

Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки у жінок пременопаузального та постменопаузального віку

А. А. Суханова

Національний університет охорони здоров'я МОЗ України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки (МАСХП) є поширеним і вже протягом довгого часу недооціненим захворюванням, особливо у жінок у періоді пери- та постменопаузи. Важливо розуміти, що МАСХП може розвиватися у тому числі й у жінок з нормальною масою тіла, без цукрового діабету, ожиріння та навіть без діагностованого метаболічного синдрому. Це пояснюється тим, що ключовим механізмом захворювання є накопичення тригліцеридів у печінці, на фоні оксидативного стресу, запалення, генетичних особливостей детоксикації, яке може відбуватися без суттєвих змін у системному ліпідному профілі.

МАСХП у жінок, які мають нормальну масу тіла, характеризується більш прихованим перебігом, тривалим безсимптомним розвитком і часто не діагностується на ранніх стадіях через відсутність типових ознак метаболічного синдрому. Через усі ці фактори, особливо важливим є вибір гормональної терапії, оскільки неправильно обраний шлях введення препаратів може сприяти прогресуванню захворювання, навіть якщо лабораторні показники залишаються в межах норми.

Сучасні наукові дані змінили підхід до вибору менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Наразі оптимальним вибором для пацієнок із МАСХП є трансдермальні естрогени, оскільки вони не підвищують рівень тригліцеридів, не чинять негативного впливу на печінку, не впливають на систему згортання крові, мають кращий метаболічний профіль, ніж пероральні форми. Тож, у жінок із МАСХП (особливо без ожиріння та діабету) правильний вибір форми МГТ є критично важливим. Трансдермальні форми, такі як Лензетто, забезпечують високу ефективність без ризику прогресування стеатозу та метаболічних порушень. Враховуючи складність ранньої діагностики МАСХП, при виборі МГТ фактор тригліцеридів є важливішим, ніж ліпопротеїди низької щільності, а трансдермальні форми МГТ є універсально безпечним варіантом для жінок із будь-яким метаболічним профілем.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, жінки у періоді перименопаузи та постменопаузи, нормальна маса тіла, ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, тригліцериди, оксидативний стрес, запалення, генетичні особливості, ліпідний профіль, безсимптомний розвиток, менопаузальна гормональна терапія, трансдермальні естрогени, пероральні форми, печінка, система згортання крові, метаболічний профіль, Лензетто, прогресування захворювання, стеатоз, ліпопротеїди низької щільності.

METABOLIC-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE IN PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

A. A. Sukhanova

National University of Health Care of Ukraine MoH Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

Summary

Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is a prevalent and long-underestimated condition, particularly among perimenopausal and postmenopausal women. It is important to recognize that MASLD can develop even in women with normal body weight, without diabetes, obesity, or a diagnosed metabolic syndrome. This is because the key mechanism of the disease is triglyceride accumulation in the liver, which occurs against the backdrop of oxidative stress, inflammation, and genetic detoxification features, often without significant changes in the systemic lipid profile.

MASLD in women with normal weight has a more subtle progression, remains asymptomatic for a long period, and is often undiagnosed in its early stages due to the absence of typical metabolic syndrome markers. This makes the choice of hormone therapy particularly important, as an inappropriate route of administration can contribute to disease progression, even if laboratory parameters remain within normal limits. Recent scientific data have changed the approach to menopausal hormone therapy (MHT): transdermal estrogens are the optimal choice for patients with MASLD because they: do not increase triglyceride levels, do not negatively affect liver function, do not impact blood coagulation, have a better metabolic profile compared to oral forms.

Thus, in women with MASLD (especially those without obesity or diabetes), choosing the right form of MHT is critically important. Transdermal forms, such as Lenzetto, provide high efficacy without the risk of steatosis progression or metabolic disturbances. Given the challenges in early diagnosis of MASLD, triglyceride levels are a more critical factor than LDL-C in selecting MHT, making transdermal forms a universally safe option for women with any metabolic profile.



Key words: *metabolic-associated steatotic liver disease, perimenopausal and postmenopausal women, normal body weight, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, triglycerides, oxidative stress, inflammation, genetic predisposition, lipid profile, asymptomatic progression, hormone replacement therapy, transdermal estrogens, oral forms, liver, coagulation system, metabolic profile, Lenzetto, disease progression, steatosis, Low-Density Lipoproteins.*

Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки (МАСХП), раніше відома як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), є одним із ключових проявів метаболічного синдрому. Її поширеність зростає серед жінок із передчасною недостатністю яєчників, а також унаслідок хірургічної або природної менопаузи. Крім того, гіперандрогенний стан та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) також асоціюються з розвитком МАСХП у жінок репродуктивного віку. Водночас ці висновки важко екстраполювати на постменопаузальний період через складнощі діагностики СПКЯ після менопаузи [Robeva R. et al., 2021].

Важливо розуміти, що МАСХП може розвиватися у тому числі й у жінок з нормальною масою тіла, без цукрового діабету, ожиріння та навіть без діагностованого метаболічного синдрому. Це пояснюється тим, що ключовим механізмом захворювання є накопичення тригліцеридів у печінці, на фоні оксидатного стресу, запалення, генетичних особливостей детоксикації, яке може відбуватися без суттєвих змін у системному ліпідному профілі.

Еволюція термінології: від НАЖХП до МАСХП

Тривалий час для позначення метаболічних порушень печінки використовували терміни «неалкогольна жирова хвороба печінки» та «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП). Остання назва більш точно відображала необхідність усунення факторів ризику цього стану. Однак у червні 2023 року під час Конгресу Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL) у Відні, спільно з Латиноамериканською асоціацією з вивчення хвороб печінки (ALEH) та Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD), було запропоновано новий термін — метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки. Основною зміною стало заміщення слова «жирова» на «стеатозна», що краще відображає патогенез захворювання.

МАСХП є наступною стадією розвитку МАЖХП і характеризується активацією запальної відповіді різних клітин, включаючи макрофаги та зірчасті клітини, що сприяє надмірному синтезу позаклітинного матриксу і, відповідно, розвитку фіброзу печінки [Basha A. et al., 2023].

Ключові особливості терміну «стеатоз»

Включення поняття «стеатоз» у назву хвороби дозволяє ширше охопити механізми її розвитку. На відміну від терміну «жирова», що асоціювався переважно з ліпідними змінами, «стеатоз» відображає багатофакторний патогенез, зокрема:

- порушення вуглеводного обміну;
- оксидативний стрес;
- запальні процеси.

Крім того, модифіковане визначення включає щонайменше один із п'яти кардіометаболічних факторів ризику. Це сприяє ранньому виявленню стеатозу навіть у жінок, які не мають типових ознак метаболічного синдрому та інших відомих причин ураження печінки. У таких випадках хвороба може бути класифікована як криптогенна стеатозна хвороба печінки.

Значення оновленої термінології для клінічної практики

Враховуючи сучасні дані, зміни у термінології були вкрай необхідними. У минулому НАЖХП та МАЖХП вважалися доброякісними станами, що виникають через накопичення ліпідів у гепатоцитах та дисліпідемію [Lieverse R. J. et al., 1993].

Сьогодні ж МАСХП розглядається як хронічне прогресуюче захворювання, яке складно діагностувати на ранніх стадіях. Його наявність підвищує ризик цирозу печінки та розвитку системних ускладнень, включаючи серцево-судинні захворювання [Bołdys A. et al., 2023]. Проте, досі бракує достатньої кількості досліджень, які б точно визначили, які саме кардіометаболічні чинники ризику є найважливішими для прогресування МАСХП.

Нова класифікація метаболічно-асоційованих захворювань печінки

Окрім метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки, нещодавно був виділений новий клінічний підтип — метаболічно-алкогольна хвороба печінки (Metabolic Alcohol-Related Liver Disease). Він застосовується до пацієнтів, які вживають значні кількості алкоголю (140–350 г на тиждень для жінок та 210–420 г на тиждень для чоловіків) і водночас мають ознаки метаболічної дисфункції.

Крім того, термін метаболічно-асоційований стеатогепатит замінив раніше використовуваний неалкогольний стеатогепатит. Попри впровадження нової термінології, у літературі та клінічних рекомендаціях продовжують використовувати й попередні терміни: «неалкогольна жирова хвороба печінки» та «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки», оскільки новий термін «метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки» ще не набув широкого визнання [Bołdys A. et al., 2023].

Критерії діагностики МАСХП

Сучасний підхід до діагностики МАСХП ґрунтується не лише на виключенні інших хвороб печінки, а й на наявності метаболічної дисфункції, стеатозу та фіброзу. На відміну від попередніх визначень, нова класифікація підкреслює мультифакторний характер стеатозу, що включає не лише порушення жирового обміну, але й зміни вуглеводного метаболізму, наявність оксидативного стресу та запальних процесів. Тобто, МАСХП нині характеризують не лише наявністю стеатозу та стеатогепатиту, а й за ступенем активності запального процесу та стадією фіброзу [Younossi Z. M. et al., 2021]. Ключовою ознакою МАЖХП є накопичення жиру в гепатоцитах понад 5% у поєднанні з відсутністю інших причин захворювання печінки (надмірного споживання алкоголю, вірусних гепатитів або прийому гепатотоксичних препаратів).

МАСХП зазвичай супроводжується іншими метаболічними порушеннями, такими як інсулінорезистентність,



цукровий діабет 2-го типу, ожиріння. Ці порушення значно підвищують ризик серцево-судинних захворювань, передчасної смерті та навіть розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Поширеність МАСХП у світі

Останні епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність МАСХП серед дорослого населення становить 30–33 % [Неміш І. Л., 2024]. Це свідчить про масштабність проблеми, зокрема на тлі зростання рівня метаболічних порушень у популяції.

Генетичні та епігенетичні фактори МАСХП

Сучасні дослідження показують, що у розвитку МАСХП важливу роль відіграють генетичні та епігенетичні фактори. До ключових генетичних варіацій, що асоціюються з підвищеним ризиком захворювання, належать:

- PNPLA3 (пататин-подібний фосфоліпазний домен, що містить білок 3);
- TM6SF2 (трансмембранне суперсімейство 6);
- MBOAT7 (мембранозв'язаний O-ацилтрансферазний домен, що містить білок 7);
- HSD17B13 (гідроксистероїд 17-бета-дегідрогеназа 13).

Ймовірно, що в майбутньому МАСХП отримає додаткові підтипи, що дозволить більш персоналізовано підходити до профілактики, лікування та прогнозування перебігу хвороби.

Крім того, порушення циркадного ритму через змінений режим сну, неправильне харчування чи генетичні мутації також може впливати на метаболізм печінки та сприяти прогресуванню захворювання. Це пов'язано зі змінами експресії генів, які регулюють енергетичний баланс та імунну відповідь [MDPI, 2024].

Особливості МАСХП у жінок пре- та постменопаузального віку

У жінок пре- та постменопаузального віку МАСХП характеризується унікальними патогенетичними особливостями, пов'язаними з гормональними змінами, порушенням жирового обміну та віковими метаболічними процесами.

Естрогени відіграють важливу роль у метаболізмі печінки, оскільки:

- підвищують чутливість до інсуліну;
- знижують вираженість запальних процесів;
- запобігають надмірному накопиченню жиру в гепатоцитах.

У період пременопаузи рівень естрогенів залишається відносно високим, що частково захищає печінку від стеатозу. Проте з настанням постменопаузи концентрація естрогенів значно знижується, що сприяє:

- збільшенню вісцерального жиру;
- підвищенню інсулінорезистентності;
- активації запальних механізмів;
- підвищенню ризику ліпотоксичності печінки.

Це пояснює підвищену схильність жінок у постменопаузі до розвитку МАСХП порівняно з жінками репродуктивного віку.

Роль тригліцеридів, глюкози та інсулінорезистентності в розвитку МАСХП

Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки безпосередньо пов'язана з дисбалансом обміну тригліцеридів, глюкози та інсуліну. Основним джерелом надходження жирних кислот до печінки є тригліцериди крові, які утворюються внаслідок розпаду жирової тканини. У нормі печінка елімінує ці жирні кислоти шляхом:

- синтезу тригліцеридів, які потім транспортуються в кров у складі ліпопротеїнів дуже низької щільності;
- тимчасового накопичення у гепатоцитах у вигляді ліпідних крапель.

Таким чином, метаболізм тригліцеридів є ключовою ланкою патогенезу МАСХП.

З віком у жінок розвивається фізіологічна або набута інсулінорезистентність, яка може спостерігатися навіть за відсутності цукрового діабету. Надлишкове надходження вуглеводів у такому стані сприяє:

- активації *de novo* ліпогенезу — процесу перетворення вуглеводів у жирні кислоти, які накопичуються в печінці;
- утворенню ліпотоксичних сполук, таких як лізофосфатидилхолін, лізофосфатидна кислота, цераміди та діацилгліцероли, які спричиняють ушкодження гепатоцитів.

У постменопаузальному періоді запальні процеси в печінці посилюються через:

- збільшення рівня прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α);
- вікове порушення роботи мітохондрій;
- накопичення вільних радикалів;
- порушення детоксикаційної функції печінки.

Хронічне накопичення токсичних метаболітів сприяє розвитку стресу ендоплазматичного ретикулуму, що, своєю чергою, призводить до фіброзу печінки та прогресування метаболічно-асоційованого стеатогепатиту.

Роль естрогенів у метаболізмі печінки

Зниження рівня естрогенів у пременопаузі та постменопаузі є додатковим чинником розвитку МАСХП. Це відбувається через порушення регуляції азотного обміну, зокрема циклу сечовини.

Функції ферментів циклу сечовини в печінці:

- перетворення токсичного амонію (побічного продукту білкового обміну) у сечовину;
- виведення сечовини з організму через нирки.

Під час менопаузи знижується активність ферментів циклу сечовини, що може бути пов'язано з епігенетичними змінами. Це призводить до накопичення амонію, який токсичний для клітин мозку, впливає на м'язову функцію, сприяючи розвитку саркопенії, порушує роботу імунної системи, впливає на нейротрансмітери, що може сприяти розвитку когнітивних порушень [Thomsen K. L. et al., 2023].

В умовах хронічного стресу порушення детоксикації амонію ще більше ускладнюється через переключення синтезу гормонів на надниркові залози. Старіння гепатоцитів поглиблює ці порушення через комбінацію епігенетичних змін і клітинного стресу.

Вплив змін мікробіому на розвиток МАСХП

У пре- та постменопаузі спостерігаються значні зміни мікробіому кишечника, що сприяє прогресуванню МАСХП:

- зменшується рівень коротколанцюгових жирних кислот, які відіграють ключову роль у регуляції обміну речовин;
- зростає рівень ендотоксинів, що активують Toll-like рецептори і посилюють хронічне запалення в печінці.



Ці фактори можуть сприяти посиленню стеатозу та фіброзу печінки.

Зв'язок МАСХП із метаболічними порушеннями та старінням

До початку періоду менопаузи естрогени підтримують чутливість до інсуліну, регулюють ліпідний обмін та пригнічують запальні процеси.

Після менопаузи їх зниження призводить до:

- збільшення вісцерального ожиріння — основного фактора ліпотоксичності печінки;
- підвищення рівня вільних жирних кислот, що надходять у печінку та стимулюють накопичення тригліцеридів;
- активації стерол-регуляторного елемента-зв'язувального білка, що стимулює ліпогенез;
- зростання синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності.

Зниження антиоксидантного захисту сприяє накопиченню активних форм кисню, що ушкоджують мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум гепатоцитів.

Чому МАСХП часто залишається недіагностованою?

Однією з неприємних особливостей МАСХП є її тривалий безсимптомний перебіг, особливо у жінок без ожиріння.

Основні труднощі діагностики:

- МАСХП може розвиватися за відсутності надмірної ваги, оскільки метаболічні порушення можуть бути присутні навіть при нормальному індексі маси тіла;
- найчастіше хворобу виявляють випадково під час УЗД, еластографії або за результатами лабораторних аналізів;
- неспецифічні симптоми: хронічна втома та слабкість можуть бути пов'язані з метаболічними порушеннями, але не є унікальними для МАСХП.

Які лабораторні показники можуть вказувати на прогресування МАСХП?

Ознаки прогресування фіброзу:

- помірне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартат-амінотрансферази (АСТ) (особливо при збільшенні співвідношення АСТ/АЛТ);

- гепатомегалія — збільшення печінки, яке можна виявити при обстеженні.

Через відсутність специфічних симптомів МАСХП може довгий час залишатися недіагностованою, а ризик прогресування до метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, цирозу або гепатоцелюлярної карциноми залишається високим.

МАСХП у жінок, які мають нормальну масу тіла, характеризується більш прихованим перебігом, тривалим безсимптомним розвитком і часто не діагностується на ранніх стадіях через відсутність типових ознак метаболічного синдрому. Через усі ці фактори, особливо важливим є вибір гормональної терапії, оскільки неправильно обраний шлях введення препаратів може сприяти прогресуванню захворювання, навіть якщо лабораторні показники залишаються в межах норми.

Менопаузальна гормональна терапія та МАСХП

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) використовується для корекції гіпоестрогенних станів у жінок у перименопаузальному та постменопаузальному періодах. Основними її компонентами є естрогени та прогестагени (за необхідності), а ключовими шляхами введення — пероральний та трансдермальний.

У виборі шляху введення основний акцент зазвичай робиться на вплив естрогенів на ліпідний профіль. Відомо, що пероральні естрогени знижують рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїну А (ЛПА), а також підвищують ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) [Polyzos S. A. et al., 2022].

Проте, враховуючи мультифакторну природу МАСХП, вибір шляху введення МГТ повинен враховувати не лише вплив на холестеринний профіль, а й на тригліцериди, оскільки саме підвищення тригліцеридів є ключовим патогенетичним механізмом розвитку МАСХП.

Вплив перорального шляху введення МГТ на тригліцериди та метаболічні процеси

Пероральний прийом естрогенів супроводжується ефектом першого проходження крізь печінку, що може:

- підвищувати рівень тригліцеридів у крові;
- активувати коагуляційні фактори, що збільшує ризик тромбоемболії;
- посилювати оксидативний стрес та запальні процеси — основні причини прогресування МАСХП.

Відомо, що локальне підвищення рівня тригліцеридів у гепатоцитах відбувається ще до зміни їх концентрації у крові, а тому системний моніторинг цього параметра не завжди відображає початкові патологічні зміни в печінці. Зважаючи на це, пероральний шлях введення естрогенів не є оптимальним при МАСХП, оскільки він може підсилювати основні механізми прогресування захворювання.

Переваги трансдермальної МГТ при МАСХП

На відміну від перорального введення, трансдермальні естрогени не проходять первинного метаболізму в печінці, що забезпечує більш нейтральний вплив на рівень тригліцеридів та розвиток системного запалення.

Основні особливості трансдермального введення естрогенів:

- мінімальний вплив на тригліцериди;
- менший ефект впливу на ЛПНЩ, ЛПВЩ та ЛПА порівняно з пероральним введенням;
- нижчий ризик коагуляційних порушень.

Також слід враховувати, що вплив МГТ на ліпідний профіль залежить не тільки від форми введення, а й від типу прогестину. Наприклад, натуральний прогестерон і дидрогестерон мають більш сприятливий профіль порівняно з синтетичними прогестинами, такими як медроксипрогестерону ацетат, які можуть нейтралізувати позитивний вплив естрогенів на метаболізм ліпідів [Polyzos S. A. et al., 2022].

Таким чином, вибір форми МГТ повинен враховувати не лише вплив на холестеринний профіль, а й загальний вплив



на метаболічні процеси, зокрема профілактику підвищення тригліцеридів.

Клінічні дослідження: порівняння трансдермального та перорального введення МГТ

Одне з досліджень (n = 368) порівнювало вплив пероральної (n = 293) та трансдермальної (n = 75) МГТ на МАСХП. Після 12 місяців терапії було встановлено, що:

- поширеність МАСХП знизилася з 24 % до 17,3 % у трансдермальній групі;
- у пероральній групі вона, навпаки, зросла з 25,3 % до 29,4 %.

У групі трансдермальної МГТ не спостерігалось суттєвих змін у лабораторних показниках, тоді як у групі пероральної терапії відзначено:

- зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ;
- підвищення рівня тригліцеридів та ЛПВЩ [Kim S. E. et al., 2023].

У попередніх дослідженнях також було встановлено, що пероральний шлях введення підвищує рівень тригліцеридів, тоді як трансдермальний — навпаки, сприяє їх зниженню [Erenus M. et al., 2001].

МГТ при дисліпідемії та МАСХП: сучасні рекомендації

Згідно з клінічними рекомендаціями EMAS (2020), вибір тактики лікування дисліпідемії у жінок постменопаузального віку залежить від її типу:

- статини є основою лікування дисліпідемії, тоді як МГТ не повинна розглядатися як основний метод корекції ліпідного профілю;
- пероральні естрогени здатні знижувати рівень ЛПНЩ, але при цьому значно підвищують рівень тригліцеридів;
- у жінок із гіпертригліцеридемією рекомендовано використовувати трансдермальну МГТ [Anagnostis P. et al., 2020].

Однак слід зазначити, що ці рекомендації розглядають лише дисліпідемію, а не враховують наявність МАСХП. Враховуючи, що підвищення тригліцеридів є основним механізмом розвитку МАСХП, використання трансдермальної МГТ є більш обґрунтованим вибором у жінок із цим захворюванням.

Перспективи застосування МГТ при МАСХП

Сучасні дослідження свідчать, що естрогенозамісна терапія може бути корисною при МАСХП, оскільки вона:

- покращує ліпідний профіль;
- зменшує рівень прозапальних цитокинів;
- може сповільнювати прогресування фіброзу [Polyzos S. A. et al., 2022].

Проте, МАСХП поки що не є офіційним показанням для МГТ [DiStefano J. K., 2020].

У молодих жінок (< 40 років) з хірургічним гіпогонадізмом ризик розвитку МАСХП збільшується на 50 %, що обґрунтовує необхідність тривалої замісної терапії естрогенами [Florio A. A. et al., 2019].

Таким чином, трансдермальна МГТ є більш безпечною опцією для жінок із МАСХП, оскільки вона не сприяє підвищенню тригліцеридів та зменшує ризик прогресування захворювання.

Відмінності між пероральними та трансдермальними формами естрогенів

Вибір форми введення естрогенів у складі менопаузальної гормональної терапії є важливим аспектом індивідуалізованого підходу до лікування. Пероральні та трансдермальні естрогени мають **істотні відмінності**, що впливають на **ефективність, безпеку та переносимість терапії** [Davis S. R. et al., 2023].

Переваги пероральних естрогенів:

- добре вивчені;
- зручні у застосуванні;
- економічно доступні.

Недоліки пероральних естрогенів:

- збільшують ризик венозного тромбоемболізму (ВТЕ) та жовчнокам'яної хвороби;
- підвищують рівень тироксинзв'язувального глобуліну — можлива потреба у корекції дози тироксину;
- не рекомендовані при підвищеному рівні тригліцеридів, оскільки можуть спричинити значне зростання їх концентрації у крові;
- з обережністю призначаються при хронічному панкреатиті, особливо у разі частих загострень.

Переваги трансдермальних естрогенів:

- уникнення ефекту першого проходження крізь печінку — жодного впливу на тиреотропний гормон та білки згортання крові;
- низький ризик ВТЕ, який наближений до рівня популяційного;
- зручність застосування;
- нейтральний вплив на ліпідний профіль, що особливо важливо при метаболічних порушеннях;
- не збільшують рівень тригліцеридів, що особливо важливо на доклінічних стадіях МАСХП.

Недоліки трансдермальних естрогенів:

- можливе подразнення шкіри (частіше при використанні пластирів, рідше — при застосуванні гелів і спрею);
- іноді неоднорідна абсорбція;
- потреба у регулярній зміні пластиру (двічі на тиждень), що може призвести до помилок у застосуванні.

Трансдермальні форми естрогенів є оптимальним вибором для пацієнток із непереносимістю перорального застосування, порушеннями функції печінки, гіпертригліцеридемією та цукровим діабетом. Вони практично не впливають на фактори згортання крові, ліпопротеїни, глобулін, зв'язуючий статеві гормони, печінкові ферменти, С-реактивний білок, тригліцериди [Kuhl H., 2005].

Ряд досліджень підтверджує відсутність або значне зниження ризику тромбоемболічних ускладнень при застосуванні трансдермальних естрогенів порівняно з пероральними формами [Bachmann G. A. et al., 2007; Canonico M. et al., 2007].

Трансдермальні естрогени: терапевтичні особливості та оптимальні дози

Трансдермальне введення естрогенів забезпечує оптимальний рівень циркулюючого естрадіолу при нижчих дозах, ніж при пероральному прийомі, що робить його найбільш доцільним у стратегії «мінімально можливої дози» при тривалому застосуванні [Buster J. E. et al., 2008; Canonico M. et al., 2007; Santoro N. F. et al., 2004].

В Україні єдина форма естрогену у вигляді спрею з унікальною трансдермальною системою доставки — Лензетто:



- одна доза спрею (90 мкл) містить естрадіол 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг);
- 17β-естрадіол, що входить до складу препарату, є хімічно та біологічно ідентичним до ендogenous естрадіолу [Panay N., Fenton A., 2010];
- Лензетто містить октисалат (2-етилгексилсаліцилат) та етанол 96 %, які покращують проникнення естрадіолу через шкіру [Thomas B. J., Finnin B. C., 2004].

Октисалат широко використовується у дерматологічних препаратах та забезпечує кращу абсорбцію, знижуючи необхідну дозу препарату для досягнення терапевтичного ефекту.

Спирт підсилює проникнення естрадіолу через ліпідний бар'єр шкіри, що підвищує біодоступність препарату [Williams A. C., Barry B. W., 2007].

Переваги Лензетто як трансдермальної форми МГТ

Лензетто застосовує інноваційну технологію дозованого трансдермального розпилення (MDTS), що забезпечує:

- швидке висихання (до 90 секунд);
- простоту використання;
- відсутність липкості та подразнення шкіри;
- можливість індивідуального підбору дози;
- рівномірний розподіл естрадіолу в шкірі [Pendlington R. U. et al., 2001; Parhi R., Swain S., 2018].

Дози Лензетто визначалися на основі рівнів естрадіолу у крові та контролю симптомів клімактерію. Важливо враховувати, що дози спрею не порівнюються 1:1 з іншими формами трансдермальної МГТ (гелі, пластирі) або таблетованими формами, оскільки їх еквівалентність різна.

На відміну від пероральних форм, Лензетто уникає ефекту першого проходження крізь печінку, що мінімізує ризик тромбоутворення та не підвищує рівень тригліцеридів [Sietsema W. K., 2011]. Завдяки сприятливому метаболічному профілю та низькому ризику

ускладнень, трансдермальний естрадіол є оптимальним вибором для пацієнок із гіпертригліцеридемією, МАСХП та іншими метаболічними порушеннями [Castelo-Branco C., Soveral I., 2014].

Рекомендації щодо застосування Лензетто

Лензетто може застосовуватися у монотерапії або в комбінованому режимі:

- монотерапія — у жінок після тотальної гістеректомії (за відсутності ендометріозу в анамнезі);
- комбінована терапія — у жінок зі збереженою маткою або після субтотальної гістеректомії (через можливе збереження частини ендометрію).

У перименопаузі та ранній постменопаузі може застосовуватися циклічний режим комбінованої терапії (за згодою пацієнтки на збереження менструальноподібних кровотеч). Ризики гормональної терапії мінімізуються при виборі трансдермального шляху введення та оптимальної дози.

Завдяки відсутності впливу на тригліцериди, низькому ризику тромбозів та оптимальному метаболічному профілю, Лензетто є безпечною та ефективною опцією для пацієнок із метаболічними порушеннями, включаючи МАСХП.

Висновки

1. МАСХП у жінок може розвиватися навіть за відсутності ожиріння, цукрового діабету чи метаболічного синдрому. Це пов'язано з тим, що накопичення тригліцеридів у печінці може відбуватися без системних змін у крові і бути довго безсимптомним. Криптогенна МАСХП (причина невідома і зв'язки з іншими факторами не встановлено) потребує особливої уваги особливо у виборі гормональної терапії, рівень ЛПНЩ не є визначальним при виборі препаратів, а слід звертати увагу на потенційну загрозу з боку прихованого накопичення тригліцеридів в печінці.

2. Жінки з МАСХП без ожиріння мають особливо високий ризик пізньої діагностики, оскільки захворювання не

супроводжується типовими метаболічними порушеннями. Внаслідок цього підвищення тригліцеридів у печінці може залишатися непомітним при рутинних лабораторних аналізах.

3. Пероральні естрогени підвищують рівень тригліцеридів та можуть сприяти прогресуванню МАСХП, навіть якщо показники крові залишаються в межах норми. Це відбувається через локальне накопичення тригліцеридів у гепатоцитах, що запускає каскад запальних та фібротичних змін у печінці, що потребує подальшого дослідження.

4. Трансдермальні естрогени є безпечним універсальним вибором для пацієнок із МАСХП завдяки тому, що:

- не чинять впливу на рівень тригліцеридів у печінці;
- не активують фактори згортання крові;
- не стимулюють розвиток запальних процесів;
- чинять мінімальний вплив на метаболізм печінки, що потребує подальшого дослідження.

5. Трансдермальна форма Лензетто забезпечує оптимальне дозування та стабільні рівні естрадіолу, що робить його найкращим вибором для жінок із прихованою або діагностованою МАСХП.

6. Наукові дані змінили погляди на вибір МГТ: раніше орієнтація була на ЛПНЩ, а тепер головним фактором можуть бути тригліцериди. Це означає, що вибір між пероральними та трансдермальними формами естрогенів повинен базуватися на безпечності для печінки, а не лише на ЛПНЩ.

7. Враховуючи труднощі ранньої діагностики МАСХП, трансдермальні естрогени є пріоритетним варіантом навіть для жінок, які не мають явних метаболічних порушень. Вибір трансдермальних форм дозволяє унеможливити потенційне прогресування прихованого стеатозу печінки та мінімізувати ризики ускладнень.

Таким чином, трансдермальна МГТ, Лензетто, є не просто альтернативою, а найбільш безпечним і раціональним вибором для жінок із МАСХП та метаболічними ризиками, незалежно від маси тіла та рівня ЛПНЩ. Дослідження тривають.

Надійшла: 25.02.2025

Відомості про автора

Ауріка Альбертівна Суханова, доктор медичних наук, професор, автор 132 наукових робіт, 7 патентів на винахід. Член правління ГО «Асоціація кольпоскопії та цервікальної патології». Член ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України». Член Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE). Член міжнародного товариства інфекційних хвороб в акушерстві та гінекології (ISIDOG). Член Товариства ендометріозу та захворювань матки (SEUD).

