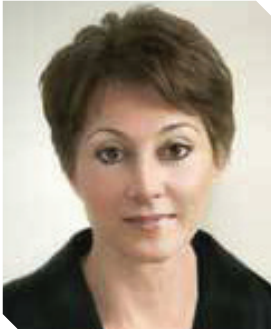


# РАННЕ ПРИПИНЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ І НАСЛІДКИ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

*Про жінку завжди знайдеться сказати що-небудь нове,  
поки хоч одна з них залишиться на земній кулі.*

*Станіслав де Буффле*



### **I. Б. ВЕНЦІВСЬКА**

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-7685-5289

### **О. С. ЗАГОРОДНЯ**

д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-0424-8380

### **Т. Т. НАРИТНИК**

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-0568-2760

### **Контакти:**

Венцівська Ірина Борисівна  
Перинатальний центр м. Києва  
03150, Україна, Київ  
Предславинська, 9  
тел.: +38 (044) 522 87 48  
Email: gyner2007@gmail.com

### **ВСТУП**

Однією з численних загадок жінки є час згасання її репродуктивної функції, який через свою поступовість та невідворотність вже давно отримав порівняння з сходами – саме так з грецької мови перекладається слово «клімактерій». Закономірним етапом цього процесу є менопауза – остання в житті жінки менструація.

Менопаузі передують поступове згасання менструальної функції (МФ) внаслідок припинення дозрівання фолікула в яєчнику [1]. Ця поступовість полягає у появі розладів менструального циклу, що супроводжується порушеннями сну, пригніченням настрою, припливами жару.

Попри відомі дані про динаміку гормональних зрушень, механізми, що спричиняють зміни безпосередньо в яєчниках, є недоведеними [2]. Середній вік припинення МФ у світі коливається залежно від рівня економічного розвитку держави в межах 49–52 роки [3]. Оскільки дослідники відмічають зростання тривалості життя як жінок, так і чоловіків, ця тенденція може призвести до того, що незабаром третина жіночого життя припадатиме на період після припинення МФ [4]. Наразі в цьому періоді знаходиться кожна десята жінка на планеті. У частини з них менопауза настала до 40 років, що є клінічним наслідком синдрому раннього виснаження яєчників [3] або їхньої передчасної недостатності [5].

Щодо термінології, яка описує цей стан, згоди досі немає: в літературі можна знайти поняття первинної недостатності яєчників, передчасного виснаження яєчників, гіпергонадотропного гіпогонадізму, передчасної менопаузи. За С. Welt et al. (2008), найкращим формулюванням є «передчасна яєчничова недостатність», адже в ньому закладено зміни гормонального гомеостазу як після хірургічної, так і при спонтанній менопаузі. Це поняття також включає притаманну будь-якій недостатності непередбачуваність змін, що відбуваються в регуляції безперервного функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Поняття «передчасний» більше свідчить про вік настання цих змін, ніж про їх патогенетичне

походження [6]. Ця патологія неоднорідна – не в усіх жінок з раннім припиненням МФ можна констатувати зменшення кількості фолікулів, у частини з них в основі процесу лежить аутоімунне ураження фолікулів на стадії предомінантних або мутація гену структури рецептора фолікулолітичного гормону (ФСГ) [7].

### **ПРИЧИНИ РАНЬОГО ПРИПИНЕННЯ МФ**

Досліджувати ранню менопаузу почали з відкриттям можливостей лабораторної діагностики, в 30-х роках ХХ сторіччя. Саме тоді було показано, що в жінок, які мали аменорею до 40 років, часто відзначається висока концентрація гонадотропних гормонів у сечі [3]. Трохи пізніше, вивчивши морфологію яєчника в цих жінок, учені виявили в таких випадках атрофію фолікулів.

1969 роком датовано опис «Savage syndrome», названий за першими літерами імен трьох пацієнок із раннім припиненням МФ [8]. Пізніше, при більш детальному вивченні патогенезу цього синдрому, було показано, що в його основі лежить резистентність до дії гонадотропних гормонів – їх висока концентрація поєднана з низьким вмістом гормонів яєчників та численними примордіальними фолікулами в тканині яєчника [9]. Аномальна будова ФСГ та високі значення маркерів оваріального резерву – інгібіну В та антимюллерового гормону є тими ознаками, що дозволяють відрізнити синдром резистентних яєчників від ранньої менопаузи, обґрунтовуючи патогенетичну неоднорідність припинення МФ до 40 років [10].

За літературними даними, припинення МФ до 45 років спостерігають у 5% жінок, до 40 років – в одній з сотні жінок, від 30 до 40 років – в одній з тисячі, до 30 років – в одній з десяти тисяч [11]. Близько 5% всіх жінок відмічають припинення менструацій у віці до 45 років [12]. Останніми десятиріччями спостерігають тенденцію до збільшення частоти раннього припинення МФ, що пов'язують із різними чинниками – поширенням хіміотерапії, іншого ятрогенного впливу на оваріальний резерв, а також відкладанням пологів на пізніший вік.

Особливу увагу в часі припинення МФ варто приділити питанню прийому комбінованих оральних контрацептивів, які традиційно вважають чинником, що впливає на пізніше настання менопаузи [13]. Такі дані були отримані в численних епідеміологічних дослідженнях, що стосувались різного віку жінок та наявності супутньої екстрагенітальної патології. Збереження овуляторного резерву в цих дослідженнях пояснюють тривалим та стійким пригніченням утворення ФСГ та відсутністю росту астрального фолікула. Проте 2001 року з'явилась альтернативна точка зору: E. de Vries et al. [14] оприлюднили результати популяційного спостереження за участю понад 12 тисяч мешканок Нідерландів, яке показало відсутність впливу застосування комбінованих гормональних препаратів на вік припинення МФ. Такі відмінності в епідеміологічних даних, на думку дослідників, можуть пояснюватися суттєвим зменшенням дози естрогенів в оральних гормональних контрацептивах, якого було досягнуто виробниками протягом останніх десятиліть. Натомість у літературі вже з'являються повідомлення про можливе підвищення ризику раннього виснаження яєчників на фоні використання згаданих препаратів з контрацептивною або лікувальною метою [13].

З патофізіологічної точки зору тривала підвищена концентрація ФСГ призводить до прискореної втрати пулу примордіальних фолікулів [15]. На морфологічному рівні запропоновано виділяти два різних типи передчасного виснаження яєчників. Аfolікулярний тип, який передбачає повну відсутність фолікулів у гонаді, пов'язаний із генетичними синдромами – хромосомними абераціями, дискінезією гонад; тобто відсутність фолікулів є наслідком незакладання або недостатнього закладання їх в ембріональному періоді розвитку [16]. Альтернативний варіант – фолікулярний – передбачає закладання нормальних фолікулів та порушення їх відповіді на стимулювання ФСГ. Цей варіант може бути наслідком хронічного оофориту та власне синдрому резистентних яєчників; він має два шляхи розвитку – прогресування в аfolікулярну форму або відновлення МФ. Прогностичні критерії варіанту розвитку подій поки що, на жаль, відсутні.

Відкриття та розшифровка генетичного коду людини неминуче призвели до спроб генетичного обґрунтування розвитку патологічних станів. Одним із таких монофакторних підходів було припущення про зв'язок раннього припинення МФ та мутації гену G769A, що визначає структуру  $\alpha$ -частинки інгібіну. Інгібіни – група молекул-димерів, що продукуються клітинами яєчників у жінок та клітинами Сертолі сім'яних канальців у чоловіків. Димерна молекула містить дві субодиниці, з яких субодиниця  $\alpha$  є спільною для всіх типів інгібіну, а  $\beta$  – специфічною. Найбільш досконало вивченими молекулами родини є інгібіни А та В, останній є активнішим. Його головна роль полягає в пригніченні виділення ФСГ гіпофізом. Крім того, показано, що інгібін В посилює синтез андрогенів у тека-клітинах яєчника. Якщо концентрація інгібіну В у сироватці є меншою за 15 мг/мл, це можна вважати ознакою пригнічення утворення статевих гормонів навіть у примордіальних фолікулах, не кажучи вже про відсутність домінантного фолікула [17]. Мутація згаданого гену призводить до синтезу неповноцінної мо-

лекули інгібіну В. На тваринних моделях показано, що гомозиготи за цією мутацією мають менший ризик розвитку злоякісних новоутворень гонад, а гетерозиготи схильні до більш раннього припинення функції статевих залоз. Всупереч такій патогенетично обґрунтованій закономірності мета-аналіз популяційних досліджень, присвячених можливому зв'язку згаданої мутації та раннього виснаження яєчників, проведений A. Chand et al. 2010 року, не виявив вірогідної залежності – відносний ризик склав 0,4–0,8 [18].

Загалом науковці стверджують, що генетична схильність, реалізована одним чи комбінацією чинників, відіграє роль у розвитку третини всіх випадків раннього припинення МФ. Ще одним можливим чинником є делеція проксимального фрагменту короткого плеча X-хромосоми, на відміну від делеції її довгого плеча, що клінічно проявляється первинною аменореєю. Одним із аргументів прихильників такої теорії є особливості становлення та згасання МФ у пацієнток із синдромом Шерешевського-Тернера. В разі повної відсутності X-хромосоми вони мають аменорею, а при мозаїчній формі, яку реєструють у 3–5% випадків, – встановлену МФ, але згасання її відбувається до 40 років [19].

Іншим чинником, який потенційно може призводити до раннього припинення МФ, є синдром «крихкої» X-хромосоми, в основі якого лежить часте повторення серед її нуклеотидних послідовностей комбінації CGG. Нормальний генотип передбачає їх кількість не більше 55, 55–199 повторів означено як стан премутації, понад 200 повторів – як власне мутацію. 23% жінок із вказаним синдромом відзначають настання менопаузи до 40 років, в цілому середній вік припинення МФ у них на 5 років менший від загальнопопуляційного [20].

У короткому плечі X-хромосоми локалізовано ген кісткового морфометричного протеїну, що належить до групи чинників росту. Вважають, що він відповідає за ріст та дозрівання фолікулів, а його недостатня продукція є причиною передчасного виснаження яєчників [21].

Крім генетичних чинників, у розвитку ранньої менопаузи вбачають роль аутоімунних процесів. Раннє виснаження яєчників розглядають як один із численних проявів аутоімунної полігландулярної недостатності, що може набути загрозливої для життя форми. Доказом такої позиції є висока поширеність супутнього цукрового діабету інсулінозалежного типу (20–25%) та синдрому Аддісона (10%) серед жінок із ранньою менопаузою, розвиток у кожній четвертій з них гіпофункції щитоподібної залози аутоімунного походження [22].

Хіміотерапія є визнаним чинником, що порушує нормальне функціонування гонад. У жінок, які отримували успішну хіміотерапію з приводу онкологічних захворювань, ризик ранньої менопаузи в 13 разів більший, ніж у їхніх матерів та сестер. Ризик раннього виснаження яєчників підвищується, якщо додатково наявна генетична схильність, коли вихідний рівень гормонів характеризується персистенцією високих значень ФСГ за супутньої променевої терапії. Безумовне значення має і тип хіміопрепарату – більш агресивними для фолікулярного апарату є препарати алкалізуючого типу, доза та тривалість дії. Припускають, що механізм фолікулярного виснаження на фоні хіміотерапії має в основі індукцію апоптозу в зрілих фолікулах, що підтверджу-

ється результатами морфологічного вивчення яєчників – кількість фолікулів зменшена, тканина заміщена фіброзом, наявні судинні ураження [23].

Оперативні втручання на матці без залучення яєчників також чинять вплив на раннє виснаження їх функції. Так, у популяційному дослідженні, проведеному в Новій Зеландії, показано, що в 257 пацієнток, які перенесли гістеректомію без додатків, середній вік настання менопаузи зменшився на 3,7 року порівняно з однолітками, які мали інтактну матку. Дослідження не виключило впливу на цей показник і вихідної концентрації гонадотропних гормонів, індексу маси тіла та паління, проте навіть із урахуванням цього оперативне втручання на матці чи, точніше, на її зв'язковому апараті, впливає на функцію яєчників. С. Atebekoglu et al. (2012) показали зниження концентрації маркерів овуляторного резерву в жінок після гістеректомії без оофоректомії [24].

Паління доведено збільшує ризик раннього припинення МФ: жінки, які мають цю шкідливу звичку, відзначають вік настання менопаузи на  $1,76 \pm 0,46$  року менший, ніж ті, що не палять, при цьому відсутня залежність від індексу маси тіла, кількості викурених цигарок за добу та віку початку паління. F. Saraç et al. (2010) в аспекті вивчення ролі шкідливих звичок і соціального статусу в патогенезі ранньої менопаузи дослідили анамнез 500 жінок із припиненням МФ до 40 років та 2700 жінок – після 45 років. Як з'ясувалося, збільшення відносного ризику раннього припинення МФ спостерігалось не лише на фоні паління – у 1,8 разу, але й на фоні розлучення – у 1,79 разу, на це також впливав статус найманого працівника, підвищуючи відносний ризик в 1,94 разу [25].

Інфекційну природу ураження яєчників при ранній менопаузі в першу чергу пов'язують із вірусом кору, особливо якщо інфекцію було перенесено в дорослому віці. Іншими збудниками, що можуть вражати тканину яєчників, є мікоплазма туберкульозу та вірус вітряної віспи. Новими, але недоведеними, є дані про зростання ризику ранньої менопаузи в жінок, які приймають препарати антиретровірусної групи для лікування ВІЛ [26]. Підсумовуючи роль інфекційних збудників, необхідно згадати про повідомлення, що пов'язують ризик раннього припинення МФ з вакцинацією проти вірусу папіломи людини. Більш детальне вивчення проблеми дозволяє припустити, що вакцина в таких випадках виступає тригером розвитку аутоімунної реакції [27].

На метаболічному рівні також виявлено особливості, що підвищують ризик раннього припинення МФ. Так, незалежно від індексу маси тіла, в жінок із менопаузою до 40 років виявлено вірогідне зниження концентрації лептину. Проте С. Benetti-Pinto et al., які 2010 року оприлюднили ці дані, не мають впевненості в тому, чи є зниження вмісту цього потужного учасника регуляції обміну речовин результатом виснаження гормональної регуляції, або безпосереднім його фактором [28].

А. Fenton (2015) опублікувала результати когортного дослідження, проведеного в кількох центрах Нової Зеландії, яке вивчало провідну причину раннього припинення МФ. За її даними, 19% таких пацієнток мають чітко окреслену генетичну причину, 19% – аутоімунну, 37% – ятрогенну. В кожній четвертій пацієнтки з припиненням менструацій до 40 років причину цього так і не було встановлено.

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ РАНЬОМУ НАСТАННІ МЕНОПАУЗИ

За нормальних умов клімактеричний період являє собою фізіологічний процес поступового зменшення активності яєчників до повного її припинення. І навіть якщо він настає своєчасно (за сучасними критеріями – у 49–54 роки), близько 70% жінок не встигають пристосуватись до швидкості втрати яєчниками гормональної активності. Відтак, в основі клімактеричного синдрому (КС), який може мати різний ступінь тяжкості та впливу на працездатність жінки, лежать дезадаптаційні прояви. При неприродно ранньому припиненні функціонування яєчників така дезадаптація виражена значно більше. Це пов'язано з тим, що біологічна роль жіночих статевих гормонів не обмежується впливом на репродуктивні органи. Їхня дія поширюється на велику кількість інших тканин, які необхідні для нормального функціонування організму поза репродуктивним періодом. Це, зокрема, центральна нервова система, ендотелій, шкіра, слизові оболонки. Давно вивчено роль естрогену як потужного регулятора кісткової тканини, що підтримує баланс між остеобластами та остеокластами.

Скарги жінок із раннім припиненням МФ є типовими для КС – припливи жару, емоційні розлади, порушення сексуальної функції, в подальшому – різні прояви урогенітальної та ендотеліальної дисфункції [29].

Припливи жару є настільки типовими для КС, що цей симптом можна вважати патогномонічним. На них скаржаться від 40 до 100% жінок у пременопаузі [30]. Незважаючи на те, що цей симптом значно порушує якість життя жінок, а також на проведенні тривалі численні дослідження його патогенезу, узгодженої думки щодо його походження не існує, так само невідомі і фактори ризику його розвитку і ступеню тяжкості. Серед доведених фактів – збільшення частоти та тяжкості припливів на фоні паління і зменшення активності симптомів на фоні помірною вживання алкоголю [31].

Типовими є і зміни гормональної регуляції, що їх спостерігають у жінок із раннім припиненням МФ – зростання вмісту в сироватці крові ФСГ та лютеїнізуючого гормону, зменшення концентрації естрогенів, антимюллерового гормону та інгібіну В [32]. Найбільшого діагностичного значення при цьому надають антимюллеровому гормону, вважаючи його найчутливішим маркером, оскільки значні та тривалі коливання ФСГ не дозволяють спиратись на нього [33].

Найперші розлади адаптації в жінок із раннім припиненням МФ – психологічні. Власне напруження очікування або виключення діагнозу ранньої менопаузи, що завершує період самосприйняття жінки молодою, поглиблює гормональні розлади. Існує точка зору, що найбільш несприятливим у жінок із раннім припиненням МФ є саме прогноз психологічних розладів і соціальної дезадаптації. Серед психологічних розладів найбільш поширена депресія, ризик розвитку якої мало залежить від вихідної депресивної схильності, але напряму корелює з тривалістю активного репродуктивного періоду, тобто часу від першої до останньої менструації [34]. Вважають, що ризик розвитку депресії визначає саме тривалість циклічного впливу естрогенів, проте ще існує залежність від етнічного походження, вира-

женості вазомоторних симптомів, паління і надлишкової маси тіла. З цих позицій раннє припинення МФ є незалежним чинником ризику депресії в постменопаузі.

Припинення МФ є патогенетичним чинником розвитку атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань. Цій проблемі присвячено проспективне мультиетнічне мультидисциплінарне дослідження SWAN (Study of Women's Health Across the Nation). Дослідження було розпочато 1994 року в різних штатах США, наразі спостереження триває, до нього ввійшло понад 16 тисяч жінок. Серед проміжних результатів згаданого дослідження – вагоме збільшення поширеності захворюваності серцево-судинної системи після менопаузи та залежне від естрогенів пригнічення фібринолізу. Так само доведено зростання ризиків серцево-судинних захворювань у жінок, що зазнали двобічної оваріоектомії [21]. S. Faubion et al. (2015) вперше продемонстрували зростання ризику розвитку і смертності від ускладнень атеросклерозу в жінок із припиненням МФ до 45 років [35]. З меншим ступенем доказовості показано збільшення ризику інсульту в жінок у разі припинення МФ до 40 років [36].

Раннє припинення МФ чинить негативний вплив на ліпідний профіль, що є одним із патогенетичних чинників атеросклерозу та інших захворювань. При порівнянні таких пацієнток із жінками, в яких менопауза настала після 50 років, спостерігають підвищення вмісту ліпопротеїдів дуже низької щільності та загального холестерину, при цьому концентрація ліпопротеїдів негативно корелює з концентрацією естрадіолу [37].

Одним із найбільш показових проявів дефіциту естрогенів є остеопороз. Ризик переломів трубчатих кісток є особливо високим, коли менопауза настає раніше 40 років [38]; при гістологічному дослідженні кісткової тканини зміни, пов'язані з дефіцитом естрогенів, є більш вираженими [39].

Ще одним проявом КС є урогенітальні симптоми – сухість, свербіж і подразнення слизової оболонки [40].

M. Gibson-Helm et al. (2012) оприлюднили результати аналізу залежності симптомів ранньої менопаузи від механізму її настання: розлади сну було відмічено у 44% жінок зі спонтанним припиненням функції яєчників проти 69% пацієнток із хірургічною менопаузою, для депресії співвідношення склало 20 та 59%, припливів жару – 28 та 59%, сексуальної дисфункції – 52 та 54% відповідно [41].

Загалом для того, щоб пояснити механізм змін, які відбуваються в організмі на фоні поступового зменшення активності яєчників, сформульовано дві теорії. Перша з них має назву «часової», її сформулювали J. Clarkson et al. (2007) [42], ґрунтуючись на результатах експериментів на тваринах. Згідно з цією теорією, для розвитку менопаузальних симптомів необхідний певний період відносного або абсолютно дефіциту естрогенів. Зокрема, у мавп атеросклеротичне ураження судин відбувається через 2 роки після кастрації [43]. «Часова» теорія отримала підтвердження в широкомасштабному дослідженні WISE (Womens Ischemia Syndrome Evaluation), яким було продемонстровано, що жінки в пременопаузі з клінічними та інструментальними проявами атеросклерозу мають нижчу концентрацію естрогенів у сироватці, ніж їх однолітки без проявів ураження судин [44].

В рамках «часової» теорії R. Turner et al. (2017) [45] було сформульовано концепцію еуестрогенемії – клінічної ситуації, за якої кількість естрогенів у сироватці повністю відповідає кількості естрогенових рецепторів. Враховуючи те, що згасання синтезу естрогенів супроводжується зменшенням експресії рецепторів до нього, стан невідповідності кількості рецепторів вмісту гормону не настає різко. Але ситуація передчасного припинення МФ супроводжується скорішим формуванням невідповідності вмісту гормонів кількості рецепторів, тому клінічні прояви КС розвиваються швидше і є більш вираженими.

Альтернативна теорія «критичного вікна» базується також на експериментальних даних дослідів на мишах, що зазнали двобічної оваріоектомії [46]. Серед іншого, було показано, що в самок без захисної дії естрогенів оклюзія сонної артерії призводила до масивнішого некрозу нервової тканини, ніж у тварин зі збереженими яєчниками. Проективну дію естрогенів пов'язують із цитокінами прозапальної дії. «Критичне вікно» в цьому аспекті розуміють як мінімальний проміжок часу, необхідний для надмірної активації протизапальної ланки імунного гомеостазу.

## ВИСНОВОК

Таким чином, наведений огляд літератури свідчить про те, що патогенез симптомів раннього припинення МФ відрізняє їх від типових проявів КС, що вимагає особливого підходу до діагностики та менеджменту даного стану з метою збереження якості життя таких жінок.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Spinelli, M.G. "Depression and hormone therapy." *Clin Obstet Gynecol* 47.2 (2004): 428–36.
- Freeman, E.W. "Depression in the menopause transition: risks in the changing hormone milieu as observed in the general population." *Women's Midlife Health* 1 (2015): 56–59. DOI 10.1186/s40695-015-0002-y
- Fenton, A. "Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management." *Journal of Mid-life Health* 6(4) (2015): 147–53.
- Park, Y.K., Cha, N.H., Sok, S.R. "Relationships between menopausal syndrome and sleeping of middle-aged women." *Journal of Physical Therapy Science* 27.8 (2015): 2537–40.
- Podfigurna-Stopa, A., Czyzyk, A., Grymowicz, M., et al. "Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects." *Endocrinol Invest* 39.9 (2016): 983–90. DOI: 10.1007/s40618-016-0467-z
- Welt, C.K. "Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure." *Clin Endocrinol (Oxf.)* 68 (2008): 499–509.
- Maclaran, K., Panay, N. "Current Concepts in Premature Ovarian Insufficiency." *Womens Health* 11.2 (2015): 169–82.
- Jones, G.S., de Moraes-Ruehsen, M. "A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus." *Am J Obstet Gynecol* 104 (1969): 597–600.
- Kim, M.H. "Gonadotropin-resistant ovaries' syndrome in association with secondary amenorrhea." *Am J Obstet Gynecol* 120 (1974): 257–63.
- Венцівська, І.Б. Синдром резистентних яєчників: прогнозування, діагностика, диференційна діагностика / І.Б. Венцівська, О.С. Загородня, К.О. Венцівський // *Клінічна ендокринологія*. – 2011. – №1. – С. 67–69.
- Ventskivska, I.B., Zagorodnya, O.S., Ventskiykyi, K.O. "Resistant ovarian syndrome: prognosis, diagnostics, differential diagnosis." *Clinical endocrinology* 1 (2011): 67–9.
- Sinha, P., Kuruba, N. "Premature ovarian failure." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 27 (2007): 16–19.
- Sharief, M., Alharoon, D.S., Mohammed, H.T. "Inhibin B as a Marker for Detection of Ovarian Activity in Premature Ovarian Failure." *J Women's Health Care* 7 (2018): 434. DOI:10.4172/2167-0420.100
- Чайка, К.В. Особливості спадкового, соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок з ранньою менопаузою / К.В. Чайка, О.С. Загородня, М.Н. Шалько, Т.О. Степаненко // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2018. – Вип. 2. – С. 160–164.
- Chaika, K.V., Zagorodnya, O.S., Shalko, M.N., Stepanenko, T.O. "Features of hereditary, somatic and reproductive anamnesis in women with early menopause." *Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. Issue 2* (2018): 160–4.
- de Vries, E., den Tonkelaar, I., van Noord, P.A.H., et al. "Oral contraceptive use in relation to age at menopause in the DOM cohort." *Human Reproduction* 16.8 (2001): 1657–62.
- Richardson, S., Senikas, V., Nelson, J. "Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion." *J Clin Endocrinol Metab* 65 (1987): 1231–7.
- Jankowska, K. "Premature ovarian failure." *Menopause Rev* 16.2 (2017): 51–6. DOI: https://doi.org/10.5114/pm.2017.68592

17. 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* 7 (2018): 434. DOI: 10.4172/2167-0420.100
18. Chand, A., Harrison, C., Shelling, A. "Inhibin and premature ovarian failure." *Hum Reprod Update* 16.1 (2010): 39–50. DOI: 10.1093/humupd/dmp031.
19. Luisi, S., Orlandini, C., Regini, C., et al. "Premature ovarian insufficiency: From pathogenesis to clinical management." *J Endocrinol Invest* 38 (2015): 597–603.
20. Pastore, L.M., Johnson, J. "The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: A review." *Front Genet* 5 (2014): 195.
21. Archer, D. "Premature menopause increases cardiovascular risk." *Climacteric* 12 Suppl 1 (2009): 26–31.
22. Luborsky, J., Meyer, P., Sowers, F., et al. "Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition." *Human Reproduction* 17.1 (2003): 199–206. DOI: 10.1093/humrep/deg005
23. Hudson, M.M. "Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer." *Obstet Gynecol* 116 (2010): 1171–83.
24. Atabekoglu, C., Taskin, S., Kahraman, K., et al. "The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Müllerian hormone levels: A pilot study." *Climacteric* 15 (2012): 393-7.
25. Saraç, F., Öztekin, K., Çelebi, G. "Early menopause association with employment, smoking, divorced marital status and low lipid levels." *Menopause* 22 (2010): 273–8.
26. Ohl, J., Partisani, M., Demangeat, C., et al. "Alterations of ovarian reserve tests in Human immunodeficiency virus (HIV)-infected women." *Gynecol Obstet Fertil* 38 (2010): 313–7.
27. Colafrancesco, S., Perricone, C., Tomljenovic, L., et al. "Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants." *Am J Reprod Immunol* 70 (2013): 309–16.
28. Benetti-Pinto, C., Castro, N., da Rocha, O., Mendes, H. "Leptin and adiponectin blood levels in women with premature ovarian failure and age- and weight-matched women with normal menstrual cycles." *Menopause* 17.1 (2010): 174–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181b00dad
29. Kalantaridou, S., Vanderhoof, V., Calis, K., et al. "Sexual function in young women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency." *Fertil Steril* 90.5 (2008): 1805–11.
30. Gallicchio, L., Miller, S.R., Viscanathan, K., et al. "Cigarette smoking, estrogen levels, and hot flashes in midlife women." *Maturitas* 53 (2005): 133–43.
31. Schilling, C., Gallicchio, L., Miller, S., et al. "Current alcohol use, hormone levels, and hot flashes in midlife women." *Fertil Steril* 87.6 (2007): 1483–6.
32. Su, I., Freeman, E. "Hormone changes associated with the menopausal transition." *Minerva Ginecol* 61.6 (2009): 483–9.
33. Torrealday, S., Kodaman, P., Pal, L. "Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management." *F1000Research* 6 (2017): 2069. DOI: 10.12688/f1000research.11948.1
34. Marsh, W., Bromberger, J., Crawford, C., Leung, K. "Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause." *Menopause* 24.12 (2017): 1351–9.
35. Faubion, S.S., Kuhle, C.L., Shuster, L.T., Rocca, W.A. "Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management." *Climacteric* 18 (2015): 483–91.
36. Wellons, M., Ouyang, P., Schreiner, P.J., et al. "Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: The multi-ethnic study of atherosclerosis." *Menopause* 19 (2012): 1081–7.
37. Gulhan, I., Bozkaya, G., Uyar, I., et al. "Serum lipid levels in women with premature ovarian failure." *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 19.11 (2012): 1231–4.
38. Vesco, K.K., Marshall, L.M., Nelson, H.D., et al. "Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women." *Menopause* 19 (2012): 510–6.
39. Blume, S.W., Curtis, J.R. "Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population." *Osteoporosis International* 22.6 (2011): 1835–44. DOI: 10.1007/s00198-010-1419-7
40. Podfigurna-Stopa, A., Czyzyk, A., Grymowicz, M., et al. "Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects." *J Endocrinol Invest* 39.9 (2016): 983–90. DOI: 10.1007/s40618-016-0467-z
41. Gibson-Helm, M., Teede, H., Vincent, A. "Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause." *Climacteric* 17.6 (2014): 666–73. DOI: 10.3109/13697137.2014.913284
42. Clarkson, T. "NAMS endowed lecture: estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression." *Menopause* 14 (2007): 373–84.
43. Clarkson, T., Kaplan, J., Shively, C., Klein, K. "Benefits of exogenous oestrogen in inhibiting stress-related coronary artery atherosclerosis." *Br J Obstet Gynaecol* 103 Suppl 13 (1996): 73–8.
44. Bairey Merz, C.N., Johnson, B.D., Sharaf, B.L., 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* 41 (2003): 413–9.
45. Mikkola, T., Clarkson, B. "Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function." *Cardiovascular Research* 53.3 (2002): 605–19. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00466-7
46. Suzuki, S., Brown, C.M., Dela Cruz, C.D., et al. "Timing of estrogen therapy after ovariectomy dictates the efficacy of its neuroprotective and anti-inflammatory actions." *Proc Natl Acad Sci USA* 104 (2007): 6013–8.

#### РАННЕ ПРИПИНЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ І НАСЛІДКИ

**І.Б. Венціківська**, д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
**О.С. Загородня**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
**Т.Т. Наритник**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Однією з проблем сучасної ендокринної гінекології є збільшення кількості жінок, що живуть в пері-та постменопаузальному періоді, тому вивчення патогенезу проявів клімактеричного синдрому викликає значний інтерес науковців. Окремими питанням є проблема раннього припинення менструальної функції, в основі якого може лежати як спонтанна, так і хірургічно спричинена зупинка роботи яєчників. В статті наведено сучасні та доказові дані стосовно патогенетичних чинників раннього виснаження яєчників, серед яких – генетичні, інфекційні, соціальні чинники, шкідливі звички. Особливу увагу приділено можливим ятрогенним факторам передчасного припинення менструальної функції, як-от прийом оральних комбінованих контрацептивів та хіміотерапія з приводу онкологічних захворювань. Саме погляди на прийом оральних контрацептивів зазнали докорінних змін протягом останнього десятиріччя – від протективного впливу пригнічення синтезу гонадотропних гормонів на збереження оваріального резерву до сучасного сприйняття його як ушкоджуючого чинника.

Окреслено теорії розвитку змін в екстрагенітальних органах та системах при своєчасній та передчасній менопаузі, а саме часову теорію та теорію критичного вікна. Наведено актуальні дані стосовно особливостей перебігу клімактеричного періоду в пацієнок із раннім припиненням менструальної функції, зокрема більш швидкого розвитку атеросклерозу, розладів ліпідної регуляції, остеопорозу та його ускладненн. Наведено обговорення механізмів зростання ризику захворюваності на серцево-судинні захворювання та смертність від них у разі раннього припинення менструальної функції – різкий дисбаланс ліпідного обміну зі збільшенням вмісту проатерогенних фракцій ліпопротеїдів, естрогенозалежне пригнічення фібринолізу, ендотеліальна дисфункція. Підкреслено більшу сильність жінок з ранньою менопаузою до розвитку депресії. Власне напруження очікування або виключення діагнозу ранньої менопаузи, що завершує період самосприяття жінки молодістю, поглиблює гормональні розлади. Саме тривалість циклічного впливу естрогенів визначає ризик розвитку депресії, проте є залежність від етнічного походження, тяжкості вазомоторних симптомів, паління та надлишкової маси тіла. З таких позицій раннє припинення менструальної функції є незалежним чинником ризику депресії в постменопаузі.

**Ключові слова:** рання менопауза, передчасне виснаження яєчників, раннє припинення менструальної функції.

#### РАННЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ПОСЛЕДСТВИЯ

**И.Б. Венцовская**, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев  
**А.С. Загородня**, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев  
**Т.Т. Нарытник**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев

Одной из проблем современной эндокринной гинекологии является увеличение количества женщин, живущих в пері- и постменопаузе, поэтому изучение патогенеза проявлений климактерического синдрома вызывает значительный интерес ученых. Отдельным вопросом является проблема раннего прекращения менструальной функции, в основе которого может лежать как спонтанная, так и хирургически вызванная остановка работы яичников. В статье приведены современные и доказательные данные о патогенетических факторах раннего истощения яичников, среди которых – генетические, инфекционные, социальные факторы, вредные привычки. Особое внимание уделено возможным ятрогенным факторам преждевременного прекращения менструальной функции, как-то прием оральных комбинированных контрацептивов и химиотерапия по поводу онкологических заболеваний. Именно взгляды на прием оральных контрацептивов в корне изменились в течение последнего десятилетия – от протективного влияния угнетения синтеза гонадотропных гормонов на сохранение овариального резерва до современного восприятия их как повреждающего фактора.

Определены теории развития изменений в экстрагенитальных органах и системах при своевременной и преждевременной менопаузе, а именно временная теория и теория критического окна. Приведены актуальные данные относительно особенностей течения климактерического периода у пациенток с ранним прекращением менструальной функции, в частности более быстрого развития атеросклероза, нарушений липидной регуляции, остеопороза и его осложнений. Обсуждаются механизмы роста риска заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертность от них в случае раннего прекращения менструальной функции – резкий дисбаланс липидного обмена с увеличением содержания проатерогенных фракций липопротеидов, эстрогенозависимое угнетение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция. Подчеркнута большая склонность женщин с ранней менопаузой к развитию депрессии. Собственно напряжение ожидания или исключения диагноза ранней менопаузы, которая завершает период самосприятности женщины молодости, углубляет гормональные расстройства. Именно продолжительность циклического воздействия эстрогенов определяет риск развития депрессии, однако есть еще зависимость от этнической принадлежности, тяжести вазомоторных симптомов, курения и избыточной массы тела. С таких позиций раннее прекращение менструальной функции является независимым фактором риска депрессии в постменопаузе.

**Ключевые слова:** ранняя менопауза, преждевременное истощение яичников, раннее прекращение менструальной функции.

#### EARLY TERMINATION OF MENSTRUAL FUNCTION: MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS AND CONSEQUENCES

**I.B. Ventskivska**, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv  
**O.S. Zagorodnya**, MD, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv  
**T.T. Narytnik**, PhD, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

One of the problems of modern endocrine gynecology is the increase in the number of women living in the peri-menopausal and post-menopausal period, therefore the study of the climacteric syndrome pathogenesis is of considerable interest to scientists. Separate issues are the problem of early termination of menstrual function, which can be based on both spontaneous and surgically induced ovarian stops. The article presents modern and evidentiary data concerning the pathogenetic factors of early ovarian exhaustion, such as genetic, infectious, social factors, bad habits. Particular attention is paid to the possible iatrogenic factors of premature cessation of menstrual function, such as the use of oral combined contraceptives and chemotherapy for oncological diseases. Actually, the views of oral contraceptives have done fundamental changes over the last decade, from the protective effect of gonadotropic hormone synthesis inhibition on the maintenance of the ovarian reserve to the current perception it as a damaging factor.

Theories of the development of changes in extragenital organs and systems with timely and premature menopause are identified, namely, the time theory and the theory of the critical window. The actual data concerning the characteristics of the menopausal period in patients with early termination of menstrual function, in particular, the more rapid development of atherosclerosis, lipid regulation disorders, osteoporosis and its complications, are given. The mechanisms of increased cardiovascular morbidity and mortality risk of in the case of early cessation of menstrual function are discussed – a sharp imbalance of lipid metabolism with an level up of the atherogenic lipoproteins fractions, estrogen-dependent suppression of fibrinolysis, endothelial dysfunction.

The greater tendency of women with early menopause to develop depression is emphasized. The actual tension of waiting for or excluding the diagnosis of early menopause, which completes the period of young self-perception of a woman, exacerbates hormonal disorders. Most of all the duration of cyclic estrogen exposure determines the risk of depression developing, but there is also a dependence on ethnicity, the severity of vasomotor symptoms, smoking, and excess body weight. From these perspectives, early cessation of menstrual function is an independent risk factor for postmenopausal depression.

**Keywords:** early menopause, premature ovary failure, early termination of menstrual function.