

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.60-66>



О.В. БУЛАВЕНКО

д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-1207-9046

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-9375-7509,

О.А. ТАРАН

д. мед. н., професорка кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-8808-7539,

О.В. ФУРМАН

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-6874-3271

В.В. КЛИВАК

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-2825-884X

Контакти

Булавенко Ольга Василівна
Тел.: +38(067)7112208
E-mail: remedivin@gmail.com

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним ендокринологічним захворюванням, яке вражає 5–10% жінок репродуктивного віку й характеризується хронічною ановуляцією та гіперандрогенією (ГА). Відповідно до «Міжнародної науково обґрунтованої настанови з оцінювання та лікування СПКЯ» (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS)) від 2023 року, цей синдром слід діагностувати за допомогою переглянутих консенсусних Роттердамських критеріїв, які тепер оновлено до критеріїв, що ґрунтуються на доказах [1]. У дорослих цей діагноз передбачає наявність двох із таких ознак: а) клінічної / біохімічної ГА, б) овуляторної дисфункції та в) полікістозу яєчників за даними УЗД або підвищення рівня антимюллерового гормону (АМГ) після виключення інших причин цих ознак. У разі наявності нерегулярних менструальних циклів і ГА УЗД та визначення рівня АМГ для діагностики не потрібні. У підлітків необхідними критеріями є як ГА, так й овуляторна дисфункція, водночас УЗД і визначення АМГ не рекомендуються через низьку специфічність. Після встановлення діагнозу оцінювання та лікування мають враховуватися репродуктивні, метаболічні, серцево-судинні, дерматологічні особливості, характер сну та психологічний стан. Рекомендується розробити довічний план репродуктивного здоров'я, який охоплює оцінювання чинників ризику до зачаття, здоровий спосіб життя та запобігання збільшенню ваги, а також оптимізацію фертильності. Метаболічні чинники ризику, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та розлади сну посилюються за СПКЯ, тому рекомендується їхній скринінг і лікування [1].

СПКЯ діагностується у випадку, якщо в процесі УЗД виявляються принаймні дві овуляторні дисфункції (ОД), клінічна або біохімічна ГА і морфологія полікістозних яєчників (ПКЯ) [2]. ОД означає або нерегулярні менструації з інтервалами менше ніж 21 або більше ніж 35 днів, або менше ніж вісім менструацій на рік. Клінічна ГА може проявлятися як гірсутизм, алопеція за чоловічим типом та акне, водночас підвищення рівня андрогенів у си-

рватці може свідчити про біохімічну ГА. СПКЯ діагностується, якщо в будь-якому з яєчників є 12 або більше фолікулів діаметром 2–9 мм та/або об'єм яєчника перевищує 10 мл (в оновлених рекомендаціях, опублікованих у 2023 році, кількість фолікулів збільшено до 20). Відповідно до Роттердамських критеріїв, чотири різні фенотипи СПКЯ класифікують як А (ГА, ОД і ПКЯ), В (ГА і ОД), С (ГА і ПКЯ) і D (ОД і ПКЯ). Різноманітність фенотипів означає, що патофізіологія СПКЯ є складною та багатофакторною [3].

Раніше СПКЯ вважався репродуктивним розладом, що впливає на фертильність. Проте згодом СПКЯ було перекласифіковано як метаболічний розлад, оскільки інсулінорезистентність (ІР) визнана одним із ключових його складників. Пацієнтки із СПКЯ зазвичай страждають на ожиріння та ІР [4], маючи підвищений ризик метаболічного синдрому, цукрового діабету типу II і серцево-судинних захворювань. Більше ніж половина пацієнток із СПКЯ мають клінічне ожиріння. Дослідження, проведені в США, Італії, Китаї та Іспанії, показали, що частота ожиріння у хворих на СПКЯ становить відповідно 69, 38, 43 і 20% [5]. Зазвичай за СПКЯ спостерігається центральне відкладення жиру, причому збільшення відкладення жиру в ділянці живота особливо пов'язане з ГА і підвищеним метаболічним ризиком [5].

ІР визначається як порушення дії інсуліну в основних органах-мішенях, як-от м'язи, жирова тканина й печінка. Хоча немає єдиного консенсусу щодо того, як оцінювати даний стан, репрезентативним показником для ІР вважається оцінка моделі гомеостазу (індекс НОМА) [6]. Крім того, граничні значення НОМА для ІР можуть залежати від поглядів дослідників, які їх вивчають. Дослідники використовують 66-, 90- і 95-й процентилі індексу НОМА в здоровій популяції. Загальна поширеність ІР серед пацієнток із СПКЯ становить від 30 до 35% і є більшою в жінок з ожирінням, ніж в осіб без ожиріння [7].

Ожиріння, центральне ожиріння та ІР, зокрема, вважаються основними причинами СПКЯ. Особливу увагу привертає безпліддя як одне з потенційних ускладнень ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних розладів, оскільки 15% пар у всьому світі страждають від проблем із фертильністю, які часто асоцію-

ються з ожирінням, дисліпідемією та метаболічним синдромом. Зокрема, СПКЯ асоціюється з ГА й ОД, демонструючи характеристики нерегулярних менструальних циклів і надмірного рівня андрогенів, зокрема гірсутизм і акне. Дослідження A.S. Gnanadass та співав. (2021) показало, що жінки із СПКЯ мають більший рівень ожиріння, що може посилити пов'язані із СПКЯ чинники ризику, як-от ІР та метаболічні захворювання [8].

Печінка є метаболічним центром організму, тому що всі поживні речовини проходять через неї після всмоктування в кишечнику. Отже, основні молекулярні каскади метаболічних захворювань охоплюють ліпотоксичність, дисрегуляцію аутофагії, стрес ендоплазматичного ретикулу, ІР та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) на сьогодні є найпоширенішим захворюванням печінки в усьому світі і вражає 30% людей старше за 18 років. Одне з досліджень показало, що НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням і цукровим діабетом типу II [9]. Незважаючи на те, що стеатоз печінки є доброякісним станом і також часто спостерігається в жінок із СПКЯ, прогресувальна хвороба печінки часто діагностується в осіб з ожирінням. Стійкий гіперглікемічний стан, спричинений ожирінням або цукровим діабетом, призводить до подальших змін метаболізму печінки, які не є компенсаторними. Ці зміни печінкового метаболізму – загальний типовий шлях для прогресування захворювань печінки та яєчників. Тому пацієнтки із СПКЯ мають пройти скринінг на НАЖХП за допомогою моніторингу активності амінотрансфераз крові та УЗД для оцінки абдомінального стеатозу печінки [10].

Мета огляду: обґрунтувати розуміння нових метаболічних механізмів печінки за СПКЯ як ключового чинника захворюваності та загострення СПКЯ, а також узагальнити терапевтичні підходи до корекції ускладнень СПКЯ, зокрема порушень функції печінки, на прикладі препарату Гепатомуніл®.

ЧИННИКИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ТА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В ЖІНОК ІЗ СПКЯ

Епідеміологія

«Класичний» СПКЯ вражає 6–10% жінок репродуктивного віку і його частота може бути вдвічі вищою, якщо використовувати ширші Роттердамські критерії.

Клінічні ознаки та патологія

Безпліддя є однією з найпоширеніших хронічних проблем зі здоров'ям молодих людей. Згідно з клінічним дослідженням, 57% жінок звертаються за медичною допомогою з приводу безпліддя, водночас у чоловіків цей показник становить 53%. У середньому кожна восьма жінка та кожен десятий чоловік у віці від 16 до 74 років мають проблеми з фертильністю [11]. Захворюваннями, які найчастіше виявлялися в жінок, були СПКЯ, порушення овуляції, нез'ясована безплідність, ендометріоз, спайки таза, непрохідність маткових труб, інші аномалії фаллопієвих труб і гіперпролактинемія.

Причини безпліддя в жінок також класифікуються на проблеми з овуляцією (15–25%), проблеми з фаллопієвими

трубами та очеревиною (25–35%), безпліддя невідомої етіології (10–20%). Усі жінки переживають період менопаузи, коли припиняється синтез естрогену. Відсутність естрогену може спричинити такі проблеми зі здоров'ям, як андройдне ожиріння (тобто центральний або абдомінальний розподіл жиру), ІР, дисліпідемія та остеопороз. У міру старіння пацієнток із СПКЯ оваріальний цикл нормалізується наприкінці репродуктивного віку через дедалі більшу кількість спонтанних овуляторних циклів. У проспективному когортному дослідженні, яке охоплювало 118 жінок із «класичним» СПКЯ та здорових осіб відповідного віку від 20 до 40 років, частка ановуляторних циклів зменшувалася зі 100% до 73% із віком пацієнток [12]. Автори зіставляли жінок із СПКЯ, у яких цикли стали овуляторними з віком, із тими, у яких цикли залишалися ановуляторними. Результати показали, що в жінок, у яких овуляторний цикл нормалізувався з віком, метаболічні показники чутливості до інсуліну та ліпідного профілю були подібними до показників контрольної групи. Однак у жінок, у яких оваріальний цикл став аномальним, метаболічні показники були гіршими, ніж у контрольній групі. Незважаючи на те, що метаболічні функції деяких жінок із СПКЯ покращуються з віком унаслідок настання менопаузи, зміни у формі тіла та переважне збільшення вісцерального ожиріння викликають більші метаболічні ускладнення в таких хворих, особливо в пацієнток з ожирінням. Ключовий фактор, що визначає покращення овуляторних циклів і подальший ризик серцево-судинних захворювань, необхідно дослідити в майбутньому [13].

Жінки із СПКЯ частіше мають дисліпідемію та ІР з компенсаторною гіперінсулінемією, цукровий діабет типу II, метаболічний синдром і серцево-судинні проблеми.

Патофізіологія та внутрішні процеси СПКЯ є складними, оскільки за різної етіології багато симптомів тісно пов'язані між собою. Взаємодія цих систем обумовлює такі клінічні характеристики, як ОД, ГА, морфологія ПКЯ, супутні порушення настрою, психосексуальні розлади та тривалі захворювання. Кілька досліджень продемонстрували підвищення рівня депресії та тривоги в жінок із СПКЯ. Ефекти СПКЯ не обмежуються проблемами якості життя, як-от ановуляція, безпліддя та ускладнення вагітності, але також впливають на психічний добробут, спричиняючи депресію та тривожні розлади [14].

Гіперандрогенемія

Постійні високочастотні викиди гонадотропного релізинг-гормону (ГнРГ) у пацієнток із СПКЯ спричиняють збільшення амплітуди імпульсів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що призводить до надмірної секреції ЛГ і відносної нестачі фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), що спричиняє ГА [15]. ГА є незалежним предиктором порушень функції печінки та НАЖХП за СПКЯ, і пацієнтки із СПКЯ та ГА мають більш виражений стеатоз, ніж жінки із СПКЯ без ГА [16]. ГА також є незалежним чинником ризику НАЖХП в осіб із СПКЯ без ожиріння [17]. Отже, ГА впливає на розвиток і прогресування НАЖХП за СПКЯ, впливаючи на метаболізм ліпідів у печінці, дисбаланс апоптозу та аутофагії, метаболізм амінокислот із розгалуженим ланцюгом і розвитком запалення.

Інсулінорезистентність

ІР наявна в 50–70% жінок із СПКЯ, які мають нормальний індекс маси тіла (ІМТ), але частіше спостерігається в жінок із СПКЯ з надмірною вагою або ожирінням [18]. Крім того, ГА та хронічне запалення низького ступеня за СПКЯ сприяють прогресуванню ІР, і тому спостерігається значна вираженість ІР у хворих на СПКЯ. ІР добре вивчена в механізмах патогенезу НАЖХП: як у традиційній теорії «двох ударів», так і в новітній теорії «множинних ударів» [19]. Кілька клінічних досліджень підтвердили, що ІР є чинником ризику НАЖХП за СПКЯ та пов'язана із фіброзом печінки в пацієнок із СПКЯ [20]. За ІР периферичні тканини менш метаболічно чутливо реагують на циркулювальний інсулін, а інгібувальний ефект інсуліну на ліполіз у периферичній жировій тканині знижується, що призводить до ектопічного відкладення великої кількості вільних жирних кислот у печінці [21]. Підвищений рівень глюкози та інсуліну за ІР сприяє новому виробленню внутрішньопечінкового жиру [22]. ІР спричиняє пошкодження печінки через підвищену ліпотоксичність, окислювальний стрес й активацію запального каскаду; вона також спричиняє фіброз печінки, активуючи зірчасті клітини печінки та сприяючи надмірному виробленню позаклітинного матриксу через прямі та непрямі шляхи [23]. Отже, ІР є важливим чинником ризику НАЖХП за СПКЯ.

Ожиріння

У багатьох клінічних дослідженнях частота центрального ожиріння в жінок із СПКЯ становить 94–96%, якщо як критерій приймати обвід талії [24]. Якщо ж як критерій використовувати ІМТ, частка пацієнок із надмірною вагою становитиме 11,9%, а частка жінок з ожирінням – 71,3% [25]. Це вказує на те, що ожиріння дуже поширене серед жінок із СПКЯ.

СПКЯ спричиняє збільшення ваги та ожиріння, що пов'язано з ліполітичною функцією андрогенів на адипоцитах. Тестостерон сприяє вивільненню неетерифікованих жирних кислот із вісцеральних адипоцитів в організмі та порушує диференціацію адипоцитів і утворення адипокінів, що призводить до накопичення локальної жирової тканини, особливо в черевній порожнині [26]. Ожиріння також пов'язане з нижчим постпрандіальним термогенезом, депресивним настроєм і порушеннями психічного здоров'я, а також відсутністю фізичних вправ у жінок із СПКЯ. Систематичний огляд і метааналіз 23 досліджень за участю 7148 пацієнок, показали, що жінки в пременопаузі із СПКЯ мали підвищений у 2,5 рази ризик НАЖХП порівняно з контрольною групою, причому ІМТ був основним чинником [27].

За ожиріння виникає ліподистрофія і здатність жирової тканини накопичувати надлишкову енергію знижується, що змушує гепатоцити акумулювати надлишок ліпідів. Крім того, за ожиріння порушується баланс адипокінів, і секретовані адипокіни зміщуються в бік більш адипогенного, запального та фіброгенного напрямку. Через ці механізми ожиріння може загострити НАЖХП за СПКЯ [28].

Хронічне запалення низького ступеня

Хронічне запалення низького ступеня за СПКЯ може бути опосередковане ожирінням і ГА [29]. Гіпертрофія

адипоцитів за СПКЯ спричиняє інтерстиціальну компресію судин, що призводить до неадекватної перфузії та гіпоксії в жировій тканині, що водночас стимулює активацію чинника NF-κB і регулює експресію ключових генів, залучених до запальної відповіді [30]. Цей процес індукує виробництво та вивільнення багатьох медіаторів і запускає хронічне запалення низького рівня в організмі, водночас інтерлейкіни типу 6 та 1β також можуть стимулювати синтез С-реактивного білка в печінці [31]. Компенсаторний процес клітинної гіпертрофії та проліферації функціонально порушених адипоцитів зумовлює синтез великої кількості цитокінів, які індукують запальні реакції, пошкодження клітин і апоптоз. Різноманітні імунні клітини (наприклад, макрофаги, Т-лімфоцити тощо) також проникають під час гіпертрофії адипоцитів, виробляючи цитокіни, які взаємодіють з адипокінами та спричиняють дисбаланс між про- і протизапальними цитокінами, що призводить до запалення печінки [32].

Генетичні та епігенетичні чинники

СПКЯ має значний спадковий компонент. Це сімейне захворювання з одним аутосомним пріоритетним впливом гена й змінним фенотипом, тож сімейний анамнез вважається одним з основних чинників ризику розвитку СПКЯ [33]. Жінка має ризик розвитку СПКЯ на рівні близько 40%, якщо її сестра також страждає на це захворювання. Результати однофакторної генетичної моделі показують, що генетична дисперсія у випадках СПКЯ становить 66% [34]. Ризик розвитку СПКЯ у дочок, якщо він є у їхніх матерів, збільшується в п'ять разів. Отже, СПКЯ є гетерогенним розладом, який має сильний генетичний компонент впливу.

Окислювальний стрес

Накопичення ліпідів у гепатоцитах спричиняє ліпотоксичність через зменшення окисного фосфорилування та зміни надходження кальцію в мітохондрії, що призводить до дисфункції ланцюга транспортування електронів, який також виробляє активні форми кисню (АФК). Аномальна діяльність мітохондрій спричиняє дисбаланс між прооксидантною та антиоксидантною активністю, що надалі призводить до зниження метаболізму жирних кислот і подальшого синтезу АФК. Окислювальний стрес перериває передачу сигналів і окисно-відновний баланс, ще більше посилюючи активність АФК, що пошкоджує мембрану мітохондрій і загрожує діяльності системи антиоксидантного захисту [35].

Патогенез СПКЯ також безпосередньо пов'язаний з окисним стресом. На сьогодні завдяки передовим дослідженням доведено, що пошкодження, спричинене АФК, може відбуватися в яєчниках, де це може погіршити якість ооцитів, а також викликати апоптоз гранульозних клітин, що призводить до ановуляції та дегенерації жовтого тіла [36]. У дослідженні Е.М. Zainab і співавт. (2023) у хворих на СПКЯ спостерігалось посилене виробництво АФК, асоційоване з мононуклеарними клітинами. Цей сплеск АФК може викликати прозапальний каскад [37]. Отже, ймовірно, посилений окислювальний стрес найбільше відповідає за ановуляцію, підвищення рівня глюкози.

НАЖХП і неалкогольний стеатогепатит за СПКЯ

Багато метаболічних проявів, як-от ІР, ГА та дисліпідемія в жінок із СПКЯ подібні до метаболічних проявів НАЖХП та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Крім того, багато досліджень підтвердили високу поширеність НАЖХП у жінок із СПКЯ [38]. Крім того, той факт, що високі рівні андрогенів беруть участь у розвитку стеатозу печінки в жінок із СПКЯ, широко визнаний [39]. Підвищений рівень ендogenous тестостерону, спричинений летрозолом, може призвести до стеатозу печінки в щурів із синдромом полікістозних явищ, до того ж ГА пригнічує передачу сигналів АМФ-активованої протеїнкінази α (AMPK α), яка регулює метаболізм ліпідів. Крім того, нещодавні дослідження мітохондріальної дисфункції також припускають наявність зв'язку між СПКЯ і НАЖХП [40]. Через такі мутації мітохондріальних генів, як стійкий окислювальний стрес від аномальних мітохондрій, може посилитися ГА, ІР та накопичення ліпідів, які сприяють НАЖХП і СПКЯ [41]. Проте конкретний механізм НАЖХП у пацієнток із СПКЯ ще належить з'ясувати.

ЛІКУВАННЯ

Основним методом лікування метаболічної дисфункції за СПКЯ є зміна способу життя, що покращує фертильність. Згідно з дослідженнями, зміна способу життя покращує овуляцію в пацієнток із СПКЯ, сприяє настанню спонтанної вагітності. Фізичні вправи можуть зменшити ІР, загальний вміст жиру та прояви серцево-судинних захворювань [42]. Втрата ваги у жінок із СПКЯ, які страждають ожирінням, покращує метаболічні профілі та індукує овуляційні цикли.

Підтримання здорового способу життя залишається життєво важливим протягом усього життя жінок із СПКЯ. Водночас слід приділяти особливу увагу загальному здоров'ю, запобіганню збільшенню ваги та, якщо необхідно, контролюванню ваги. Що до питання пріоритетності конкретних видів дієт та фізичної активності, можна стверджувати, що немає жодного режиму, який би мав переваги над іншими за СПКЯ. Необхідно звести до мінімуму упередження щодо ваги та стигматизацію, а медичні працівники мають отримати дозвіл пацієнтки на зважування із поясненням ризиків, пов'язаних із надлишковою вагою [43].

Однак якщо зміни способу життя недостатньо для зменшення симптомів СПКЯ, може знадобитися фармакологічне втручання. Комбіновані оральні контрацептиви є фармакологічним засобом першої лінії терапії нерегулярного менструального циклу та ГА. Немає спеціального рекомендованого препарату, перевага надається засобам із нижчим вмістом гормонів та меншою кількістю побічних ефектів.

Метформін рекомендується передусім для покращення метаболічного профілю і є більш ефективним, ніж інозитол, який надає обмежені клінічні переваги за СПКЯ. Метформін зазвичай не рекомендується застосовувати вагітним жінкам із СПКЯ.

Лазерна терапія ефективна для зменшення росту волосся в деяких підгруп пацієнток, водночас антиандрогени мають обмежене застосування і їх слід використовувати в разі, якщо інші методи лікування неефективні або протипоказані. Засоби проти ожиріння та біаріатричну /метаболічну хірур-

гію можна розглянути на підставі рекомендацій для загальної популяції, врівноважуючи потенціал користі та побічних ефектів [44].

Летрозол є першою лінією фармакологічної терапії безпліддя, водночас кломіфен окремо або в комбінації з метформіном, гонадотропінами або операцією на яєчниках використовується як терапія другої лінії. За відсутності абсолютних показань жінкам із СПКЯ та ановуляторним безпліддям можна запропонувати екстракорпоральне запліднення, потенційно з дозріванням *in vitro* як терапію третьої лінії, якщо інші методи індукції овуляції не дали результатів [45].

Загалом докази щодо лікування СПКЯ мають низьку або помірну якість. Зважаючи на високу поширеність і значний вплив даного синдрому на здоров'я жінки, рекомендується збільшення пріоритетності, фінансування та обсягу досліджень у цьому напрямі.

Також важливим є питання корекції порушень функції печінки в жінок із СПКЯ. Оскільки наявні дані та дослідницька діяльність щодо лікування хворих на СПКЯ обмежені, є потреба в адекватній терапії, яка також має бути економічно та фізично доступною, мати мінімум побічних ефектів та небажаних реакцій на ліки.

Підтримуючи гіпотезу та наукові докази того, що порушення функцій та захворювання печінки, зокрема НАЖХП, багато важать у прогресуванні СПКЯ, автори рекомендують препарат, який зараз розробляється для корекції дисфункції печінки. Цей препарат має потенціал для ефективного контролю та лікування СПКЯ, зменшуючи його симптоми та покращуючи функцію печінки у хворих жінок. Через уражену печінку стандартне лікування пацієнток із СПКЯ може не давати належного ефекту. Зазначені вище дослідження довели, що через скомпрометовану роботу печінки, зокрема за НАЖХП, спостерігаються зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, гіперінсулінемія, підвищення активності аланін- і аспартатамінотрансферази, а також тестостерону, що необхідно контролювати в процесі лікування СПКЯ. Отже, згідно з вищезазначеними причинами, автори припускають, що запропонований препарат можна використовувати для корекції порушень і патологічних проявів із боку печінки в жінок із симптомами СПКЯ. Таким засобом, який можна використовувати в комплексній терапії СПКЯ, є Гепатомуніл®. Це унікальний гепатопротектор з імуномодулювальними властивостями. Препарат розроблений на основі ферментативного лізату клітин молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* штам 9702 та збагачений біологічно активними речовинами з вираженою оздоровчою дією. До складу засобу також входять: лізат, кислота аскорбінова (вітамін С), D-пантотенат кальцію (вітамін В₅), мікрокристалічна целюлоза.

Lizam Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus має такі властивості:

- посилює імунну відповідь;
- стимулює процеси регенерації клітин печінки;
- має детоксикаційну дію;
- розширює жовчні протоки;
- покращує гемодинаміку печінки;
- чинить гепатотропний ефект;

- стимулює регенерацію слизової оболонки шлунка та кишечника;
- регулює функції шлунково-кишкового тракту;
- стимулює муциноутворення;
- має спазмолітичну та протизапальну дію;
- сприяє рубцюванню виразкових дефектів.

Кальцію D-пантотенат впливає у такий спосіб:

- відіграє важливу роль у процесах ацетилювання та окислення;
 - бере участь у вуглеводному та ліпідному обміні, у синтезі ацетилхоліну та стероїдних гормонів;
 - має метаболічну дію;
 - покращує енергетичне забезпечення скорочувальної функції міокарда;
 - прискорює процеси регенерації.
- Кислота аскорбінова має такі властивості:
- регулює окислювально-відновні процеси;
 - має виражену антиоксидантну дію та відновлювальні властивості;
 - підвищує стійкість організму до інфекцій.

Встановлені та потенціальні нові патофізіологічні механізми розвитку порушень функції печінки та НАЖХП є можливими ключовими цілями для подальших досліджень патофізіології цих процесів у жінок із СПКЯ, а також діагностики та фармакотерапії НАЖХП за СПКЯ, що, на думку авторів, робить призначення препарату Гепатомуніл® для корекції порушень функції печінки у хворих на СПКЯ цілком обґрунтованим.

ВИСНОВКИ

Симптоми СПКЯ здебільшого пов'язані з ІР, цукровим діабетом типу II, зниженням рівня глобуліну, який зв'язує статеві гормони, і підвищенням рівнів аланін- і аспартатамі-

нотрансферази, що може свідчити про порушення функції печінки. На метаболічний профіль та функцію яєчників можуть вплинути будь-які патологічні зміни на рівнях системного метаболізму та/або в периферичних органах, зокрема печінці, яка служить метаболічним центром організму, опосередковуючи свою дію через вісь печінка-яєчник. У представленому огляді встановлено зв'язок і визначальну механістичну основу СПКЯ та метаболічних розладів у жінок через узагальнення ключових патологічних особливостей, а також надані рекомендації щодо застосування препарату Гепатомуніл® у комплексній терапії СПКЯ.

Хоча немає чіткого протоколу корекції порушень функції печінки та корекції НАЖХП за СПКЯ, ймовірно, модифікація способу життя пацієнтки має бути основою, а препарати для покращення метаболізму та гепатопротектори з імуномодулювальними властивостями (Гепатомуніл®) можуть мати позитивні перспективи застосування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мають конкурентних інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023 Sep 18;108(10):43-64. DOI: 10.1093/ajendo/lvad096
2. Forslund M, Melin J, Piltonen T. New update of the international PCOS guideline—Focus on evidence-based medicine in the treatment of PCOS. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024 Aug;103(8):1682. DOI: 10.1111/aogs.14892
3. Franik G, Bizoń A, Szykaruk-Matusiak M, et al. The association between 24-hour ambulatory blood pressure measurement and selected biochemical and anthropometric parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021 Jun;25(11): 3947–3954. DOI: 10.26355/eurrev_202106_26035
4. Kim JJ, Hwang KR, Oh SH, et al. Prevalence of insulin resistance in Korean women with polycystic ovary syndrome according to various homeostasis model assessment for insulin resistance cutoff values. *Fertil. Steril* 2019 Nov;112(5): 959–966. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.035
5. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019 Mar;92: 108–120. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.002
6. Varma HS, Tirupati S, Pradeep TV, et al. Insulin resistance and hyperandrogenemia independently predict nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Mar–Apr;13(2): 1065–1069. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.12.020
7. Parveen S, Khan S, Ahsan H, et al. Fat mass and Obesity Associated (FTO) gene and polycystic ovary syndrome: Insight into pathogenesis and association with insulin resistance. *Human Nutrition & Metabolism.* 2022. Dec 30:200174. DOI: 10.1016/j.hnm.2022.200174
8. Gnanadass AS, Prabhu DY, Gopalakrishnan VA. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): An update. *Arch. Gynecol. Obstet* 2021. Mar;303(3): 631–643. DOI: 10.1007/s00404-020-05951-2
9. Rocha ALL, Faria LC, Guimaraes TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Investig.* 2017. Dec;40(12): 1279–1288. DOI: 10.1007/s40618-017-0708-9
10. Mehrabian F, Jahanmardi R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Sample of Iranian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Prev Med.* 2017 Oct 5:8:79. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_305_16
11. Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod.* 2021 Jun 4;104(6):1205–1217. DOI: 10.1093/biolre/iaab050
12. Hoeger K.M, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, challenges, and guiding treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Mar 8;106(3):1071–1083. DOI: 10.1210/clinem/dgaa839
13. Dalle S, Tauveron I, Brugnon F, et al. Liver X receptors: A possible link between lipid disorders and female infertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Jul 25;19(8):2177. DOI: 10.3390/ijms19082177

14. Dybciak P, Humeniuk E, Racziewicz et al. Anxiety and Depression in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 16;58(7):942. DOI: 10.3390/medicina58070942
15. McCartney C.R, Campbell R.E. Abnormal GnRH Pulsatility in Polycystic Ovary Syndrome: recent Insights. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020 Jun;12:78–84. DOI: 10.1016/j.coemr.2020.04.005
16. Li T, Zhang T, Cui T, et al. Involvement of endogenous testosterone in hepatic steatosis in women with polycystic ovarian syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Nov;204:105752. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105752
17. Seidu T, McWhorter P, Myer J, et al. DHT causes liver steatosis via transcriptional regulation of SCAP in normal weight female mice. *J Endocrinol*. 2021 28;250(2):49–65. DOI: 10.1530/JOE-21-0040
18. Jahromi BN, Borzou N, Parsanezhad ME, et al. Associations of insulin resistance, sex hormone-binding globulin, triglyceride, and hormonal profiles in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2021 16;19(7):653–662. DOI: 10.18502/ijrm.v19i7.9476
19. Fujii H, Kawada N, Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 May 29;21(11):3863. DOI: 10.3390/ijms21113863
20. Zhang Y, Meng F, Sun X, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance contribute to hepatic steatosis and inflammation in female rat liver. *Oncotarget*. 2018 Feb 9;9(26):18180–18197. DOI: 10.18632/oncotarget.2447
21. Barber, T.M, Kyrrou, I, Randeve, H.S, Weickert, M.O. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 7;22(2):546. DOI: 10.3390/ijms22020546
22. Biernacka-Bartnik, A, Kocelak, P, Owczarek, A.J, et al. Prediction of Insulin Resistance and Impaired Fasting Glucose Based on Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Levels in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2022 Jan 31;2022:6498768. DOI: 10.1155/2022/6498768
23. Song X, Shen Q, Fan L, et al. Dehydroepiandrosterone-induced activation of mTORC1 and inhibition of autophagy contribute to skeletal muscle insulin resistance in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*. 2018 Jan 12;9(15):11905–11921. DOI: 10.18632/oncotarget.24190
24. Barber, T.M, Hanson, P, Weickert, M.O, Franks, S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 9;13:1179558119874042. DOI: 10.1177/1179558119874042
25. Shengir M, Chen T, Guadagno E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021 Feb 25;5(4):434–445. DOI: 10.1002/jgh3.12512
26. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros C.S. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. 2017 Jun;42(2):92–108. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02563-3
27. Khan, M.S, Lee, C, Kim, S.G. Non-alcoholic fatty liver disease and liver secretome. *Arch. Pharm. Res*. 2022 Dec;45(12):938–963. DOI: 10.1007/s12272-022-01419-w
28. Appari M, Channon KM, McNeill E. Metabolic Regulation of Adipose Tissue Macrophage Function in Obesity and Diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Jul 20;29(3):297–312. DOI: 10.1089/ars.2017.7060
29. Krishnan, A, Muthusami, S, Periyasamy, L, et al. Effect of DHT-Induced Hyperandrogenism on the Pro-Inflammatory Cytokines in a Rat Model of Polycystic Ovary Morphology. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Feb 27;56(3):100. DOI: 10.3390/medicina56030100
30. Rudnicka E, Kunicki M, Suchta, K, et al. Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020 Mar 4;2020:4092470. DOI: 10.1155/2020/4092470
31. Shorakae, S, Ranasinha, S, Abell, S, et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol*. 2018 Nov;89(5):628–633. DOI: 10.1111/cen.13808
32. Rostamtabar, M, Esmailzadeh, S, Tourani, M, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol*. 2021 Feb;236(2):824–838. DOI: 10.1002/jcp.29912
33. Eiras MC, Pinheiro DP, Romcy KAM, et al. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci*. 2022 Mar;29(3):680–694. DOI: 10.1007/s43032-021-00516-3
34. Bruni V, Capozzi A, Lello S. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art. *Reproductive Sciences*. 2022 Mar;29(3):668–679. DOI: 10.1007/s43032-021-00515-4
35. Duică F, Dănilă CA, Boboc AE, et al. Impact of increased oxidative stress on cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Feb 18;12:614679:614679. DOI: 10.3389/fendo.2021.614679
36. Abudawood M, Tabassum H, Alanazi AH, et al. Antioxidant status in relation to heavy metals induced oxidative stress in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scientific Reports*. 2023 25;11(1):22935. DOI: 10.1038/s41598-021-02120-6
37. Zainab EM, Sayran SS. Role of Oxidative Strees and Antioxidants in Obese and non-obese women with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2023 3;4:709–712. DOI: 10.47191/ijmscrs/v3-i4-24
38. Shengir M, Krishnamurthy S, Ghali P, et al. Prevalence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in South Asian women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2020 Nov 28;26(44):7046–7060. DOI: 10.3748/wjg.v26.i44.7046
39. Zhang J, Hu J, Zhang C, et al. Analyses of risk factors for polycystic ovary syndrome complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2018 May;15(5):4259–4264. DOI: 10.3892/etm.2018.5932
40. Cui P, Hu W, Ma T, et al. Long-term androgen excess induces insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in PCOS-like rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Apr;208: 105829. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105829
41. Polyzos, S.A, Kountouras, J, Mantzoros, C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:82–97. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014
42. Cheng X, H, B. Clinical and biochemical potential of antioxidants in treating polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health*. 2022 Apr 1;14:467–479. DOI: 10.2147/IJWH.S345853
43. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutrition and Metabolism*. 2018 Oct 10;72. DOI: 10.1186/s12986-018-0306-7
44. Podfigurna A, Meczekalski B, Petraglia F, Luisi S. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone). *J Endocrinol Invest*. 2020 Apr;43(4):483–492. DOI: 10.1007/s40618-019-01133-3
45. Guang HJ, Li F, Shi J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e13038. DOI: 10.1097/MD.00000000000013038

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Огляд літератури

О.В. Булавенко, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.А. Таран, д. мед. н., професорка кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.В. Фурман, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

В.В. Кливак, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

Обґрунтування. Чимало жінок у всьому світі страждають від безплідності, яка пов'язана із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) – захворюванням, що проявляється посиленням синтезу андрогенів у тека-клітинах яєчників, гіперандрогенемією та дисфункцією яєчників. Клінічні симптоми й коливання рівнів біомаркерів крові в пацієнок із СПКЯ здебільшого вказують на метаболічну дисрегуляцію та адаптаційні зміни як ключові основні механізми розвитку захворювання. Оскільки печінка є метаболічним центром організму й бере участь у стероїдно-гормональній детоксикації, патологічні зміни в ній можуть сприяти ендокринним порушенням через вісь печінка-яєчник. Особливий інтерес становлять гіперглікемія, зміни в секреторних білках печінки та чутливості до інсуліну, що впливають на дозрівання фолікулів яєчників і потенційно можуть призвести до жіночого безпліддя.

Мета огляду: обґрунтувати розуміння нових метаболічних механізмів, що є підґрунтям СПКЯ, сприяють розвитку захворювання та його загостренню, а також узагальнити терапевтичні підходи до корекції ускладнень СПКЯ, зокрема порушень функції печінки на прикладі препарату Гепатомуніл.

Аналіз літературних даних. У цьому огляді представлено зв'язок і визначальну механістичну основу СПКЯ та метаболічних розладів у жінок через узагальнення ключових патологічних особливостей захворювання. Симптоми СПКЯ здебільшого пов'язані з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом типу II, зниженням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, підвищенням рівнів аланін- і аспартатамінотрансферази, що може свідчити про порушення функції печінки. На метаболічний профіль та функцію яєчників можуть вплинути будь-які патологічні зміни на рівнях системного метаболізму та/або в периферичних органах, зокрема печінці, яка служить метаболічним центром організму, опосередковуючи свою дію через вісь печінка-яєчник.

Висновки. Попри брак чіткого протоколу корекції порушень функції печінки та неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів із СПКЯ, основою лікування в цьому разі повинна бути модифікація способу життя. Позитивні перспективи застосування можуть мати препарати, що покращують метаболізм, а також гепатопротектори з імуномодулювальними властивостями (препарат Гепатомуніл).

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, порушення функції печінки, гіперандрогенемія, інсулінорезистентність, ожиріння, вісь печінка-яєчник, метаболічні механізми, гіперглікемія, безпліддя.

FEATURES OF CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Literature review

O.V. Bulavenko, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

D.G. Konkov, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

O.A. Taran, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

O.V. Furman, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

V.V. Klivak, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Background. A significant proportion of couples worldwide suffer from infertility associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is characterized by increased androgen synthesis in the theca cells of the ovaries, hyperandrogenemia and ovarian dysfunction in women. Most of the clinical symptoms and altered levels of blood biomarkers in PCOS patients point to metabolic dysregulation and adaptive changes as key underlying mechanisms of disease development. Since the liver is the metabolic center of the body and participates in steroid-hormonal detoxification, pathological changes in it can contribute to endocrine disorders through the liver-ovary axis. Of particular interest is hyperglycemia, changes in secretory proteins of the liver and insulin sensitivity, which affect the maturation of ovarian follicles and can potentially lead to female infertility.

Objective of the review: to provide an understanding of the new metabolic mechanisms underlying PCOS, which lead to the disease and its exacerbation, as well as to summarize therapeutic approaches to the correction of PCOS complications, in particular, liver function disorders using the drug Hepatomunil.

Analysis of literary data. This review presents the relationship and underlying mechanistic basis between PCOS and metabolic disorders in women by summarizing the main pathologic features of the disease. Most symptoms of PCOS are associated with insulin resistance, type II diabetes, decreased levels of sex hormone-binding globulin, increased levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, which may indicate liver dysfunction. The metabolic profile and function of the ovaries can be affected by any pathological changes in the levels of systemic metabolism and/or in peripheral organs, in particular the liver, which serves as the metabolic center of the body, mediating its effects through the liver-ovary axis.

Conclusions. Despite the lack of a clear protocol for the correction of liver function disorders and non-alcoholic fatty liver disease in PCOS patients, lifestyle modification should be the basis. Drugs that improve metabolism, as well as hepatoprotectors with immunomodulatory properties (the drug Hepatomunil) may have positive prospects for use.

Keywords: polycystic ovary syndrome, liver dysfunction, hyperandrogenemia, insulin resistance, obesity, liver-ovary axis, metabolic mechanisms, hyperglycemia, infertility.