

Легкі форми гіперандрогенії у жінок: можливі ризики для здоров'я та оптимальні підходи до лікування

Гіперандрогенія є поширеним ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку та ключовим проявом синдрому полікістозу яєчників. Актуальність проблеми надлишку андрогенів пов'язана не лише з негативним впливом на жіночу фертильність, а і з високим ризиком розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії та серцево-судинних захворювань. Вчасна корекція ендокринних та метаболічних порушень, зокрема комплексами D-кіро-інозиту, має вирішальне значення для ефективного лікування та профілактики зазначених ускладнень у пацієнок даного профілю. Ключові слова: гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, метаболічні ускладнення, D-кіро-інозитол.

Гіперандрогенія — це клінічний синдром, який розвивається внаслідок надмірної продукції андрогенів або підвищеної чутливості тканин та органів до цих гормонів. Частота цього ендокринного розладу серед популяції жінок репродуктивного віку становить приблизно 5-10% (Yildiz B.O., 2004). Характерними клінічними ознаками гіперандрогенії виступають розлади менструальної та овуляторної функцій, акне, андрогенна алопеція, гірсутизм та метаболічні порушення.

В основі розвитку гіперандрогенних станів лежать:

- підвищення синтезу андрогенів у яєчниках та/або наднирниках;
- посилене перетворення тестостерону на більш активну форму — дигідротестостерон внаслідок підвищення активності 5 α -редуктази;
- зниження рівня глобуліну, який зв'язує статеві стероїди;
- підвищена чутливість органів- та тканин-мішеней до андрогенів.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш поширеною причиною виникнення гіперандрогенії. Так, надлишок андрогенів виявляється у 65-85% таких хворих. Рідше гіперандрогенія є наслідком HAIR-AN-синдрому, вродженої гіперплазії наднирників, хвороби Кушинга, андрогенпродукуючих новоутворень яєчників та надниркових залоз, гіпотиреозу, гіперпролактинемії, а також побічної дії деяких медикаментів. Розрізняють також ідіопатичну гіперандрогенію, що характеризується розвитком симптомів надлишку андрогенів за явної відсутності порушень функції наднирників, розладів овуляції та полікістозних змін яєчників.

Гіперандрогенія та ризики для здоров'я

Крім ключового значення у розвитку й підтримці репродуктивного здоров'я та лібідю, андрогени мають визначальний вплив на жирову тканину, підшлункову залозу, печінку та скелетні м'язи. Даний факт зумовлює роль цих гормонів у підтримці системного гомеостазу глюкози та ліпідів. Саме тому надлишок андрогенів зумовлює не лише ризик безпліддя й невиношування вагітності, а й є предиктором розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, дисліпідемії, неалкогольної жирової хвороби печінки та серцево-судинних захворювань.

Слід зазначити, що супутні синдрому гіперандрогенії порушення вуглеводного й жирового обміну можуть мати початкові прояви вже в підлітковому періоді. Так, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія в цьому віці можуть бути єдиними проявами гіперандрогенії.

Клінічна характеристика пацієнок із початковими проявами гіперандрогенії

Порушення секреції та метаболізму андрогенів є однією з основних причин репродуктивної дисфункції, що може проявлятися різноманітними порушеннями менструального циклу, невиношуванням вагітності та безпліддям. Поряд із цим найбільш поширеними та впізнаними клінічними проявами гіперандрогенії є симптоми андрогензалежної дерматопатії (гірсутизм, акне, андрогенна алопеція), виявлення яких при первинному огляді беззаперечно має спонукати лікаря до проведення діагностики андрогензалежних захворювань.

Гірсутизм характеризується розвитком надмірного оволосіння за чоловічим типом і є незалежною ознакою надлишку андрогенів у жінок. Так, оцінка типу росту волосся на андрогенчутливих ділянках тіла (на обличчі, грудях, спині, плечах і стегнах, на ділянці сідниць, уздовж середньої лінії живота) дозволяє визначити ступінь тяжкості гірсутизму й дослідити його подальше прогресування в часі. Слід зазначити, що в деяких випадках гірсутизм може бути відсутній або слабо виражений, наприклад у жінок азіатського походження або у підлітків. Цей симптом слід обов'язково враховувати при зверненні пацієнок із порушеннями менструального циклу та відсутністю інших клінічних проявів гіперандрогенії.

Не менш поширеною ознакою гіперандрогенії є акне — хронічне захворювання апарату сальних залоз, що

маніфестує здебільшого у підлітковому віці й характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням. Натомість розвиток андрогенної алопеції більш характерний для тяжких форм гіперандрогенії. При цьому у таких пацієнок будуть виявлятися й ознаки вірилізації, а саме барифонія, маскулінізація фігури та гіпертрофія клітора.

Таким чином, порушення менструальної та овуляторної функцій, а також симптоми андрогензалежної дерматопатії виступають основними ранніми клінічними ознаками гіперандрогенії, які визначають необхідність проведення лабораторної оцінки рівнів андрогенів.

Менежмент пацієнок із легкими формами гіперандрогенії

Лікування хворих на гіперандрогенію має розпочинатися якомога раніше й бути спрямоване на зниження продукції андрогенів яєчниками або наднирковими залозами, зменшення рівнів вільного андрогену та блокування його впливу на тканини-мішені. Так, оптимально підібрана патогенетична терапія гіперандрогенії дозволяє зменшити вираженість основних симптомів андрогензалежної дерматопатії й нормалізувати менструальний цикл. З цієї метою рекомендовано застосовувати комбіновані оральні контрацептиви, антиандрогени (спіронолактон, ципротерону ацетат). Не менш важливим є також топічне й медикаментозне лікування акне та косметичне усунення проблеми гірсутизму.

Особливе значення при веденні пацієнок із гіперандрогенією легкого ступеня надається модифікації способу життя, що передбачає дотримання дієти, регулярну фізичну активність і відмову від шкідливих звичок. Так, саме нормалізація надлишкової маси тіла дозволяє запобігти розвитку й сповільнити прогресування основних метаболічних ускладнень захворювання, виникнення яких найчастіше пов'язане із СПКЯ (ожиріння, інсулінорезистентність та цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання). Крім того, зниження ваги у хворих з ожирінням та гіперандрогенією із СПКЯ або без такого сприяє зниженню рівня андрогенів, збільшенню концентрації секс-зв'язуючого глобуліну і, таким чином, дозволяє зменшити інтенсивність клінічних проявів гірсутизму (Lim S.S., 2019).

Роль D-кіро-інозиту в корекції ендокринних та метаболічних порушень

На сьогодні призначення сенситайзерів інсуліну для корекції порушень овуляторної функції, підвищеного рівня циркулюючих андрогенів та інсулінорезистентності й асоційованих із нею ендокринно-метаболічних порушень є темою багатьох дискусій. Одним із найвідоміших представників цієї групи препаратів є метформін, який знайшов широке застосування у хворих на СПКЯ та із супутніми порушеннями обміну вуглеводів і ожирінням. Однак, згідно з результатами масштабного рандомізованого дослідження T. Tang et al. (2006), було виявлено, що застосування метформіну в комплексному лікуванні метаболічних порушень, пов'язаних із гіперандрогенією та СПКЯ, недостатньо зменшувало надлишкову масу тіла й не впливало на дерматологічні прояви гіперандрогенії, а також не сприяло зростанню частоти настання вагітностей. Тому дедалі більшого клінічного та наукового значення набуває вивчення доцільності застосування стереоізомерів інозиту, зокрема D-кіро-інозиту (DCI). Ефективність цієї сполуки в нормалізації ендокринних та метаболічних порушень у пацієнок із СПКЯ та асоційованим із ним синдромом гіперандрогенії показано у багатьох клінічних випробуваннях.

Крім того, виявлено здатність DCI блокувати фактори, що сприяють розвитку гіперандрогенії на рівні фолікула. Так, S. Sacchi et al. (2016) довели, що застосування DCI знижувало стимулюючий вплив інсуліну на клітини гранулози яєчників шляхом зменшення експресії генів стероїдогенних ферментів. Відзначено також роль DCI у регуляції порушень менструального циклу (La Marca A. et al., 2014). Крім того, у дослідженні M.J. Iuorno et al. (2002) виявлено здатність DCI знижувати

рівні інсуліну, вільного тестостерону, тригліцеридів і зменшувати показники систолічного та діастолічного артеріального тиску у жінок із СПКЯ.

На українському фармацевтичному ринку DCI представлений у складі відомого комплексу Проталіс, 1 таблетка якого містить: DCI — 500 мг, метилфолату (вітамін B₉) — 200 мкг, ціанокобаламіну (вітамін B₁₂) — 1,25 мкг і марганцю — 1 мг. Враховуючи можливу наявність у жінки поліморфізму генів фолатного циклу, що порушує засвоєння фолієвої кислоти, важливим є призначення вже завершеного продукту метаболізму цього вітаміну — метилфолату, який буде на 100% засвоєний організмом. Це дозволить попередити розвиток гіпергомоцистемії як основного предиктора виникнення дефектів нервової трубки у плода. Вітамін B₁₂ широко використовується в акушерсько-гінекологічній практиці з метою запобігання розвитку невиношування вагітності та передчасним пологам, патології плаценти, порушень внутрішньоутробного розвитку та дефектів нервової трубки плода. Крім того, він необхідний для регенерації метилфолату, що й визначає доцільність комплексного застосування цих речовин. Слід відзначити також метаболічний вплив вітаміну B₁₂ та його безпосередню здатність знижувати рівень у крові холестерину, вуглеводів і сприяти посиленню синтезу та накопиченню білків. Окремо слід наголосити на ролі марганцю як мікроелемента, що володіє вираженими антиоксидантними властивостями, має ліпотропний, гіпоглікемічний та гіпохолестеринемічний вплив.

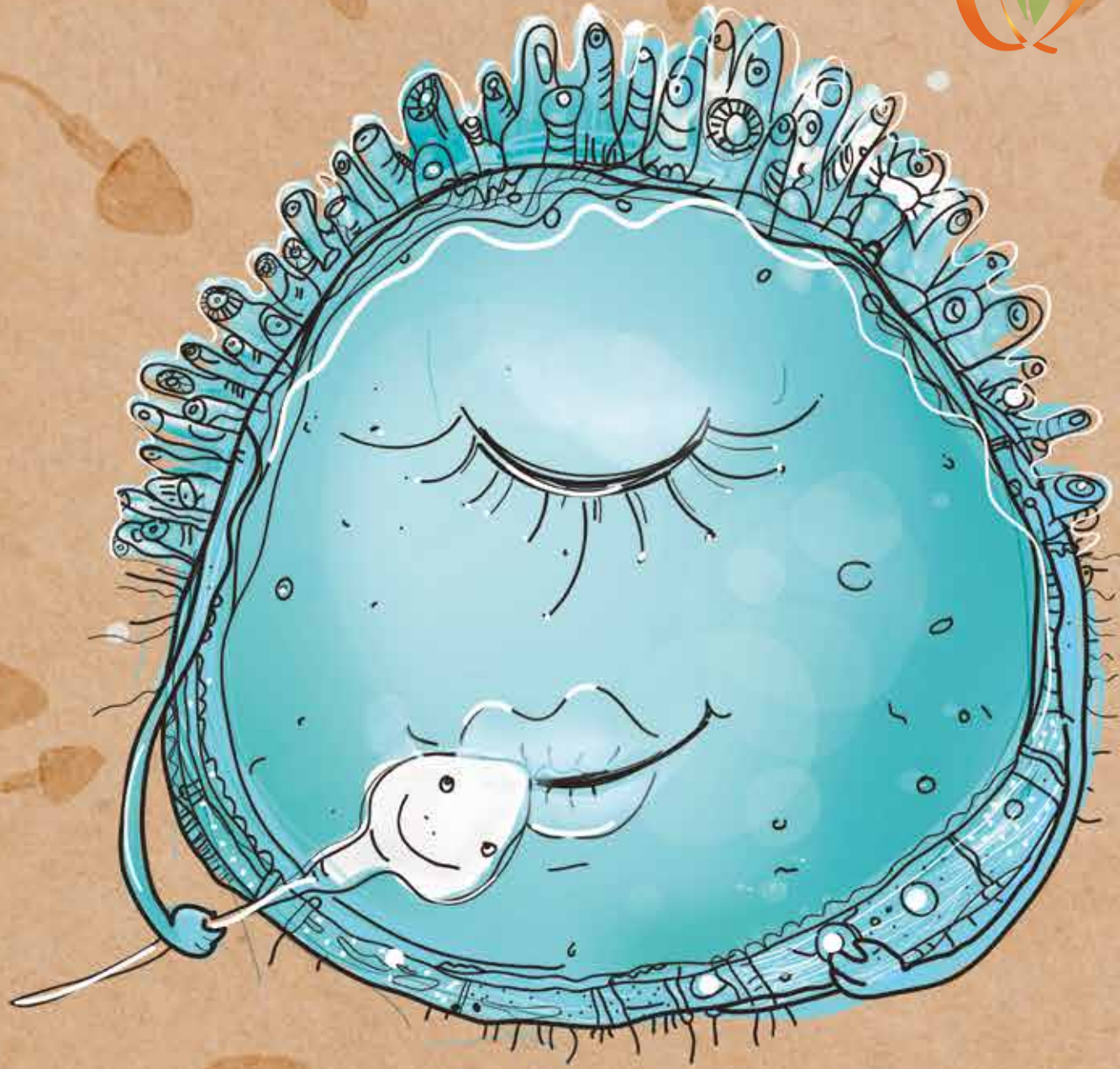
Вдале поєднання DCI, вітамінів та марганцю у комплексі Проталіс зумовлює можливість впливу одразу на декілька патогенетичних ланок гіперандрогенії і, відповідно, ефективної корекції її різноманітних клінічних проявів. Так, застосування цього комплексу у жінок із СПКЯ сприяло зростанню частоти регулярних овуляторних менструальних циклів і зменшувало тяжкість акне. Крім того, спостерігалось статистично значуще зниження рівня загального тестостерону, індексу вільного тестостерону та концентрації андростендіону, а також зниження індексу НОМА (індекс інсулінорезистентності) більш ніж удвічі (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2018). Наведені результати зумовлюють доцільність застосування Проталісу в комплексній терапії легких форм гіперандрогенії з метою корекції основних клінічних проявів цього синдрому та профілактики розвитку метаболічних ускладнень.

Таким чином, вчасна діагностика та комплексний підхід до лікування гіперандрогенії легкого ступеня дозволяє попередити розвиток важких форм захворювання та, відповідно, покращити якість життя таких пацієнтів. Варто також відзначити, що крім базової терапії гіперандрогенії легкого ступеня, клінічно та патогенетично обґрунтованим є додаткове призначення комплексу Проталіс, основні компоненти якого продемонстрували здатність знижувати підвищений рівень андрогенів та зменшувати вираженість основних клінічних проявів гіперандрогенії у багатьох клінічних дослідженнях.

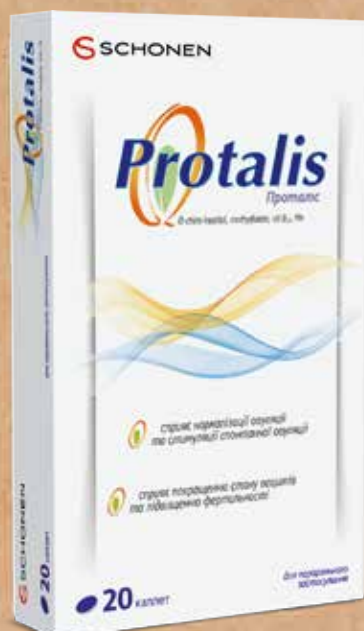
Література

1. Zhang B., Wang J., Shen S. et al. Association of Androgen Excess with Glucose Intolerance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Research International*. 2018 Mar 08.
2. Screening and Management of the Hyperandrogenic Adolescent. Committee on Adolescent Health Care of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care in collaboration with committee members Jennie Yoost, MD and Ashlyn Savage, MD.
3. Kalra B., Kalra S., Sharma J.B. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct. doi: 10.4103/2230-8210.189231.
4. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., Azziz R. Androgen excess: investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 May 19.
5. Cheang K.I. Insulin-Stimulated Release of D-Chiro-Inositol-Containing Inositolphosphoglycan Mediator Correlates with Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolism*. 2008.
6. Tatarchuk T.F., Ganzhiy I.Y., Tutchenko T.M. et al. Peculiarities of the clinical course of polycystic ovary syndrome in women with different constitutional types. *Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine* (2012): 401-4.
7. Yildiz B.O. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 20, Iss. 2, June 2006. — P. 167-176.
8. Національний консенсус щодо ведення пацієнок із гіперандрогенією (2016). DOI:10.18370/2309-4117.2016.30.19-31.

Підготувала Лілія Нестеровська



А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

- нормалізації овуляції при СПКЯ
- покращенню якості ооцитів в циклах ЕКЗ

Діюча речовина — D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Звіт НЦ превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. ак. Л.І.Медведя МОЗ України №3/28-592-68562Е від 27.04.2020.

Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.