

Нерегулярність менструального циклу — єдина скарга на прийомі: тактика лікаря

Менструальний цикл (МЦ) є невід’ємною складовою нормальної фізіології організму, а його особливості та перебіг повністю відображають стан здоров’я жінки. Як відомо, нормальним вважається МЦ тривалістю 21-35 днів. Відхилення в межах до 7 днів є варіантом норми й не потребує лікування.

Найважливішою характеристикою МЦ є його регулярність. На цей процес впливає чіткий, злагоджений взаємозв’язок між гіпоталамо-гіпофізарною системою, усіма ендокринними залозами та яєчниками. Тож навіть найменші відхилення на будь-якому з рівнів регуляції можуть спричинити порушення МЦ.

Ледь не щодня у своїй клінічній практиці лікарям-гінекологам доводиться консультовати пацієнток зі скаргами на нерегулярність МЦ. На перший погляд, звернення до спеціаліста через такий неоднозначний симптом може розглядатися як необов’язкове, проте така скарга є досить серйозною й має одразу насторожити лікаря. Пояснення цьому дуже просте: нерегулярність МЦ свідчить про відсутність овуляції, а отже, унеможлиблює реалізацію жінкою своєї репродуктивної функції.

Виділяють наступні причини порушення МЦ:

- хронічні стресові ситуації (психоемоційні травми, недосипання, зміна часових поясів);
- екстрагенітальні захворювання (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння);
- застосування деяких медикаментів (антидепресанти, хіміотерапія);
- розлади в роботі органів ендокринної системи.

При детальному зборі анамнезу пацієнтки особливу увагу слід звертати на останній пункт у переліку можливих причин порушення МЦ і вчасно діагностувати основне захворювання. Це пов’язано з тим, що в 50-70% випадків саме ендокринна патологія призводить до подібної симптоматики.

Що є найчастішою ендокринною причиною порушення МЦ?

Однією з найбільш поширених ендокринопатій у жінок із порушеннями МЦ є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — гормонально-метаболічний розлад, що характеризується дисфункціями всіх ендокринних залоз (яєчники, підшлункова залоза, наднирники, гіпоталамус, гіпофіз).

СПКЯ супроводжують наступні симптоми:

- оліго-/аменорея, нерегулярний цикл (<21 або >35 днів; <8 циклів за рік);
- оволосіння за чоловічим типом (груди, живіт, обличчя);
- акне;
- надмірна вага;
- мастопатія (низький рівень прогестерону внаслідок домінування естрогенів через відсутність овуляції);
- депресія.

Чим небезпечний СПКЯ?

Клінічні прояви СПКЯ вкрай варіабельні, але на першому місці завжди стоять метаболічні зміни. У 50% випадків розлади обміну речовин присутні на фоні абсолютної нормальної маси тіла. Гормональний дисбаланс призводить до проблем з яєчниками: яйцеклітини не дозрівають або не виходять із фолікула. У такій ситуації неминучими наслідками стають метаболічний синдром та неплідність. На даний час СПКЯ розглядається як проблема, пов’язана не лише з порушеннями репродуктивної функції, а й із набагато більш серйозними віддаленими ризиками для здоров’я (Bart C., Fauser J.M. et al., 2012), зокрема дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу, раком ендометрія, депресією і неалкогольною жировою хворобою печінки. Асоційовані з репродуктивною функцією та вагітністю ризики в осіб із СПКЯ включають гестаційний діабет,

гіпертензію вагітних, прееклампсію, передчасні пологи й перинатальні ускладнення.

Для діагностики СПКЯ рекомендовано дотримуватись Роттердамських критеріїв (The Androgen Excess and PCOS Society criteria, 2009). Діагноз СПКЯ встановлюється, якщо у жінки одночасно присутні дві із трьох наступних ознак: симптоми надмірної активності або надмірної секреції андрогенів (клінічні чи біохімічні); оліго- або ановуляція; полікістозні яєчники за результатами ультразвукового дослідження (УЗД).

Зміни на УЗД мають відповідати таким оновленим параметрам:

- збільшення об’єму яєчників (>10 см³), розрахованого за формулою: 0,5×довжина×ширина×товщина;
- наявність більш ніж 25 фолікулів діаметром від 2 до 9 мм.

За результатами досліджень, проведених групою експертів Національного інституту здоров’я США (National Institute of Health, NIH), було виділено чотири фенотипи (клінічні варіанти) СПКЯ [1]:

- А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;
- С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Обстеження жінки з підозрою на СПКЯ включає проведення УЗД органів черевної порожнини з акцентом на яєчники, а також аналізів на визначення рівнів андрогенів, глюкози, глікованого гемоглобіну, інсуліну, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину, ліпідного профілю тощо. Таким чином, при встановленні діагнозу СПКЯ лікар бере до уваги клінічну симптоматику, результати гормонального обстеження та УЗД.

Чому при СПКЯ важлива корекція інсулінорезистентності?

Терапія СПКЯ має враховувати патологічні прояви, вік та репродуктивні плани жінки. Основною метою лікування є зниження всіх можливих ризиків, пов’язаних із СПКЯ, та запобігання віддаленим наслідкам хвороби.

В основі патогенетичного механізму розвитку СПКЯ лежить стан зниженої чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну — інсулінорезистентність. Внаслідок цього гіперінсулінемія перешкоджає овуляції, стимулює вироблення тестостерону яєчниками та призводить до розвитку ожиріння. Тож зрозуміло, що найбільш оптимальним варіантом лікування буде той, що сприятиме корекції інсулінорезистентності й асоційованих із нею метаболічних розладів [2].

Ще в 1990-х роках на основі результатів низки досліджень було зроблено висновки про те, що активність інсуліну може залежати від інозитолфосфатної системи, а власне — від недостатності D-кіро-інозитулу (DCI). З того часу й почалось поглиблене вивчення впливу цієї сполуки на ендокринні, метаболічні та репродуктивні параметри СПКЯ. DCI — це один із стереоізомерів інозитулу, що відіграє роль вторинного месенджера у внутрішньоклітинній передачі сигналу та забезпечує функціонування цілого ряду рецепторів (до інсуліну, катехоламінів, факторів росту, статевих

гормонів). Інозитол є синергістом вітамінів B₆, PP, макроелементів (кальцію, магнію) та фолатів.

Які ефекти D-кіро-інозитулу виявлено у дослідженнях?

Результати дослідження La Marca et al. (2015) продемонстрували, що застосування DCI асоційоване з нормалізацією МЦ у результаті зниження інсулінорезистентності та концентрації антимюллерового гормону. У свою чергу, J.E. Nestler et al. (1999) вивчали ймовірність впливу DCI на підвищення чутливості до інсуліну, яке може позитивно позначитися на овуляції та виробленні яєчниками андрогенів у жінок із СПКЯ. За участі пацієнток (n=44) віком від 18 до 40 років із олігоменореєю та гіперандрогенією рандомним методом було створено групи прийому DCI (1200 мг/добу) та плацебо. Щотижневе вимірювання рівня прогестерону у постовуляторному періоді виявило схожі ефекти в обох групах. Натомість показники зниження систолічного (з 130±7 до 126±7 мм рт. ст.) та діастолічного (з 89±5 до 85±6 мм рт. ст.) артеріального тиску (АТ) у групі DCI істотно відрізнялися від значень у групі плацебо (p<0,001 і p=0,05 відповідно). Аналогічно була зафіксована різниця у зниженні рівнів загального холестерину, тригліцеридів серед пацієнток, що отримували DCI, на противагу плацебо (p=0,03 та p=0,002 відповідно).

A.S. Lagana et al. провели обстеження пацієнток (n=48) із СПКЯ, які проходили курс терапії DCI у дозі 1 г/добу та фолієвою кислотою у дозі 400 мкг/добу протягом 6 міс. У результаті було встановлено позитивний ефект такого лікування щодо зниження систолічного АТ, індексу Феррімана — Голлвея, співвідношення ЛГ/ФСГ, загального та вільного тестостерону, пролактину та індексу НОМА (індекс інсулінорезистентності). У 62,5% випадків (p<0,05) відзначалося відновлення МЦ [5].

У жінок із СПКЯ та нормальною масою тіла (ІМТ 20,0-24,4 кг/м²) призначення DCI у дозі 600 мг/добу дало змогу знизити рівень інсуліну, вільного тестостерону та тригліцеридів на фоні нормалізації АТ. Разом із цим було відмічено появу овуляції (Puotinen M.J. et al., 2002).

Відомо, що СПКЯ часто асоційований із ожирінням, тому призначення DCI у цієї категорії пацієнток виправдав себе й наочно продемонстрував зменшення ІМТ, підвищення сенсibilізації до інсуліну серед жінок із СПКЯ та цукровим діабетом в анамнезі. Також було виявлено нормалізацію рівня тестостерону, сироваткового андростендіону та гонадотропін-рилізінг-гормон-індуковану відповідь ЛГ (Genazzani A.D. et al., 2014) [4].

Проведені численні дослідження згодом дали змогу застосовувати препарати інозитулу у сфері допоміжних репродуктивних технологій для отримання яйцеклітин високої якості. Для вивчення даного механізму впливу P. Piomboni et al. (2014) провели дослідження жінок (n=86) із СПКЯ, в якому оцінювали рівень оксидативного стресу фолікулярної рідини та якість ооцитів після використання DCI й метформіну [6]. На етапі підготовки до оваріальної стимуляції пацієнток було розділено на три групи: жінки, які отримували DCI в дозі 500 мг/добу [1]; особи, які приймали метформін у дозі 850 мг/добу [2], та контрольна група [3]. Результати показали, що через 3 міс лікування в 1-й групі було виявлено зменшення оксидативного та запального стресу фолікулярної рідини й,

як наслідок, отримано яйцеклітини високої якості. Слід зауважити, що не було зареєстровано побічних ефектів від застосування DCI на противагу метформіну, прийом якого часто супроводжується низкою несприятливих реакцій.

На фармацевтичному ринку України DCI представлений комплексом Проталіс, 1 таблетка якого містить DCI — 500 мг, фолієвої кислоти (вітамін B₉) — 200 мкг, ціанокобаламіну (вітамін B₁₂) — 1,25 мкг і марганцю — 1 мг. Така комбінація компонентів показана для сприяння нормалізації овуляції та відновлення фертильності. Зокрема, фолієва кислота, беручи участь у синтезі амінокислот (метіоніну, серину), холіну, пуринів і піримідинів, запобігає гіпергомоцистемії й знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки у плода. Крім того, дія інозитулу підсилює біологічний ефект фолатів [3]. Ціанокобаламін, як відомо, відіграє важливу роль у стимуляції еритропоезу та регенерації фолієвої кислоти, саме тому показаний одночасний прийом цих вітамінів. Вітамін B₁₂ володіє нейропротективною дією, яка сприяє зниженню дратівливості, підвищенню концентрації уваги та пам’яті. Марганець відіграє роль антиоксиданту, бере участь у жировому та вуглеводному обміні, у роботі щитоподібної залози і, що важливо при СПКЯ, забезпечує нормальну секрецію інсуліну в організмі.

Вагомий потенціал використання інозитолів для корекції інсулінорезистентності при СПКЯ був нещодавно продемонстрований у ході клінічного дослідження за участю 60 пацієнток з діагнозом СПКЯ, 30 із яких було рекомендовано програму модифікації способу життя (дієтотерапія та фізична активність) у поєднанні із прийомом комплексу Проталіс (по 2 таблетки на день протягом 6 міс), а 30 — лише модифікацію способу життя (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2018). На фоні прийому комплексу Проталіс у пацієнток із СПКЯ підвищилася частота регулярних овуляторних МЦ у динаміці спостереження — з 13,33 до 56,66% (порівняно з 13,33 до 20% у контрольній групі), а також знизилася частота акне — із 73,33 до 23,33% (порівняно з контрольною групою — від 70 до 59,33%). Через 6 міс прийому комплексу Проталіс було відзначено достовірне підвищення у плазмі крові рівня прогестерону, зниження рівня вільного тестостерону, андростендіону та гомоцистеїну, а також зниження індексу вільного тестостерону та індексу НОМА.

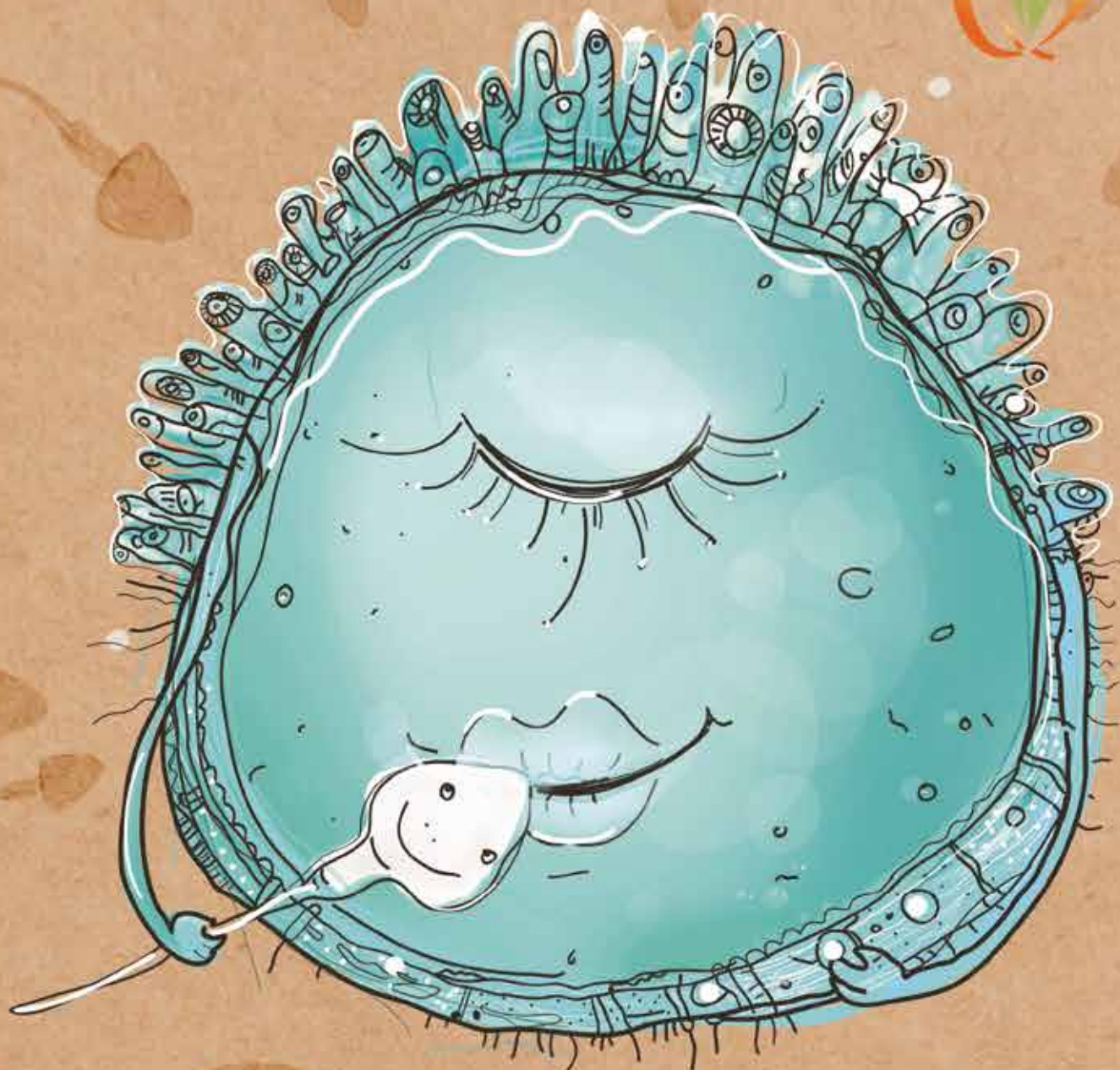
Отже, лікар, до якого звертається жінка з єдиною скаргою на порушення регулярності МЦ, завжди повинен мати настороженість щодо наявності в пацієнтки СПКЯ. Перспективним при СПКЯ є Проталіс, курсовий прийом якого може бути рекомендований довгостроково (аж до настання менопаузи) з урахуванням його позитивного впливу на інсулінорезистентність як на один із ключових механізмів ендокринних і метаболічних розладів, характерних для даної патології.

Література

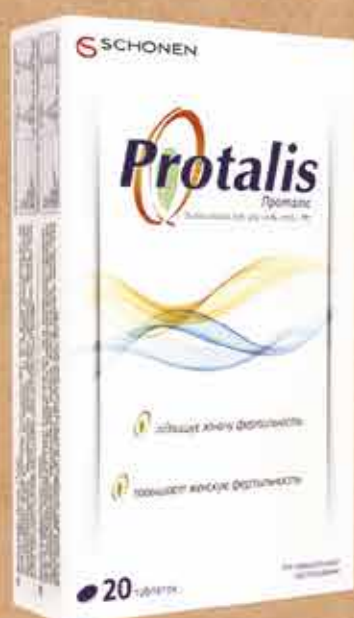
1. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016). DOI:10.18370/2309-4117.2016.30.19-31. — С. 20-22.
2. Baillargeon J.P., Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril* 88.4 (2007): 886-93.
3. Cogram P., Tesh S., Tesh, J. et al. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod* 17.9 (2002): 2451-8.
4. Genazzani A.D., Santagni S., Rattighieri E., Chierchia E., Despini G., Marini G., Prati A., Simoncini T. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *2014 Jun*;30(6):438-43. DOI: 10.3109/09513590.2014.897321.
5. Lagana A.S., Barbaro L., Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. *Arch Gynecol Obstet* 291.5 (2015): 1181-6. DOI: 10.1007/s00404-014-3552-6.
6. Piomboni P., Focarelli R., Capaldo A. et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet* 31.10 (2014): 1269-16. DOI: 10.1007/s10815-014-0307-z.

Підготувала **Наталія Довбенко**





А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



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