (CHF) II function class (FC) according to NYHA classification was found in 53 patients, III FC – in 17 patients. According to the EHRA classification I FC was established in 5 patients with AF, II FC – in 53 patients, III FC – in 12 patients. At examination, diabetes mellitus was found in 9 (13.3%) patients. The renal and / or hepatic dysfunction is found in 6 (8.6%). An acute impairment of cerebral circulation in anamnesis was observed in 5 (7.2%) patients, of which 1 patient has this violation for the second time. It was found that patients with AF with non-valvular origin and atrial appendages thrombosis had an average of 3.6 points on CHA2DS2-VASc scale and 25.7% of them were referred to the high-risk group on the HAS-BLED scale. Patients with non-valvular AF necessarily need to be carried out through esophageal echocardiography with visualization of the atrium appendages in 4 weeks after receiving dabigatran in order to detect thrombosis.

**Conclusion.** The use of dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily is effective and safe in the prevention of TEC in patients with non-valvular origin AF, atrial appendage thrombosis and high risk of hemorrhagic complications.

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, dabigatran.

Рецензент – проф. Катеринчук І. П.  
Стаття надійшла 21.01.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-199-202

УДК 618.17-008.8-008.64-039.11:577.17

<sup>1</sup>Чайка К. В., <sup>1</sup>Шалько М. Н., <sup>1</sup>Степаненко Т. О., <sup>2</sup>Загородня О. С.

### ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З РАННЬОЮ МЕНОПАУЗОЮ

<sup>1</sup>Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

gyner2007@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика «Визначення ролі коморбідних станів в процесі формування безплідного шлюбу для оптимізації заходів по збереженню репродуктивного, соматичного здоров'я жінок та їх потомства» (№ державної реєстрації 0117U002470).

**Вступ.** Ранньою менопаузою є припинення менструальної функції до 40 років. Практичне значення цього поняття полягає у невизначеності факторів ризику, тобто не прогнозованості патології, та ураження жінок найбільш активного соціального віку. Серед можливих етіологічних чинників розглядають шкідливі звички (насамперед – паління), оперативні втручання на яєчниках лапароскопічним доступом [1], переважно за рахунок термічного впливу на гормонопродукуючу тканину, спадкова схильність тощо. Раннє виснаження функції яєчників не просто раннім припиненням менструації, якщо розглядати його з позицій теорії еустрогенемії, може потенціювати дію інших чинників ризику ураження органів та систем організму, серцево-судинної зокрема, що спонукає до пошуку нових прогностичних критеріїв цього захворювання та розробки способу їх корекції [2]. Традиційно час настання менопаузи прогнозують за родинними особливостями перебігу клімактеричного періоду. Тим не менш, пацієнтки з раннім виснаженням яєчників мають широкий спектр факторів соматичного та репродуктивного здоров'я, професійного впливу та способу життя, значення яких дискутується, часом застосовується з спекулятивною метою.

Вперше явище раннього виснаження яєчників було описано в 30-х роках минулого століття, коли було при лабораторному дослідженні, можливості якого лише відкривались в той час, було виявлено, що частина молодих жінок з аменореею мають високу концентрацію гонадотропних гормонів в сечі

[3]. В 1940-х роках було показано зв'язок між такими гормональними змінами та гістологічною будовою яєчника, типовою для менопаузи [4].

Гормональні зміни в організмі жінки, в цілому, є подібними до змін, типових для менопаузи. До них належать зростання концентрації фолікул стимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зменшення вмісту естрогенів, антимюллерового гормону (АМГ) та інгібіну В [5]. Особливого значення при цьому надають саме АМГ, розглядаючи його як найперший та найбільш чутливий маркер наближення завершення репродуктивної функції, в той час як ФСГ може мати значні коливання ще протягом тривалого часу [6]. Незважаючи на очевидну актуальність проблеми, в літературі відсутні дані щодо особливостей коливання вмісту репродуктивних гормонів та гормоноподібних субстанцій-регуляторів при ранньому припиненні функції яєчників.

**Мета дослідження:** вивчити особливості гормонального гомеостазу у пацієнток з ранньою менопаузою.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 214 жінок, які звернулись по медичну допомогу до гінеколога жіночих консультацій м. Києва. 74 пацієнтки мали скарги на припинення менструацій у віці до 40 років (I, основна група), 70 жінок в менопаузі, що настала у віці після 45 років (II група, порівняння) та 70 жінок віком 38-42 роки з неповною менструальною функцією (III, контрольна група). У всіх жінок було набрано венозну кров для визначення концентрації гормонів – ФСГ, естрадіолу, естрону, антимюллерового гормону (АМГ) та інгібіну В. Матеріал для дослідження – 5 мл венозної крові – у пацієнток I та II груп набирали зразу після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні, у пацієнток III групи, що мали збережену репродуктивну функцію – на 3-5 день менструального циклу. В отриманій шляхом центрифугування сироватці методом імуноферментного аналізу визначали концентрацію перелічених вище гормонів. Для проведення статистичного ана-

лізу було порівняно середню концентрацію гормону по групах (застосовано критерій Стьюдента). Для усунення похибки, пов'язаною з значним коливанням показника у різних пацієнток групи, їх розподілено за концентрацією гормону та за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова проаналізовано кількісні відмінності між групами. Для визначення зв'язку між концентраціями інгібіну В та ФСГ застосовано метод рангової кореляції. Значення показника кореляції Спірмана більше 0,63 свідчить про значний зв'язок між явищами, що вивчаються.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Припинення менструальної функції закономірно супроводжується зменшенням концентрації статевих гормонів. Середня концентрація естарідолу (E2) в сироватці жінок I групи складала  $17,6 \pm 7,6$  пг/мл, II групи –  $18,6 \pm 6,9$  пг/мл, тобто за середнім значенням вмісту естрадіолу групи ранньої та своєчасної менопаузи були подібними. Жінки контрольної груп, що мали збережену репродуктивну функцію, мали середню концентрацію E2  $87,6 \pm 7,6$  пг/мл, відмінність від груп менопаузи є статистично вірогідною. Проте розподіл жінок в групах за цим показником мав відмінності (табл. 1).

**Таблиця 1.**  
**Розподіл пацієнток за концентрацією E2 в сироватці**

Концентрація E2, пг/мл	I група (n=74)*#	II група (n=70)#	III група (n=70)
<15	30 (40,5)	10 (14,2)	10 (14,2)
15-25	34 (46,0)	33 (47,1)	11 (15,7)
25-30	8 (10,8)	20 (28,5)	11 (15,7)
>30	2 (2,7)	7 (10,0)	38 (54,3)

**Примітка:** \*  $\lambda_{\text{емп}} > \lambda_{\text{кр}}$  при порівнянні з II групою; #  $\lambda_{\text{емп}} > \lambda_{\text{кр}}$  при порівнянні з III групою.

Попри приблизно однакові середні значення концентрації E2 в обох групах жінок в менопаузі, серед пацієнток I групи понад 90% мали вміст цього гормону менше 20 пг/мл. В той же час, пацієнтки з більш пізнім завершенням репродуктивної функції в третині випадків мали концентрацію гормону понад 25 пг/мл. Пояснити це можна більшою часткою пацієнток з надлишковою масою тіла саме в II групі [1], тобто екстрагонадним синтезом естрогенів у них. Тривалість менопаузи у жінок, включених до дослідження, не перевищувала 18 місяців (ретроспективний час після останньої менструації), тобто можна зробити висновок, що у жінок з раннім припиненням менструальної функції більш швидко виснажується і функція яєчників з синтезу естрогенів.

Для більш детального вивчення цього припущення було проаналізовано концентрацію естрону (E1) в усіх групах. Середні значення показника також мало відрізнялись у пацієнток I та II груп ( $13,4 \pm 7,9$  пг/мл та  $15,7 \pm 7,6$  пг/мл відповідно), що було значно менше показника III групи ( $56,8 \pm 10,9$  пг/мл). Не вдаючись до детального опису розподілу пацієнток за концентрацією E1, ми вдалися до аналізу співвідношення E2/E1 (табл. 2).

Таким чином, на цьому етапі у пацієнток з ранньою менопаузою виявлено істотну особливість гормонального фону, що відрізняє їх жінок з більш пізнім завершенням менструальної функції, а саме – вирівнювання концентрації E2 та E1 вже за 12-18

**Таблиця 2.**

**Розподіл пацієнток за співвідношенням E1/E2**

Співвідношення E1/E2	I група (n=74)*	II група (n=70)#	III група (n=70)
<1	13 (17,6)	6 (8,6)	9 (12,6)
1-2	35 (47,3)	10 (14,3)	21 (30,0)
2-3	16 (21,6)	18 (25,7)	31 (44,3)
3-4	6 (8,1)	16 (22,9)	4 (5,7)
>4	4 (5,4)	20 (28,6)	5 (7,1)

**Примітка:** \*  $\lambda_{\text{емп}} > \lambda_{\text{кр}}$  при порівнянні з II групою; #  $\lambda_{\text{емп}} > \lambda_{\text{кр}}$  при порівнянні з III групою.

місяців від останньої менструації. За збереженої репродуктивної функції (група III), майже 70% жінок властиве співвідношення цих естрогенів від 1:2 до 1:3, що пояснюється екстрагонадною ароматизацією, яка лежить в основі утворення E2, меншою гормональною активністю останнього. Проте з настанням перименопаузального періоду співвідношення E1/E2 перевищує 4, що пояснюється більш тривалим збереженням утворення E1 після виснаження синтезу E2. Саме таке співвідношення, або близьке до нього, мають пацієнтки II групи, адже всі вони номенклатурно перебувають в перименопаузі. Натомість жінки I групи вже на етапі включення до дослідження мають низьку концентрацію як E2, так і E1. Це може бути результатом більш швидкого повного виснаження тканини яєчників, так і вже згаданими дефіцитом екстрагонадного естрогенуутворення. Тим не менш, жінки з раннім припиненням менструальної функції більш швидко входять у стан глибокого естрогенного дефіциту, що вимагає корекції.

Відкриття молекулярної структури АМГ та розуміння його впливу репродуктивну систему поглибили знання про гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову регуляцію. АМГ представляє собою глікопротеїн, що синтезується фолікулом на ранній стадії його розвитку, виступає регулятором гонадотропін-незалежного фолікулогенезу. Зокрема, він регулює кількість фолікулів, що перейдуть з стадії примордіального до первинного. Показано, що концентрація АМГ в сироватці чітко корелює з кількістю фолікулів в яєчниках [7]. Відповідно різке зниження концентрації чинника, виявлене у жінок I та II груп є закономірним (в I групі –  $0,73 \pm 0,23$  нг/мл, в II –  $0,82 \pm 0,43$  нг/мл), в групі жінок із збереженою менструальною функцією –  $3,08 \pm 2,36$  нг/мл). Аналіз розподілу пацієнток за цим показником не виявив істотних відмінностей. АМГ є надзвичайно чутливим маркером прогнозування РМ, але в рамках даного дослідження, яке охопило жінок з вже реалізованим завершенням менструальної функції, вивчення цього показника не має диференційного значення.

Ще одним маркером здатності синтезу естрогенів в організмі є інгібін В. Загалом родина інгібінів представляє собою димерні молекули, місцем утворення яких є клітини гранульози яєчників у жінок та клітини Сертолі сім'яних канальців у чоловіків. З двох субодиниць  $\alpha$  є спільною для всіх молекул родини,  $\beta$ - специфічною для А та В – інгібіну. Більша функціональна активність властива В-молекулі. Провідна роль інгібіну В полягає в пригніченні синтезу ФСГ. Водночас чинник стимулює ЛГ-залежну секрецію андрогенів тека-клітинами яєчників, тобто його можна вважати фактором, що перемикає провідний шлях синтезу

естрогенів з гонадного на екстрагональний. Зниження концентрації інгібіну менше 15 пг\мл є свідченням пригнічення стероїдогенезу не лише на рівні домінантного фолікула, але і примордіальних [8].

В обох групах жінок з менопаузою нами було виявлено зниження концентрації показника, в групі I – до  $2,6 \pm 1,1$  пг\мл, в групі II –  $1,9 \pm 1,5$  пг\мл, тобто вірогідних відмінностей не було. В III групі (жінок з збереженою репродуктивною функцією) середня концентрація інгібіну B виявилась  $53,0 \pm 17,1$  пг\мл, що є вірогідно вищим, ніж в I та II групах. У жодної пацієнтки I та II групи не було виявлено концентрації інгібіну B вище 15 пг\мл.

Визначення низької концентрації інгібіну B, так само як і АМГ, дозволяють переконливо свідчити, що жінки I групи, попри молодий вік, причиною припинення менструальної функції мали саме раннє виснаження яєчників, а не синдром резистентних яєчників [9].

Оскільки головною функцією інгібіну B є пригнічення утворення ФСГ, крім концентрації гонадотропного гормону в сироватці було проаналізовано кореляцію між цими двома чинниками. Оскільки критерієм включення пацієнтки до I групи, крім періоду, що минув з часу останньої менструації 12 місяців та більше, було враховано концентрацію ФСГ більше 40 пг\мл, ця група мала високе середнє значення цього показника –  $81,4 \pm 27,4$  МО\мл, так само, як і в II групі –  $97,7 \pm 25,5$  МО\мл. Жінки III групи на 3-5 день менструального циклу мали середню концентрацію ФСГ  $5,87 \pm 23$  МО\мл. Проти попри однаправлені зміни в концентрації ФСГ та інгібіну в II групі коефіцієнт рангової кореляції склав 0,45, тобто концентрація ФСГ не змінюється залежно від вмісту інгібіну B. В I групі цей коефіцієнт склав 0,71, що свідчить про значний зв'язок між явищами, що підтверджує припущення про можливу провідну роль недостатнього синтезу інгібіну B в патогенезі передчасного виснаження яєчників. Саме виснаження примордіальних фолікулів може лежати в основі початку захворювання, а концентрацію інгібіну B можна використовувати в якості його прогностичного фактора [10].

Описано мутацію гена, що кодує  $\alpha$ -частину інгібіну, яка полягає в заміщенні аденіну на гуанін в

положенні 796. Неповноцінна структура інгібіну не дає можливостей повної реалізації його активності, що проявляється раннім виснаженням яєчників. A. Chand et al. (2010) [11] провели мета-аналіз всіх робіт, присвячених ролі вказаної мутації в розвитку РМ у людини. Попри логічне патогенетичне значення недостатньої активності інгібіну в розвитку раннього виснаження яєчників переконливих доказів цього виявлено не було. Відносний ризик раннього припинення менструальної функції у жінок-носіїв мутації склав 0,4-0,8 залежно від популяції, тобто не був вагомим.

### Висновки

1. Попри типовість реакції жіночого організму на припинення менструальної функції, жінки з ранньою менопаузою мають ряд відмінностей від жінок з своєчасним завершенням репродуктивної функції. Зокрема, це абсолютне переважання жінок з критично низькою концентрацією естрадіолу (менше 20 пг\мл – понад 90%), в той час як третина жінок з своєчасною менопаузою мала концентрацію естрадіолу 25 пг\мл та більше.

2. Пацієнтки з своєчасною менопаузою мають підвищене співвідношення естрон/естрадіол, в той час, як жінкам з ранньою менопаузою властиве вирівнювання співвідношення цих естрогенів вже протягом 18 місяців від останньої менструації, що можна пояснити більш швидким повним виснаженням фолікулярного апарату яєчника.

3. В групі жінок з припиненням менструальної функції в 45-50 років на тлі зниженої середньої концентрації інгібіну B та підвищеної – ФСГ не виявлено кореляції між цими факторами. Натомість у пацієнток з ранньою менопаузою відстежень значну кореляцію між цими гормонами, що дозволяє говорити про патогенетичне значення інгібіну B в ланцюгу змін, притаманних ранньому виснаженню яєчників.

4. Жінки з ранньою менопаузою більш швидко входять у стан глибокого естрогенного дефіциту, що вимагає корекції.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні особливостей впливу естрогенного дефіциту при ранній менопаузі на екстрагональні органи та обґрунтуванні схем замісної гормональної терапії.

### Література

1. Chaika KV, Zahorodnia OS, Shalko MN, Stepanenko TO. Osoblyvosti spadkovoho, somatychnoho ta reproduktyvnoho anamnezu u zhinkov z rannioiu menopauzoiu. Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. 2018;2:160-4. [in Ukrainian].
2. Turner R, Kerber I. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24:1086-97.
3. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. *Research*. 2017;6(F1000 Faculty Rev):20-69. DOI org/10.12688/f1000research.11948.1
4. Albright F, Smith P, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci*. 1942;204(5):625-48.
5. Su I, Freeman E. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol*. 2009;61(6):483-9.
6. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2017 Jun;16(2):51-6.
7. Méduri N, Guibourdenche M, Fiori O, Touraine M. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Human Reproduction*. 2007;22(1):117-23. DOI org/10.1093/humrep/del346
8. Sharief M, Alharoon D, Mohammed H. Inhibin B as a Marker for Detection of Ovarian Activity in Premature Ovarian Failure. *J Women's Health Care*. 2018;7:434-8. DOI 10.4172/2167-0420.100
9. Ventskivska IB, Zahorodnia OS, Ventskivskiy KO. Syndrom rezystentnykh yaiechnykyv: prohnozuvannya, diahnozyka, dyferentsiina diahnozyka ta likuvannya. *Klynycheskaia endokrynolohyia*. 2011;1:67-9. [in Ukrainian].
10. Fenton A. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and management. *J Midlife Health*. 2015;6(4):147-53. DOI 10.4103/0976-7800.172292
11. Chand A, Harrison C, Shelling A. Inhibin and premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):39-50. DOI 10.1093/humupd/dmp031

### ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З РАННЬОЮ МЕНОПАУЗОЮ

Чайка К. В., Шалько М. Н., Степаненко Т. О., Загородня О. С.

**Резюме.** В статті наведено результати вивчення концентрації основних жіночих репродуктивних гормонів у жінок з різним віком припинення менструальної функції. Показано, що жінки менопаузі, що настала до 40 років, в абсолютній більшості мають критично низькі концентрації естрадіолу в сироватці. Це відрізняє їх від групи жінок з настанням менопаузи після 45 років, третина з яких мала концентрацію естрадіолу на нижній межі референтних значень. Крім того, у жінок з ранньою менопаузою вже протягом 18 місяців від останньої менструації відбувається вирівнювання співвідношення естрон\естрадіол, що свідчить про більш глибоке виснаження фолікулярного апарату. Попри однотипні зміни концентрації ФСГ та інгібіну В у жінок в менопаузі, лише в групі пацієнок з раннім виснаженням яєчників виявлено кореляційний зв'язок між цими параметрами, що доводить відмінності в походженні менопаузи до 40 років та після 45 років. Отримані дані доводять, що жінки, менструальна функція яких завершилась до 40 років, перебувають в більш глибокому естрогенному дефіциті.

**Ключові слова:** рання менопауза, ФСГ, естрадіол, естрон, інгібін В, антимюллерів гормон.

### ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ

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

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения концентрации основных женских репродуктивных гормонов у женщин с различным возрастом прекращения менструальной функции. Показано, что женщины менопаузе, наступившей до 40 лет, в абсолютном большинстве имеют критически низкие концентрации эстрадиола в сыворотке. Это отличает их от группы женщин с наступлением менопаузы после 45 лет, треть из которых имела концентрацию эстрадиола на нижней границе референтных значений. Кроме того, у женщин с ранней менопаузой уже в течение 18 месяцев с момента последней менструации происходит выравнивание соотношения эстрон\эстрадиол, что свидетельствует о более глубоком истощении фолликулярного аппарата. Несмотря на однотипные изменения концентрации ФСГ и ингибина В у женщин в менопаузе, только в группе пациенток с ранним истощением яичников обнаружена корреляционная связь между этими параметрами, что доказывает различия в происхождении менопаузы до 40 лет и после 45 лет. Полученные данные показывают, что женщины, менструальная функция которых завершилась до 40 лет, находятся в более глубоком эстрогенном дефиците.

**Ключевые слова:** ранняя менопауза, ФСГ, эстрадиол, эстрон, ингибин В, антимюллеров гормон.

### FEATURES OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH EARLY MENOPAUSE

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

**Abstract.** Preterm menopause is not a very popular condition, but the consequences of it are significant not only for reproductive health, but also for somatic and psychological wellbeing. The article presents the results of the study of the concentration of the main female reproductive hormones in women with different age of termination of menstrual function. The goal of the study was to investigate the peculiarities of hormonal homeostasis by preterm ovarian insufficiency. Hormonal status of 74 women with menopause, that happened before 40 years old, was compared with these of 70 women with menopause after 45 years and 70 women with saved menstrual function. In the vast majority of menopause women of up to 40 years have critically low serum estradiol concentrations. This distinguishes them from a group of men with menopause after 45 years, one third of which had a concentration of estradiol at the lower limit of the reference values. In addition, in women with early menopause, for 18 months after the last menstruation, the alignment of the ratio of estrone/estradiol is evident, indicating a deeper depletion of the follicular apparatus. It means, that women with preterm menopause are considered to stay in deeper estrogen deficit. The low concentration of antimullerian hormone proves the origin of early amenorrhea, not associated with ovarian resistance syndrome. Despite the same changes in the concentration of FSH and inhibin B in menopausal women, only a group of patients with early ovarian exhaustion revealed a correlation between these parameters, which proves the differences in the origin of menopause until 40 years and after 45 years. It confirms the popular idea about dominating role of inhibine insufficiency in preterm menopause. The obtained data prove that women whose menstrual function has ended up to 40 years, are in a deeper estrogen deficiency.

**Key words:** early menopause, FSH, estradiol, estrone, inhibin B, antimullerian hormone.

*Рецензент – проф. Громова А. М.*

*Стаття надійшла 13.12.2018 року*