

Влияние Дибикора на эндокринно-метаболические нарушения при первичном синдроме поликистозных яичников

Р.А. Манушарова,
д.м.н., профессор,

Э.И. Черкезова,
к.м.н.

РМАПО;
Клиника гинекологии
и андрологии

Синдром поликистозных яичников – актуальная проблема в современной медицине, при которой затрагиваются социальные аспекты. В структуре ановуляторного бесплодия распространенность СПКЯ составляет 60-70%, а в общей популяции 10-15% (2, 3, 7, 8). В литературе СПКЯ посвящены многочисленные исследования, однако до сих пор патогенез этого синдрома не установлен окончательно и, по мнению большинства авторов, является многофакторным.

Критериями диагностики СПКЯ являются: олигоменорея, ановуляция; гиперандрогения (клинические и/или биохимические проявления); ультразвуковые признаки поликистозных яичников (увеличение объема яичников в 2-3 раза, утолщение капсулы яичников, наличие множества мелких кист, диаметром 8-10 мм, расположенных по периферии яичников, числом не менее 10). В последние годы появилось описание ПКЯ при таком же увеличении стромы, но с диффузным расположением фолликулов (3). Усиленный кровоток и обильная сосудистая

сеть стромы при доплерометрии и цветном картировании.

Гормональные исследования при СПКЯ характеризуются следующим: повышенный уровень ЛГ – больше 10 МЕ/л; повышенный коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ – > 2,5; повышение уровня тестостерона.

При СПКЯ у 30-80% женщин отмечается ожирение. Прогностически неблагоприятным фактором является абдоминальный тип ожирения, который наблюдается при СПКЯ. Наиболее выраженным эффектом ожирения является: повышение уровня инсулина крови и снижение чувствительности тканей к инсулину. Развитие ИР генетически детерминировано. Ожирение способствует усугублению уже имеющейся инсулинорезистентности и, в свою очередь, инсулинорезистентность способствует прибавке массы тела. Компенсаторным ответом на резистентность тканей к инсулину является увеличение синтеза и секреции инсулина, в результате чего уровень глюкозы в крови поддерживается на нормальных значениях. Инсулинорезистентность более выражена у больных с абдоминальным типом ожирения и

часто сочетается с метаболическим синдромом. Возникающая в результате инсулинорезистентности гиперинсулинемия сопровождается активацией симпатико-адреналовой системы, повышением реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, пролиферацией и спазмом гладкомышечных клеток в артериальных стенках, что приводит к развитию артериальной гипертензии. Ингибирование фермента липопротеидлипазы способствует повышению содержания триглицеридов и стимуляции аппетита, что еще больше усугубляет ожирение. При этом в печени секретируется избыточное количество глюкозы за счет усиления глюконеогенеза, что также поддерживает GI.

В 1980 году впервые у женщин с СПКЯ (10) выявили инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. У описанных ими больных наряду с СПКЯ отмечалось и ожирение. Дальнейшие исследования показали, что ИР и GI имеется не только у больных с ожирением, но и у пациенток с нормальной или даже со сниженной массой тела. В настоящее время для СПКЯ, ИР и GI считаются универсальными признаками. Установлено также, что ожирение у больных с СПКЯ четко коррелирует с ИР и GI. Кроме того, ожирение само по себе увеличивает ИР и GI, что усугубляет метаболические нарушения при СПКЯ. У большинства женщин с СПКЯ время начала формирования ожирения относится к периоду препубертата и пубертата, а появление избыточной массы тела в эти возрастные периоды считается независимым

Список сокращений и условных обозначений

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ИР – инсулинорезистентность

GI – гиперинсулинемия

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ИМТ – индекс массы тела

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат

НОМА-IR – NOmeostasis Model Assessment (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности)

фактором риска СПКЯ. Взаимосвязь ожирения и гиперандрогемии, выявляемая как клинически (избыточный рост волос на лице и теле, гиперандрогенная дерматопатия и т.д.), так и лабораторно (повышение концентрации тестостерона, ДГЭА в крови), опосредована инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Повышенная секреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников. Андрогены, в свою очередь, нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к их множественной атрезии. Кроме того, возможно подавление инсулином апоптоза, в результате чего атрезизирующие фолликулы не погибают, а продолжают функционировать. Избыток инсулина стимулирует выброс ЛГ в ответ на действие гонадолиберина на гипофиз и одновременно приводит к снижению образования ГСПС печени. Снижение уровня ГСПС сопровождается повышением содержания свободного и биологически активного тестостерона, который приводит к гирсутизму, нарушению менструального цикла, бесплодию.

Часто у родственников больных СПКЯ (у братьев, сестер) имеется ИР или сахарный диабет 2 типа, что указывает на наличие генетического дефекта при СПКЯ. Следствием ИР и ГИ является нарушение липидного обмена. Жировая ткань резистентна к инсулину, в ней нарушается процесс окисления липидов. При этом высвобождаются свободные жирные кислоты, которые влияют на синтез липопротеинов в сторону повышения триглицеридов и снижения уровня ЛПВП (3, 4). Показано, что дислипидемия является следствием ИР и ГИ, а не гиперандрогемии. Так, введение аналогов ГнРГ сопровождается снижением уровня андрогенов, но не оказывает действия на уровень инсулина и ИР и не изменяет исходный липидный профиль у пациенток с СПКЯ.

В последние годы появилось много работ, в которых приводятся результаты успешного лечения СПКЯ (1, 6, 9, 11).

Индивидуальный комплекс лечебных мероприятий при СПКЯ разрабатывается с учетом наличия или отсутствия инсулинорезистентности. Для больных, у которых имеется нормальная масса тела и отсутствуют ИР и ГИ, назначаются антиандрогенные препараты (ципротерон-ацетат, верошпирон, дроспиренон, диеногест), эстрогенгестагенные препараты.

Для больных, имеющих избыточную массу тела, ИР и ГИ применяют сенситайзеры инсулина в сочетании с препаратами, снижающими массу тела.

В последние годы в лечение больных с сахарным диабетом 2 типа включают препарат Дибикор, действующим началом которого является жизненно необходимая аминокислота – таурин. Таурин является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот и обладает антиоксидантными, осморегулирующими, детоксикационными, мембраностабилизирующими, гиполипидемическими, сахароснижающими и многообразными метаболическими эффектами. Кроме того, таурин является природным кальциевым антагонистом. Регулируя уровень внутриклеточного кальция, таурин корректирует такие жизненно важные кальций-зависимые процессы, как секреция инсулина, сокращение миокарда, агрегация тромбоцитов и т.д. Все приведенное обуславливает возрастающий интерес к препарату Дибикор (таурин) в лечении заболеваний, где основным фактором является метаболический синдром (сахарный диабет типа 1 и 2; хр. сердечная недостаточность).

При сахарном диабете типа 1 и 2: Дибикор достоверно и значительно понижает тощаковую и постпрандиальную гликемию, амплитуду гликемических колебаний и глюкозурию; положительно влияет на среднесуточный гликемический профиль. Дибикор уменьшает инсулинорезистентность (НОМА-IR). Терапия Дибикором улучшает липидный обмен, уменьшает общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности, понижает концентрацию триглицеридов, увели-

чивает холестерин липопротеидов высокой плотности. Лечение Дибикором приводит к улучшению общего состояния больных, повышению работоспособности и т.д. Так как при синдроме поликистозных яичников основным патогенетическим фактором является инсулинорезистентность и метаболические нарушения, мы применили Дибикор при СПКЯ.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния Дибикора на состояние углеводного, липидного обмена, репродуктивную систему, ИР и ГИ при СПКЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 47 женщин с СПКЯ. Возраст больных колебался от 18 до 39 лет. Индекс массы тела находился в пределах 24 – 40 кг/м².

У 17 больных с СПКЯ имелась нормальная масса тела (ИМТ 20-24 кг/м²), у 18 женщин отмечалась избыточная масса тела (ИМТ в среднем составлял 27,9 кг/м²), у 9 пациенток имелась I и II степень ожирения (ИМТ – 36,6кг/м²) и у 2 больных отмечалась III степень ожирения (ИМТ равнялся 40 кг/м²).

Больные были разделены на 2 группы. В I группу (23 женщины) вошли пациентки, которые для снижения массы тела получали на фоне диетотерапии Редуксин или Орлистат, II группа (24 больных) кроме Дибикора другого лечения не получала.

Всем пациентам проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. Радиоиммунологическое исследование уровня гормонов в крови у всех исследуемых больных с СПКЯ проводили до лечения и через 3 месяца после начала терапии. Исследовали в крови уровни ЛГ, ФСГ, прогестерона, пролактина, инсулина, ДГЭА-С, тестостерона.

У всех больных определяли уровень гликемии натощак и на фоне глюкозо-толерантного теста, показатели инсулина крови. Степень инсулинорезистентности определяли по индексу НОМА, для вычисления которого базальные концентрации глюкозы и инсулина перемножаются и делятся на 22,5. Если получен



Таблица 1. Индекс массы тела до и через 3 месяца после лечения

Исследуемые параметры	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ, кг/м ²	20-24 (10 больных)	19-23 (10 больных)	22-25 (7 больных)	20-23 (7 больных)
	27,9-33,2 (12 больных)	26,8-30,1(12 больных)	27- 33(6 больных)	26-30 (6 больных)
	34,5-36,6(2 больных)	30,7-32,4(2 больных)	34-37 (7 больных)	30-34 (7 больных)
	40 (1 больная)	34,6 (1 больная)	40 (1 больная)	34,2 (1 больная)

виде ожерелья. На основании гормональных исследований была установлена ановуляция и гиперандрогения (уровень тестостерона превышал $4,7 \pm 0,03$ при норме до 4 нмоль/л). Уровень ЛГ находился в пределах $11 \pm 0,57$ нг/л, а содержание ФСГ равнялось $4,4 \pm 0,21$ нг/л, коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ был $> 2,5$. Отмечалось и незначительное повышение концентрации ДГЭА-С ($10,3 \pm 0,07$ мкмоль/л).

У 6 больных с СПКЯ была выявлена гиперпролактинемия, (15-17 мкг/л), которая возможно оказывает стимулирующий эффект на выработку андрогенов надпочечниками. Уровень прогестерона находился в пределах 2-4 нмоль/л в первой и второй половине менструального цикла.

Инсулинорезистентность была выявлена у 32-35% больных. Число случаев инсулинорезистентности у больных с СПКЯ и нормальной массой тела варьировал в больших пределах от 21% до 37%.

После 3-месячной терапии в целом по обеим группам отмечалось снижение уровня глюкозы натощак ($6,1 \pm 0,1$ и $5,3 \pm 0,04$ ммоль/л) и через 30-60 минут после приема 75 г глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста (с $10,7 \pm 0,5$ до $7,8 \pm 0,7$ ммоль/л). Выявлено значительное снижение уровня инсулина у женщин с избыточной массой тела с 23,6 до 10,8 мЕД/мл.

Одновременно с этим было выявлено уменьшение инсулинорезистентности (индекс НОМА, ниже 2,7). Лучший эффект за 3 месяца терапии был достигнут у больных с СПКЯ и избыточной массой тела, у которых отмечалось снижение ИМТ.

Результаты исследования ИМТ до и после терапии Дибикором приведены в таблице 1.

У больных обеих групп продолжительность менструального цикла сократилась с 50-60 дней до 32-38 дней, толщина эндометрия увеличилась от 5 до 7 мм и в 7 случаях выявлен доминантный фолликул в диаметре 16-21 мм на 12-13-й день менструального цикла по данным УЗИ-мониторинга яичников. ➔

Таблица 2. Показатели ЛГ, ФСГ и тестостерона до и через 3 месяца после лечения

Исследуемые гормоны	I группа		P	II группа		P
	Исходно	Через 3 мес.		Исходно	Через 3 мес.	
ЛГ, нг/л	$11 \pm 0,57$	$6,8 \pm 1,1$	$< 0,01$	$12,1 \pm 0,45$	$6,1 \pm 0,97$	$< 0,01$
ФСГ, нг/л	$4,4 \pm 0,21$	$4,1 \pm 0,03$	$> 0,05$	$4,6 \pm 0,43$	$4,3 \pm 0,46$	$> 0,05$
Тестостерон, нмоль/л	$4,7 \pm 0,03$	$3,1 \pm 0,9$	$> 0,05$	$4,76 \pm 0,05$	$3,2 \pm 0,76$	$> 0,05$

Таблица 3. Изменение объема ПКЯ после 3-месячной терапии

Срок проведения УЗИ	Объем ПКЯ, см ³ I группа	Объем ПКЯ, см ³ II группа	P
Исходно	$8,6 \pm 1,2$	$8,9 \pm 1,04$	$> 0,05$
Через 3 мес. лечения	$5,3 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,75$	

Таблица 4. Динамика показателей жирового обмена, глюкозы крови и АД у больных при СПКЯ, терапия Дибикором

Параметр	Исходные значения	Через 12 нед. терапии	P
Общий холестерин (ОХ) моль/л	$5,7 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,07$	$< 0,001$
ХСЛПНП, ммоль/л	$3,4 \pm 0,08$	$2,9 \pm 0,2$	$< 0,05$
ХСЛПВП, ммоль/л	$1,21 \pm 0,03$	$1,39 \pm 0,1$	$> 0,05$
Триглицериды	$1,89 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,02$	$< 0,001$
Глюкоза крови, ммоль/л	$6,1 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,04$	$< 0,01$
САД, мм.рт.ст.	160	125	$< 0,05$
ДАД, мм.рт.ст	95	70	$< 0,05$

ные показатели составляют более 2,7, это соответствует инсулинорезистентности.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным и трансабдоминальным методами.

Через 3 мес. после проведенной терапии мы оценивали не только показатели ГИ и ИР, изменения уровня гормонов в сыворотке крови, но и изменение клинического статуса больных, оценивали продолжительность менструального цикла, толщину эндометрия, наличие доминантного фолликула на 12-13 день менструального цикла. Исследования проводились на базе Клиники гинекологии и андрологии.

Статистическую обработку полученных данных и значимость различий количественных показателей осуществляли с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических данных в исследовании принимали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексного исследования выявили у всех пациенток наличие эхографических признаков синдрома поликистозных яичников, при среднем объеме ПКЯ $8,6 \pm 1,2$ см³, количеством фолликулов 10-12 и диаметром 8-10 мм, расположенных по периферии в

Дибикор®

таурин

Гармония здоровья

Коррекция обмена веществ Дибикором

Дибикор - отечественный препарат метаболического действия. Действующее вещество - таурин.

Показания к применению: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, в том числе с умеренной гиперхолестеринемией, хроническая сердечная недостаточность разной этиологии, интоксикация сердечными гликозидами.

Таурин является необходимым элементом питания. Он содержится в морепродуктах и продуктах животного происхождения. Недостаток таурина приводит к развитию кардиопатии, ретинопатии и других заболеваний.

Лечение Дибикором затрагивает основные обменные процессы.

При СД препарат постепенно снижает концентрацию глюкозы в крови, уменьшает амплитуду гликемических колебаний, снижает гликозилированный гемоглобин, корректирует метаболизм липидов. Подобное действие ведет к компенсации СД и, соответственно, к профилактике осложнений СД.

Дибикор совместим со всеми сахароснижающими препаратами. Не токсичен.

У пациентов с сердечной недостаточностью, Дибикор улучшает липидный профиль: понижает общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности, снижает уровень триглицеридов. При этом наблюдается улучшение гемодинамики и сердечной деятельности.

Дибикор обладает слабым диуретическим и желчегонным эффектом.

При прохождении курса лечения больные отмечают

исчезновение одышки при ходьбе и в период покоя, увеличение работоспособности. У пациентов с СД уменьшаются боли в ногах и в области сердца, исчезает зуд.

Побочное действие: Аллергические реакции к компонентам препарата.

Способ применения и дозы: При сахарном диабете 1 типа - по 0.5 г 2 раза в день в сочетании с инсулинотерапией в течение 3-6 мес.

При сахарном диабете 2 типа - по 0.5 г 2 раза в день в качестве монотерапии или в сочетании с пероральными гипогликемическими ЛС.

При сердечной недостаточности - внутрь, по 0.25-0.5 г 2 раза в день, за 20 мин до еды, курс лечения - 30 дней. Доза может быть увеличена до 2-3 г/сут или уменьшена до 0.125 г на прием.



Изменение уровня гормонов через 3 месяца после проведенной терапии приведены в таблице 2.

Как было отмечено выше, у 6 больных отмечалось умеренное повышение уровня пролактина. После лечения Дибикором уровень пролактина у этих больных имел тенденцию к снижению, но эти изменения были статистически не значимы. Коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ после проведенного лечения практически достиг нормы.

При УЗИ в динамике отмечено достоверное уменьшение объема яичников, более выраженное у больных с СПКЯ и избыточной массой тела. Результаты этих исследований приведены в таблице 3.

После лечения Дибикором в течение 3 месяцев было отмечено улучшение показателей липидного обмена, глюкозы крови и артериального давления, вплоть до их нормализации. Результаты исследования этих показателей до и через 3 месяца терапии Дибикором у больных приведены в таблице 4.

Как следует из представленных данных, применение Дибикора при СПКЯ оказывает благотворное влияние на состояние углеводного, липидного обмена, на инсулинорезистентность и тем самым приводит к уменьшению объема яичников, снижению уровня ЛГ и тестостерона, что у части больных приводит к восстановлению функции яичников, овуляции и фертильности.

Следует отметить, что более эффективным оказывается Дибикор у пациенток с избыточной массой тела (после снижения массы тела).

Исходя из этих данных, можно рекомендовать применение Дибикора при СПКЯ сочетать с приемом препаратов, снижающих массу тела (Редуксин, Орлистат) на фоне низкокалорийной диеты, содержащей не более 25-30% жира, углеводов (медленноусвояемых – 55-60%), белков – 15% от общей калорийности рациона. Рекомендуется ограничить употребление соли и сочетать диетотерапию с повышением физической активности.

По данным литературы известно, что подобные результаты в отношении углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности были получены при применении Дибикора у больных сахарным диабетом 2 типа.

Применение Дибикора при сахарном диабете 2 типа (5) сопровождалось снижением уровня гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии, а также уменьшением инсулинорезистентности. В связи с чем авторы рекомендуют включить Дибикор в лечение больных сахарным диабетом 2 типа. Особенно эффективным оказался препарат при длительном применении (в течение 6 месяцев и более).

Применение Дибикора у больных с СПКЯ является патогенетически обоснованным, так как механизм действия этого препарата обеспечивает улучшение действия инсулина на уровне периферических тканей, повышая связывание инсулина с рецепторами, т.е. приводит к уменьшению инсулинорезистентности. Антиатерогенный эффект Дибикора проявляется в уменьше-

нии синтеза липопротеидов низкой плотности и повышении выработки липопротеидов высокой плотности и умеренном снижении триглицеридов. Комплекс эффектов Дибикора позволяет говорить о направленности действия этого препарата на разрыв порочного круга метаболических нарушений, имеющих место при СПКЯ, а безопасность, доказанная успешным применением и клиническими исследованиями, делает возможным применение указанного препарата при лечении данной патологии.

Побочных реакций при применении Дибикора мы не наблюдали. Препарат также не имеет противопоказаний к применению.


ВЫВОДЫ

Применение Дибикора при СПКЯ в течение 3 месяцев сопровождается снижением уровня глюкозы, инсулина крови натощак и инсулинорезистентности на фоне уменьшения ИМТ.

Лечение Дибикором приводит к нормализации показателей липидного обмена (общ. Х, ЛПНП, ЛПВП, ТГ).

Уровни ЛГ и Т через 3 месяца после начала лечения Дибикором достигли нормальных значений.

У больных с СПКЯ после лечения Дибикором выявлено уменьшение продолжительности менструального цикла, увеличение толщины эндометрия, а у части из них наличие доминантного фолликула.

При УЗИ в динамике наблюдается значительное уменьшение объема яичников. 

Литература

1. Анциферов М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О. Возможности применения препарата Сиофор (метформина гидрохлорид) у женщин с поликистозом яичников и избыточной массой тела // Проблемы репродукции. 2001; №2, с. 15-30.
2. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с ПКЯ: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1996. 48 с.
3. Геворкян М.А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с СПКЯ. Автореф. дис.... д-ра мед.наук. М., 2001.
4. Кононенко И.В. и соавт. // Проблемы эндокринологии. 1999; №2, с. 36-41.
5. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус и Дибикор в лечении сахарного диабета 2 типа // Балтийский форум современной эндокринологии (тезисы докладов). Санкт-Петербург, 1-2 июня 2008.
6. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Современные подходы к лечению поликистоза яичников // Сб. докладов XI Российского национ. Конгресса «Человек и лекарство» (19-23 апреля 2004: Москва). 2004; с. 243.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: ГЭОТАРМЕДИА. 2006; издание 2: 340.
8. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // Фармакотерапия в эндокринологии. 2008; №2, с. 3-7.
9. Смирнова А.А. Прогнозирование исхода индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2004; 21 с.
10. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Применение метформина у больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия // Проблемы репродукции. 2001; № 1, с. 177-179.
11. Burghen J. et al. // Journal Clin Endocrinol. Metabolism. 1980; vol. 50, 113-116.
12. Manusharova R.A. et al. Remote results of treatment of different forms of Polycystic ovaries (PGO) Abstracts of 4-th International Congress the young women at the Rise of the 21-th Century Gynecological and Reproductive Issues in health and Disease (18-21 Nov. 1998: Athens, Greece). 1998; 79.