

Синдром полікістозних яєчників та функціональна гіпоталамічна аменорея

О. А. Ночвіна

Кафедра акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Резюме

Нині, коли ми живемо в умовах хронічного стресу, посттравматичних розладів, наслідків епідемії ковіду, модних сучасних тенденцій в експериментальному харчуванні та надмірних фізичних навантажень, для лікарів може бути ускладнено диференціація між жінками з функціональною гіпоталамічною аменореєю (ФГА) та синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Дуже часто на практиці не існує чітких лабораторних відмінностей поміж цими станами, особливо на початку їх розвитку або при достатніх компенсаторних механізмах і невиражених симптомах. Жінки, яким вчасно і правильно поставлений діагноз ФГА, можуть знову досягти регулярного менструального циклу після набору ваги або зниження фізичної активності, оскільки дефіцит пульсуючої секреції гонадотропін-релізінг гормону часто пов'язаний із втратою ваги, надмірними фізичними вправами або психологічним стресом. Оскільки в деяких випадках жоден тест не може розрізнити ФГА від СПКЯ, вибір безпечної терапевтичної стратегії на старті має велике прогностичне значення.

Ключові слова: функціональна гіпоталамічна аменорея, синдром полікістозних яєчників, Лензетто, спрей, гіперандрогенія, порушення менструального циклу.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA

О. А. Nochvina

Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrogov

Summary

Nowadays, when we live in conditions of chronic stress, post-traumatic disorders, the consequences of the covid epidemic, modern trends in experimental nutrition and excessive physical exertion, it can be difficult for doctors to differentiate between women with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). Very often, in practice, there are no clear laboratory differences between these conditions, especially at the beginning of their development or with sufficient compensatory mechanisms and unexpressed symptoms. Women who are timely and correctly diagnosed with FGA can regain a regular menstrual cycle after weight gain or reduced physical activity, as deficiency of pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion is often associated with weight loss, excessive exercise, or psychological stress. Since in some cases no test can distinguish FGA from PCOS, the choice of a safe therapeutic strategy at the start is of great prognostic value.

Key words: functional hypothalamic amenorrhea, polycystic ovary syndrome, Lenzetto, spray, hyperandrogenism, menstrual cycle disorders.

Порушення менструального циклу, а саме нерегулярний цикл та аменорея можуть спостерігатися при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) так само, як і при функціональній гіпоталамічній аменореї (ФГА).

Ці стани мають різні патогенетичні механізми розвитку і відмінні назви, для кожного з них розроблено протоколи з надання медичної допомоги з особливостями лікування. Поряд з цим все ще існують протилежні погляди щодо призначення деяких гормональних препаратів. Втім на практиці іноді дуже складно здійснити диференці-

альну діагностику між цими двома патологічними станами, що становить важливу клінічну проблему для лікарів. Труднощі пов'язані ще й з тим, що СПКЯ є синдромом, а не хворобою, тому досі невідомі і невизначені основні етіологічні і патогенетичні фактори. Враховуючи, цей факт, варто розуміти, що до 50 % жінок (кількість виявлених випадків залежить і від віку жінок) із ФГА мають полікістозну морфологію яєчників при ультразвуковому дослідженні (УЗД) [1, 2].

Тож, у клініцистів може виникнути ряд запитань:

Чи можуть ФГА та СПКЯ існувати разом в організмі однієї жінки?

Чи може СПКЯ бути наслідком ФГА?

Чи може ФГА розвиватися на фоні СПКЯ?

Складнощі у діагностиці стає ще більше, коли мова йде про СПКЯ фенотипу D (згідно з Роттердамськими критеріями: нормоандрогенний з нерегулярними менструальними циклами та полікістозною, мультифолікулярною структурою яєчника), особливо коли менструації почалися у віці до 8 років. Проте при інших фенотипах теж виникають складності, наприклад, при СПКЯ фенотипу А (класичний), коли має



місце гіперандрогенія клінічна (не біохімічна), нерегулярний менструальний цикл, полікістозна морфологія яєчників. При ФГА також можуть спостерігатися прояви клінічної гіперандрогенії та інші зміни, що характерні для СПКЯ, особливо це стосується жінок молодого віку. Постає ще одне запитання: чи можливий розвиток ФГА у жінок із СПКЯ на фоні хронічного стресу чи певної харчової та фізичної поведінки?

Тож, нині, коли ми живемо в умовах хронічного стресу, посттравматичних розладів, наслідків епідемії ковіду, модних сучасних тенденцій в експериментальному харчуванні та застосування надмірних фізичних навантажень, диференціація між жінками з ФГА та СПКЯ для лікарів може становити складність. Досить часто на практиці не існує чітких лабораторних відмінностей між цими станами, особливо на початку їх розвитку або при достатніх компенсаторних механізмах і при невиражених симптомах.

Було запропоновано багато діагностичних критеріїв для розмежування ФГА та СПКЯ. Вони включають показники індексу маси тіла, сироваткових рівнів лютеїнізуючого та антимюллерового гормону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, андрогенів, наявність інсулінорезистентності, негативний тест відміни прогестерону, тонку товщину ендометрія при УЗД. Втім, усі ці тести мають низьку чутливість. Лише поєднання анамнестичних даних з вищеперерахованими критеріями допомагають зібрати пазли в єдину картину, проте іноді і це є неможливим.

СПКЯ зазвичай діагностується на основі Роттердамських критеріїв за наявності принаймні двох із трьох ознак: гіперандрогенія, оліго- / аменорея та зміни при УЗД [3]. Вкрай важливо нагадати, що ці критерії слід застосовувати після виключення інших причин гіперандрогенії та / або олігоановуляції, в першу чергу слід виключити ФГА. За даними Ендокринологічного товариства, діагноз ФГА ґрунтується на таких критеріях: тривалість менструального циклу постійно більше 45 днів або аменорея понад 3 місяці, анамнез втрати ваги, надмірні фізичні навантаження, стрес у поєднанні з гіпогонадотроп-

ним гіпоестрогенізмом. Крім того, найчастіше матиме місце негативний тест відміни прогестерону і нормальна картина гіпофіза при магнітно-резонансній томографії. Коли є впевненість в діагнозі, тоді легко розпочати лікування.

Проте, у випадку складних діагностичних рішень, обґрунтованим є початок лікування стану, як при ФГА і спостерігати у часі за зміною клінічних проявів. Складнощі диференціальної діагностики виникають саме тоді, коли мають місце незначні лабораторні зміни і відсутні виражені ознаки гіпоестрогенії (прогестеронова проба може бути позитивною як при ФГА так і при СПКЯ). Відтермінування призначення комбінованих пероральних контрацептивів в сумнівних випадках буде обґрунтованим рішенням для пацієнтки. Адже ФГА визначається як форма гіпогонадотропного гіпогонадизму, спричиненого порушенням регуляції гіпоталамуса, і зазвичай проявляється низьким рівнем естрадіолу через знижену секрецію гіпоталамічного гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) [4]. Тож, вибір тактики лікування варто розпочати саме, як при гіпогонадотропному стані. Це допоможе швидше визначитись з остаточним діагнозом. Якщо є покази до гормональної терапії, слід розпочати з препаратів менопаузальної гормональної терапії. Останніми роками відбулась заміна термінів. Так, термін «замісна гормональна терапія» змінено на «менопаузальна гормональна терапія» (МГТ). Втім, при консультуванні жінок, які ще не досягли віку менопаузи, краще застосовувати термін «замісна гормональна терапія». Це психологічно виправдано для формування подальшої мотивації в лікуванні і розуміння власного стану жінкою без елементів психологічного дискомфорту.

З метою корекції естроген-дефіцитних станів патогенетично обґрунтованим є призначення трансдермальної замісної естрогенової терапії з метою усунення гіпоестрогенного стану з різними проявами, такими як емоційна лабільність, біль в опорно-руховому апараті при фізичних вправах, порушення сну, зміна щільності та структури кісток, метаболічні порушення тощо. Переваги трансдермального шляху введення полягають

у відсутності ефекту первинного проходження крізь печінку, що запобігає її пошкодженню, сприяє більш високій біодоступності естрогену, довгостроковому балансу різних форм естрогенів, а саме збереженню фізіологічного співвідношення естрадіолу та естрону (при пероральному прийомі відбувається підвищення рівня естрону). Трансдермальні форми естрогенів призначають пацієнткам з непереносимістю застосування пероральних форм препаратів, порушеннями функціонування печінки, гіпертригліцеридемією, цукровим діабетом. Трансдермальні естрогени практично не впливають на фактори згортання крові, рівні ліпопротеїнів, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, печінкових ферментів та С-реактивного білка [5]. Ряд досліджень свідчить про зниження або навіть відсутність ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень при застосуванні трансдермального естрадіолу порівняно з використанням пероральних форм [6, 7]. Трансдермальні системи забезпечують терапевтичні рівні циркулюючого естрадіолу та демонструють клінічну ефективність у нижчих, ніж при пероральному прийомі, дозах естрогенів, що може бути пов'язано з меншою кількістю взаємоперетворень різних форм естрогенів (естрадіол та естрон сульфат). Таким чином, трансдермальний естрадіол наразі є найкращим у стратегії досягнення стандарту «мінімально можлива доза» при лікуванні дисгормональних порушень, що перевірено часом і було підтверджено в багатьох дослідженнях [8–11].

Існують різні форми трансдермального проникнення гормонів в системний кровообіг. Єдина в Україні форма естрогену з трансдермальною системою постачання у вигляді спрею — Лензетто. В складі спрею Лензетто — 17 β -естрадіол хімічно та біологічно є ідентичним (за хімічною і просторовою формою, характером зв'язування з рецепторами) до ендогенного естрадіолу, який виробляється в організмі [12]. Невипадково до складу спрею Лензетто входить напівгідрат естрадіолу, який є активною формою 17 β -естрадіолу, що виробляється природним шляхом і секретується яєчниками в пременопаузі [13]. Крім природного естрадіолу спрей містить допоміжні речовини: октисалат



(2-етилгексилсаліцилат), етанол 96 %, які покращують проникнення через шкіру естрадіолу і його депонування з наступним поступовим проникненням до системного кровообігу [14].

Протягом багатьох років октисалат широко використовується у виробництві дерматологічних продуктів, включаючи сонцезахисні креми, з метою покращення проникнення через шкіру. Октисалат запобігає втраті речовини зі шкіри при її потраплянні на неї. Октисалат розчиняється у верхньому шарі шкіри і збільшує плинність (рідкий стан ліпідів) і проникність міжклітинних ліпідів, забезпечуючи тим самим швидкий транспорт естрадіолу в роговий шар. При використанні октисалату проникнення естрадіолу в шкіру збільшується приблизно на 30 %, що знижує кількість лікарського засобу, необхідного в препараті для досягнення системної терапевтичної дози порівняно з препаратом без октисалату [14]. Спирт також має властивість підсилювати трансдермальне проникнення естрадіолу за рахунок зміни проникності через ліпідний бар'єр у роговому шарі шкіри [15].

Сперй Лензетто має інноваційну технологію доставки естрогенів — дозованого трансдермального розпилення (ТДТР; англ., MDTS). Технологія дозованого трансдермального розпилення за рахунок спрею забезпечує оптимальне поглинання та розподіл естрадіолу. Коли спрей Лензетто наноситься на шкіру, середній час висихання сягає до 90 секунд [16]. ТДТР спрею Лензетто забезпечує не тільки комфорт при застосуванні (простота використання, швидко всмоктується без відчуття липкості, подразнення, невеликий дозатор за розмірами), а також покращену пасивну трансдермальну доставку естрогену, можливість підбирати індивідуальну дозу і рівномірний розподіл в шкірі [17]. Естрадіол потрапляє в систему загального кровообігу без ефекту першого проходження крізь печінку, без залежності від особливостей мікробіому кишечника, що мінімізує вплив на певні ферментні системи, в тому числі, які беруть участь в мінімізації ризиків тромбоутворення, також не відбувається підвищення рівня тригліцеридів [18]. Це дозволяє у

разі збалансованого співвідношення користь / ризики призначати трансдермальні форми при гіпертригліцеридемії та інших ризиках, що не належать до абсолютних протипоказань застосування [19].

Отже, доставка естрогенів у вигляді спрею за допомогою ТДТР відбувається наступним чином:

- швидке випаровування летючого компонента приводить до поділу препарату на естрадіол і октисалат, який є «підсилювачем» для проникнення естрадіолу;
- естрадіол та підсилювач-октисалат утворюють «депо» всередині рогового шару (який є ліпідним за характером та стійким до води);
- з депо в шкірі естрадіол безпосередньо потрапляє у кров в активному стані.

Симптоми, пов'язані з дефіцитом естрогенів, не є постійними і можуть поступово змінюватися. Терапію Лензетто слід починати з початкової дози одного натискання, незалежно від раніше використовуваного продукту МГТ, оскільки існує ймовірність того, що більш низька доза може бути достатньою для лікування симптомів, які існують саме в даний час [20]. Якщо необхідно використовувати 2 чи 3 дози спрею Лензетто, бажано робити одноразове щоденне нанесення, тому що це покращує комплаєнс, оскільки легше запам'ятати, на відміну від багаторазового щоденного застосування. Лензетто має єдину форму доставки естрогену у вигляді спрею, тому відрізняється від інших гелевих форм і дози між ними не порівнюються. Тому, так як не проводилися порівняльні дослідження з фармакокінетики між гелями та спреєм, необхідно розпочинати терапію з мінімально ефективною дозою Лензетто — 1 натискання. Була досліджена безпечність дозування спрею Лензетто 1–3 натискання, яке рекомендоване для застосування без проявів гіперестрогенії (це було підтверджено у жінок в періоді постменопаузи, коли спостерігається мінімальна кількість естрогенів в крові без використання препаратів МГТ).

На фоні застосування Лензетто обов'язково призначають прогестин, перевагу слід надавати натуральному

мікронізованому прогестерону, який залежно від клінічної ситуації може призначатися з 11–25 або з 16–28 дня менструального циклу. Також індивідуально вирішується необхідність застосування 5–7 денного безгормонального інтервалу між двома різними циклами комбінованої замісної гормональної терапії.

Висновки

Отже, ризик та страхи пацієнтів перед призначенням гормональної терапії естрогенами та мікронізованим прогестероном можуть бути зведені до мінімуму при належному підборі дози і використанні трансдермального шляху введення препаратів. Застосування спрею Лензетто має переваги з огляду на більш сприятливий метаболічний профіль та гемостазіологічний профіль (низькі тромборизики), особливо в ситуаціях складної діагностики у пацієнок з ФГА та / або СПКЯ, із соматичними та метаболічними порушеннями. Адекватна діагностика і вірне прийняття рішення розпочати гормональне лікування без застосування комбінованих пероральних контрацептивів, а з призначення замісної гормональної терапії усуває позитивні наслідки для здоров'я і якості життя жінок. Жінки, яким вчасно і правильно поставлений діагноз ФГА, можуть знову досягти регулярного менструального циклу після набору ваги або зниження фізичної активності, оскільки дефіцит пульсуючої секреції ГнРГ часто пов'язаний із втратою ваги, надмірними фізичними вправами або психологічним стресом. Оскільки іноді жоден тест не може розрізнити ФГА та СПКЯ, вибір безпечної терапевтичної стратегії на старті має велике прогностичне значення.

Література

1. Holzer I, Marculescu R, Begemann V, Haaser S, Dewailly D, Ott J. Prevalence of functional hypothalamic amenorrhea in a cohort of women referred because of polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol.* 2024 Jun 19;23(1):e12591. doi: 10.1002/rmb2.12591.
2. Makolle S, Catteau-Jonard S, Robin G, Dewailly D. Revisiting the serum level of anti-Müllerian hormone in patients with functional hypothalamic anovulation. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1043–1051.



3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618.
4. Abou Sherif S, Newman R, Haboosh S, Al-Sharefi A, Papanikolaou N, Dimakopoulou A, et al. Investigating the potential of clinical and biochemical markers to differentiate between functional hypothalamic amenorrhoea and polycystic ovarian syndrome: a retrospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(4):618–627.
5. Kuhl H. // *Climacteric.* – 2005. – Vol.8, N1. – P.3–63. doi:10.1080/13697130500148875
6. Bachmann G.A., Schaeffers M., Uddin A., et al. // *Obstetrics & Gynecology.* – 2007. – Vol.110, N4. – P.771–779. doi: 10.1097/01.aog.0000284450.51264.31.
7. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. // *Circulation.* – 2007. – Vol.115, N7. – P.840–845. doi:10.1161/circulationaha.106.642280.
8. Buster J.E., Koltun W.D., Pascual M.L.G., et al. // *Obstetrics & Gynecology.* – 2008. – Vol.111, N6. – P.1343–1351. doi:10.1097/aog.0b013e318175d162.
9. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. // *Circulation.* – 2007. – Vol.115, N7. – P.840–845. doi:10.1161/circulationaha.106.642280.
10. Santoro N.F., Clarkson Th.B., Freedman R.R., et al. // *Menopause.* – 2004. – Vol.11, N1. – P.11–33. doi:10.1097/01.gme.0000108177.85442.71.
11. Samsioe G., Boschitsch E., Concin H. // *Climacteric.* – 2006. – Vol.9, N5. – P.368–379. doi:10.1080/13697130600953661.
12. Panay N, Fenton A. Bioidentical hormones: what is all the hype about? *Climacteric.* 2010;13:1-3.
13. NCBI. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Estradiol hemihydrate, CID=154274, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol-hemihydrate>.
14. Thomas BJ, Finin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today.* 2004;9:697-703.
15. Williams AC, Barry BW. Chemical Permeation Enhancement. In: Touitou E, Barry BW, eds. *Enhancement in drug delivery.* London: CRC Press, 2007, Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol.* 2008;3:26.
16. Pendlington RU, Whittle E, Robinson JA, Howes D. Fate of ethanol topically applied to skin. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:169-174.
17. Parhi R, Swain S. Transdermal evaporation drug delivery system: concept to commercial products. *Adv Pharm Bull.* 2018;8:535-550.
18. Sietsema WK. Regulatory Aspects of Drug Development for Dermal Products. In: Benson HAE, Watkinson AC, eds. *Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice.* New Jersey: John Wiley & Sons, 2011.
19. Castelo-Branco C, Soveral I. Clinical efficacy of estradiol transdermal system in the treatment of hot flashes in postmenopausal women. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery.* 2014:1-8.
20. Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1343-1351.

Надійшла: 13.08.2024

Відомості про автора

Олена Анатоліївна Ночвіна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Адреса: ТОВ «Інномед — пологовий будинок», вул. Стрілецька, 7, м. Вінниця

34 Світовий конгрес «Ультразвук в акушерстві та гінекології»

Будапешт, Угорщина | 15 - 18 вересня 2024

<https://www.isuog.org/events/isuog-world-congress-2024.html>

