

Перспективы использования инозитолов у женщин с синдромом поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой весьма распространенное у женщин эндокринное заболевание, характеризующееся разными репродуктивными, метаболическими и психологическими нарушениями. Согласно данным литературы, распространенность СПКЯ в женской популяции колеблется от 3 до 10% (E.S. Knochenhauer et al., 1998; R.P. Kauffman et al., 2002; G. Bozdag et al., 2016; W.M. Wolf et al., 2018), однако, как признают эксперты, в настоящее время по-прежнему имеет место гиподиагностика этого заболевания и существенные задержки с установлением правильного диагноза (A.C.H. Neven et al., 2018). К типичным клиническим признакам СПКЯ традиционно относят нерегулярный менструальный цикл (МЦ), гирсутизм и выявляемый при ультразвуковом исследовании (УЗИ) поликистоз яичников. Кроме того, у пациенток с СПКЯ отмечается значимое повышение риска развития бесплодия, серьезных метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия, и как следствие – сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). О современных подходах к ведению пациенток с СПКЯ в рамках Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины и научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье в Украине: тенденции, достижения, вызовы и приоритеты» (20-21 сентября, г. Киев) подробно рассказала ведущий отечественный эксперт в области эндокринной гинекологии, член-корреспондент НАМН Украины, президент ВОО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины», заместитель директора по научной работе и заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.



— Поликистоз яичников — полиэндокринный синдром, сопровождающийся нарушениями функции яичников (отсутствие или нерегулярность овуляции, повышенная секреция андрогенов и эстрогенов), поджелудочной железы (гиперсекреция инсулина), коры надпочечных желез (гиперсекреция надпочечниковых андрогенов), гипоталамуса и гипофиза. В 2018 г. были опубликованы Международные доказательные рекомендации по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome), в которых в очередной раз была подтверждена правомочность использования с целью диагностики СПКЯ у взрослых пациенток Роттердамских критериев: две олиго- или ановуляции, клиническая и/или биохимическая гиперандрогения или выявление поликистозных яичников на УЗИ. Однако в данном документе подчеркивается, что при наличии олиго- или ановуляции и гиперандрогении для диагностики СПКЯ уже не требуется обязательного выполнения УЗИ. Изменение уровня антимюллерова гормона также не является решающим для диагностики СПКЯ.

Вероятный диагноз СПКЯ следует рассмотреть при наличии нерегулярных МЦ, о которых свидетельствуют следующие признаки:

- длительность МЦ в течение от 1 до 3 лет после менархе <21 дня или >45 дней;
- длительность МЦ на протяжении более 3 лет после менархе и до перименопаузы <21 дней или >35 дней (или наличие <8 циклов в год);
- длительность любого МЦ в течение более 1 года после менархе >90 дней;
- первичная аменорея в возрасте 13 лет или по прошествии более чем 3 лет после телархе.

В настоящее время СПКЯ рассматривается как проблема, связанная не только с нарушениями репродуктивной функции, но и с гораздо более серьезными отдаленными рисками для здоровья (С. Bart, J.M. Fauser et al., 2012). Среди соматических последствий СПКЯ особого внимания заслуживают ИР, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, рак эндометрия, депрессия и неалкогольная жировая болезнь печени. Связанные с репродуктивной функцией и беременностью риски у пациенток с СПКЯ включают гестационный диабет (ГД), гипертензию беременных, преэклампсию, преждевременные роды и перинатальные осложнения. Показано, что независимо от возраста и наличия ожирения риск развития ГД, сахарного диабета 2 типа и нарушения толерантности к глюкозе у пациенток с СПКЯ повышается в 3-5 раз (в зависимости от расовой принадлежности и региона проживания). Поэтому у всех без исключения пациенток с СПКЯ следует обязательно оценивать гликемический статус. Ввиду того, что характерные для СПКЯ метаболические нарушения и гиперандрогения повышают риск развития ССЗ, у всех пациенток с этой патологией необходимо оценивать факторы кардиоваскулярного риска.

Принципиально новым положением в Международных доказательных рекомендациях по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (2018), заслуживающим отдельного рассмотрения, является признание ИР в качестве ключевого патогенетического фактора развития СПКЯ.

Установлено, что ИР играет важную роль в формировании обусловленной стрессом яичниковой гиперандрогении на этапе становления репродуктивной функции. Избыточное гликозилирование белков с образованием большого количества

конечных продуктов гликозилирования приводит к активации каскадов провоспалительных цитокинов и окислительного стресса. Гиперинсулинемия также оказывает непосредственное гипертрофическое действие на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, стимулирует синтез эндотелина-1, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию (G. Conway et al., 2014) и закономерно приводит к повышению риска развития ССЗ. Выявлено, что у женщин с ИР и высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста риск развития рака молочной железы возрастает в 2-3 раза. Обнаружена статистически значимая связь между ожирением и повышением частоты развития инвазивного рака молочной железы, быстрым прогрессированием заболевания и смертностью от него (M.L. Neuhaus et al., 2015). В масштабном системном обзоре доказана значимая связь между тройным негативным раком молочной железы и ожирением (относительный риск 1,20; 95% доверительный интервал 1,03-1,40; M. Pierobon, C.L. Frankenfeld, 2013).

Таким образом, на сегодняшний день у ученых и клиницистов сформировано принципиально новое понимание СПКЯ как состояния, требующего менеджмента в течение всей жизни женщины ввиду неразрывно связанных с ним проблем фертильности, течения беременности, здоровья потомства и метаболических нарушений.

Стратегии лечения СПКЯ у девушек-подростков (An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence, 2017) должны быть направлены на уменьшение симптомов в подростковом возрасте и долгосрочное улучшение здоровья в зрелом возрасте. Конкретные терапевтические цели включают восстановление МЦ (возможность спонтанного наступления беременности) и снижение риска развития гестационных осложнений, таких как ГД, преэклампсия и преждевременные роды. Терапия по поводу СПКЯ в подростковом возрасте должна быть также направлена на снижение гепатотоксического ожирения с помощью мер по изменению образа жизни, ведущих к уменьшению массы тела.

Учитывая ключевую роль ИР в патогенезе СПКЯ и его осложнений, а также очевидную необходимость пожизненной коррекции имеющихся при данной патологии метаболических нарушений, ученые проводили поиск соединений, которые были бы способны повысить чувствительность тканей к инсулину и характеризовались бы высоким профилем безопасности при долгосрочном применении. Еще в 1974 г. была выдвинута гипотеза о существовании различных внутриклеточных медиаторов инсулина, которые могут селективно запускать определенные метаболические пути внутри клеток. В 1988 г. Larneg и соавт. пришли к заключению, что два стереоизомера инозитола — миоинозитол и D-кироинозитол (DCI) — являются химическими медиаторами инсулина. В 1998 г. компания Insmed Pharmaceuticals запатентовала способ лечения СПКЯ, предусматривающий прием DCI, который синтезируется из миоинозитола с помощью инсулин-независимого фермента эпимеразы. Обоснование этого метода базировалось на опубликованных в The New England Journal of Medicine данных, полученных в ходе первого клинического испытания по оценке эффективности DCI при СПКЯ. Его результаты показали, что DCI повышает чувствительность к инсулину, снижает уровень свободного тестостерона, диастолическое и систолическое артериальное давление, а также концентрацию триглицеридов в сыворотке крови. Овуляция наступила у 86% женщин, получавших DCI, и лишь у 27% в группе плацебо. Таким образом, комплексные эффекты DCI способны обеспечивать профилактику ССЗ, нарушений углеводного обмена и МЦ. В 1999 г. Nestler и Allan опубликовали результаты следующего клинического исследования, которые подтвердили благоприятное влияние DCI на уровень инсулина, андрогенов в сыворотке крови и частоту наступления овуляции у пациенток с СПКЯ без ожирения.

В настоящее время убедительно доказано, что инозитол-зависимые белки:

- поддерживают функционирование сердечно-сосудистой и иммунной систем (снижение аутоиммунных воспалительных реакций) и центральной нервной системы (уменьшение случаев когнитивных расстройств, депрессии, панических атак и т.д.);
- участвуют в метаболизме глюкозы (в сигнальном каскаде инсулина);
- обеспечивают функционирование целого ряда рецепторов (к инсулину, репродуктивным гормонам, факторам роста, катехоламинам и др.);
- участвуют в расщеплении жиров и регуляции уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров.

Являясь химическим медиатором инсулина, DCI способствует увеличению захвата глюкозы клетками. В большом количестве он содержится в тканях-депо гликогена — жировой ткани, печени и мышцах. Низкое содержание DCI характерно для тканей, которые активно утилизируют глюкозу (мозг и сердце). Все это обуславливает целесообразность включения DCI в программу комплексного лечения пациенток с СПКЯ, избыточной массой тела/ожирением, ИР и бесплодием.

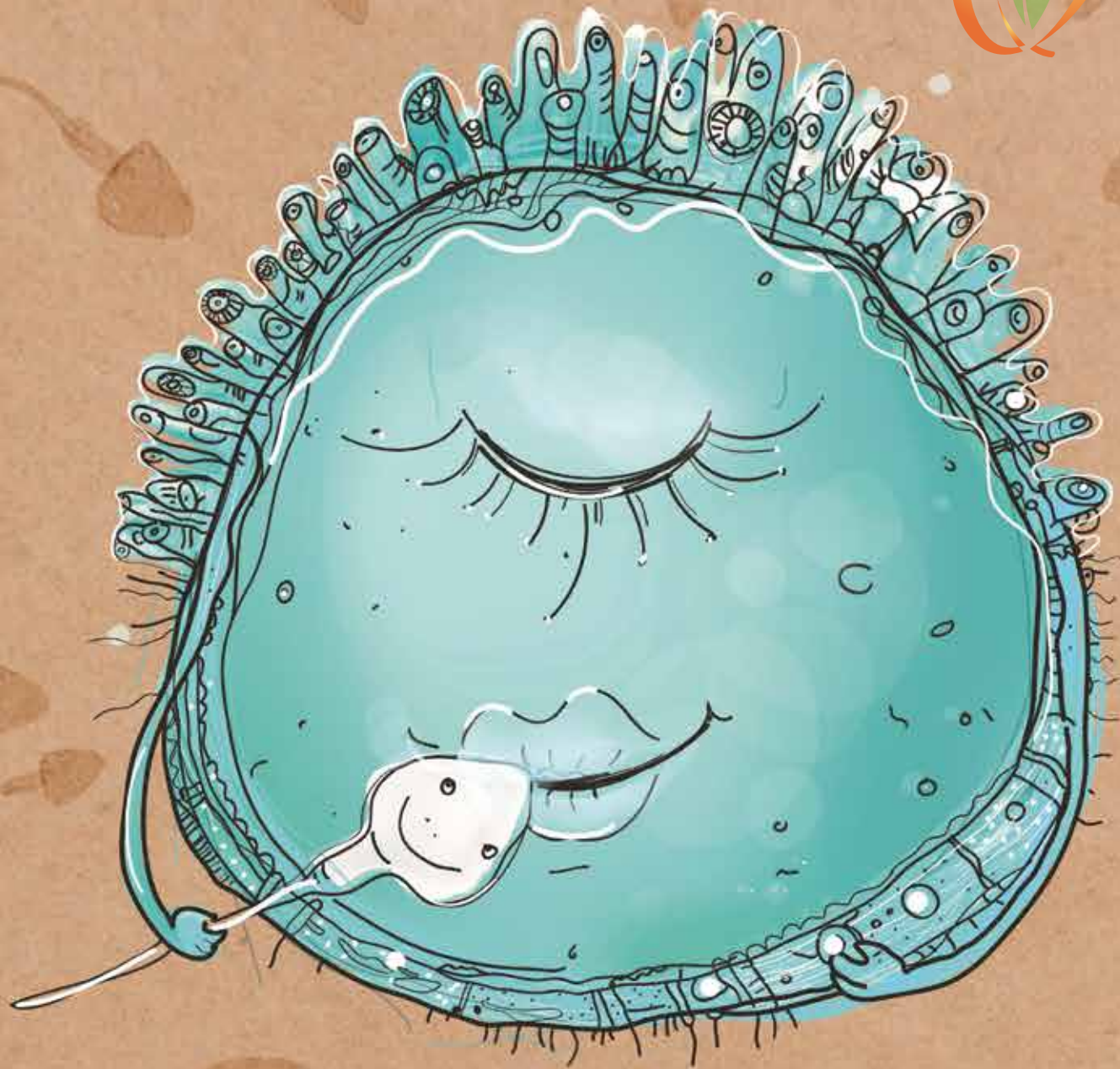
На фармацевтическом рынке Украины DCI представлен в форме таблеток с комбинированным составом Проталис, 1 таблетка которого содержит DCI (500 мг), фолиевую кислоту (200 мкг), цианокобаламин (1,25 мкг) и марганец (1 мг).

Женщинам с СПКЯ, которые планируют беременность, Проталис может быть рекомендован врачом для нормализации овуляции, улучшения состояния ооцитов и повышения фертильности. При отсутствии репродуктивных планов пациенткам с СПКЯ может быть рекомендован долгосрочный (вплоть до наступления менопаузы) курсовой прием комплекса Проталис с учетом его положительного влияния на ИР как на один из ключевых механизмов эндокринных и метаболических расстройств, характерных для данной патологии.

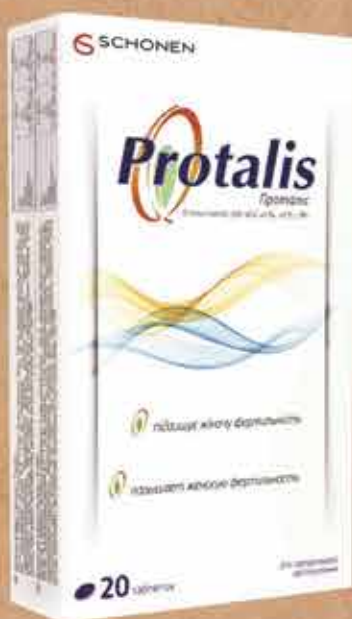
Весомый потенциал использования инозитолов в коррекции ИР при СПКЯ был недавно продемонстрирован в ходе клинического исследования с участием 60 пациенток с данным диагнозом, 30 из которых была рекомендована программа модификации образа жизни (диетотерапия и физическая активность) в сочетании с приемом комплекса Проталис (по 2 таблетки в сутки в течение 6 мес), а 30 — только модификация образа жизни (Т.Ф. Татарчук и соавт., 2018). На фоне приема комплекса Проталис у пациенток с СПКЯ увеличилась частота регулярных овуляторных МЦ в динамике наблюдения — с 13,33 до 56,66% (в сравнении с 13,33 и 20% в контрольной группе), а также снизилась частота акне — с 73,33 до 23,33% (в сравнении с контрольной группой, в которой она снизилась с 70 до 59,33%). Через 6 мес приема комплекса Проталис было констатировано достоверное повышение в плазме крови уровня прогестерона, снижение уровня свободного тестостерона, андростендиона и гомоцистеина, а также уменьшение индекса свободного тестостерона и индекса НОМА.

Рассматривая варианты ведения пациенток с СПКЯ при отсутствии у них репродуктивных планов, следует подчеркнуть, что всем им рекомендуется в первую очередь здоровый образ жизни, включающий сбалансированное питание и регулярную физическую активность для достижения и/или поддержания нормальной массы тела, оптимизации гормонального баланса, улучшения общего состояния здоровья и качества жизни. В медикаментозном лечении при СПКЯ используется гормональная контрацепция (с антиандрогенным компонентом или без такового), обеспечивающая регулярность МЦ, устранение гирсутизма и уменьшение выраженности акне. С целью профилактики гиперплазии эндометрия прибегают к циклическому назначению гестагенов. Кроме того, в комплексном лечении СПКЯ гинекологами-эндокринологами широко используются инсулиносенси- тайзеры (в частности, метформин и Проталис), фитопрепараты с комплексным действием, антиандрогены, антистрессовые препараты, средства для коррекции кишечного дисбиоза, а также препараты, предназначенные для коррекции дислипидемии и профилактики тромбоза. Особого внимания, бесспорно, заслуживает тот факт, что в 2018 г. в обновленные Международные доказательные рекомендации по оценке и лечению СПКЯ впервые были официально включены вещества, которые в настоящее время не зарегистрированы как лекарственные средства — инозитолы. Эксперты, разработавшие документ, подчеркивают, что применение инозитолов (в любой форме) является перспективным направлением комплексной коррекции гормонального фона, а также репродуктивных и метаболических нарушений у женщин с СПКЯ. Данная рекомендация основывается на факте получения доказательств их эффективности.

Подготовила **Елена Терещенко**



А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

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

Діюча речовина — D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЄЕ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015. Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

DM.PROT.17.09.01