

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ М. ГОРЬКОГО

Синдром поликистозных яичников. Современные представления об этиопатогенезе.

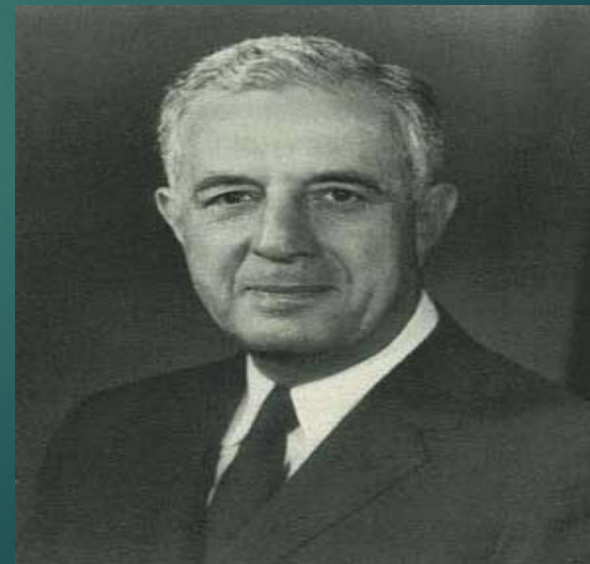
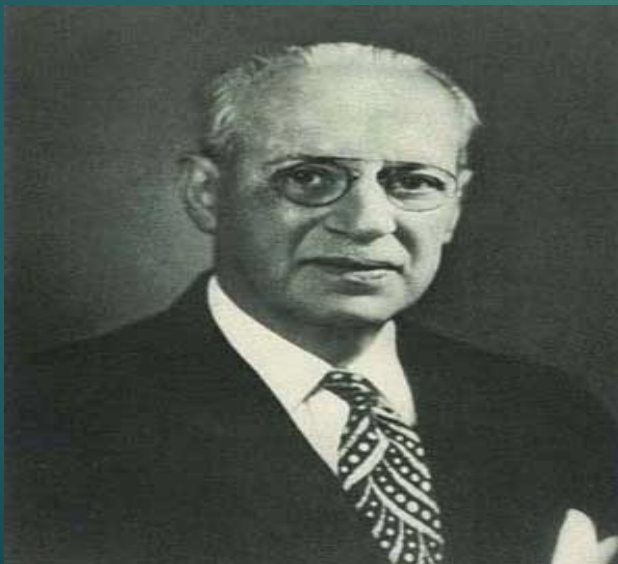
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ПЕДИАТРИИ №2 ПРОФЕССОР НАЛЕТОВ А.В.,
АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №4 ПУШКАРУК В.В.

ДОНЕЦК

23.06.2022

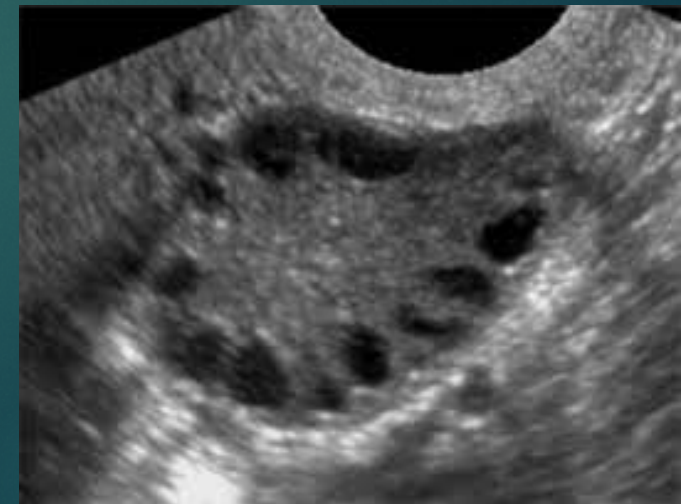
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими факторами, так и факторами внешней среды (эпигенетическими).

СПКЯ впервые описан американскими гинекологами F. Stein (1889-1976) и M. L. Leventhal(1901-1971) в 1934 году . Не смотря на многочисленные работы, посвященные изучению патогенеза, диагностики, клинических проявлений и терапии этого синдрома, в настоящее время перед учеными и клиницистами все еще стоит множество нерешенных вопросов.



Синдром поликистозных яичников определяется сочетанием двух признаков из трех:

- 1) олиго- или ановуляции,
- 2) клинического/лабораторного избытка андрогенов и
- 3) эхографической картины поликистоза яичников при ультразвуковом исследовании.



В настоящее время для диагностики СПКЯ используются:

- 1) Критерии Национального института здоровья США (NIH) 1990 г., пересмотренные в 2012 г.
- 2) Критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г.
- 3) Международные рекомендации по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованные в 2018 г., в которых предложено диагностировать СПКЯ у подростков только при сочетании гиперандрогенемии и олиго-/ановуляции, а УЗИ не рекомендовано для постановки диагноза в этой возрастной группе, так как мультифолликулярные яичники в пубертате - это физиологическое явление.

В 2012 г. группой экспертов отдела по профилактике болезней Национального института здоровья (National Institutes of Health) на международном семинаре «Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome» было рекомендовано дополнить критерии Роттердамского консенсуса разделением СПКЯ на фенотипы в порядке уменьшения клинической тяжести :

▶ классический (фенотип А) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ;

▶ ановуляторный, неклассический (фенотип В) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, олиго-/ановуляция, без поликистозной трансформации яичников;

▶ овуляторный (фенотип С) - биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по УЗИ без олиго-/ановуляции; Данную группу женщин можно рассматривать, как больных идиопатическим гирсутизмом в соответствии с «Руководством по клинической практике эндокринного общества. Диагностика и лечение СПКЯ» или репродуктивно здоровых женщин с гиперандрогенией.

▶ неандрогенный (фенотип D) – олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ. Отсутствие гиперандрогении у женщин с фенотипом D делает его особенно спорным, так как нарушение репродуктивной функции может иметь гипоталамический генез.

Актуальность темы

- ▶ СПЯ является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста.

Частота встречаемости в общей популяции 5–20% .

Частота выявления СПКЯ у женщин с нарушением менструального цикла (НМЦ) — 17–46%, клинической гиперандрогенией — 70–80%, ановуляторным бесплодием — 55–91% .

То есть под гиперандрогенией у женщин как правило подразумевают синдром поликистозных яичников.

- ▶ СПЯ является фактором риска развития бесплодия, андрогензависимой дермопатии (акне, гирсутизма, алопеции), нарушений углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа), дислипидемий, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса (например, депрессий, тревожных расстройств, нарушений настроения), онкологических заболеваний (рака эндометрия, некоторых форм рака молочной железы), чему в значительной степени способствует наличие у 40-85% женщин с СПЯ избыточной массы тела или ожирения.

- ▶ Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени так и не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза и этиологии данной патологии.
- ▶ СПКЯ подразумевает наличие овариальной гиперандрогении неопухолевого характера. То есть функциональной гиперандрогении, при которой исключены другие известные заболевания, протекающие с избытком андрогенов (ВДКН, преждевременное адренархе, идиопатический гирсутизм, гиперкортицизм, акромегалия и др.). Таким образом синдром поликистозных яичников является диагнозом исключения.

В патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых, может претендовать на стартовую роль. Это нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей.

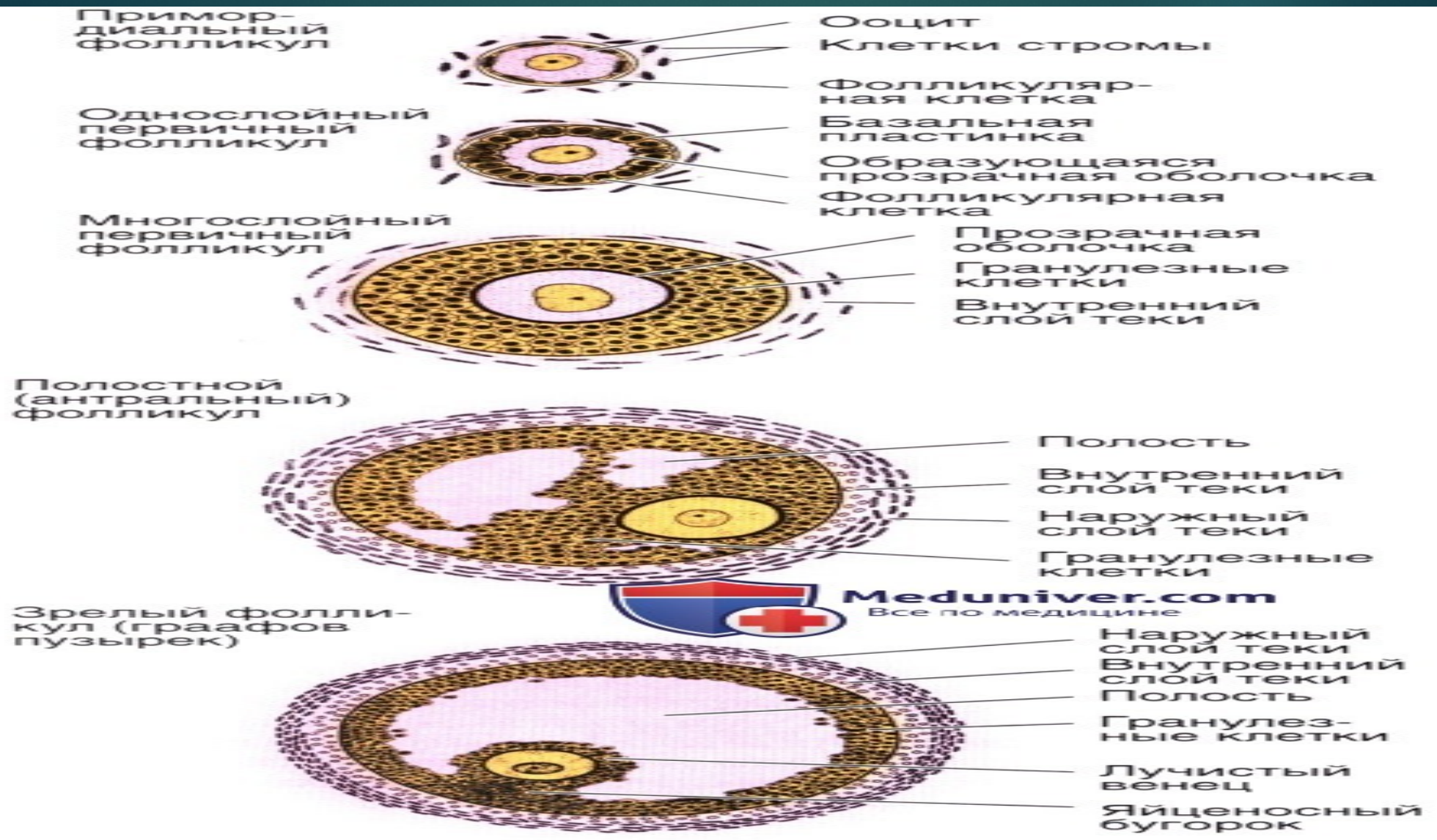
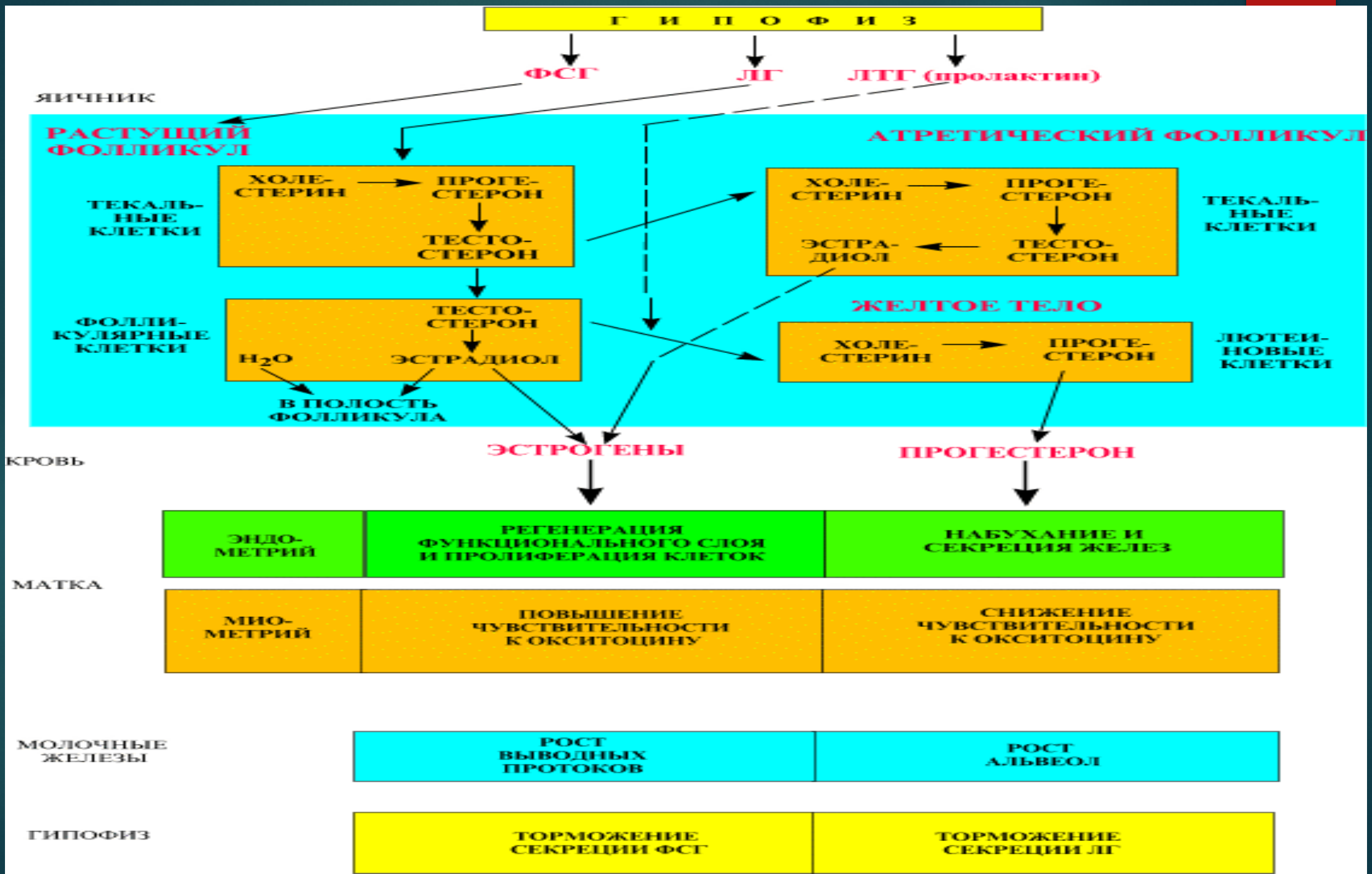


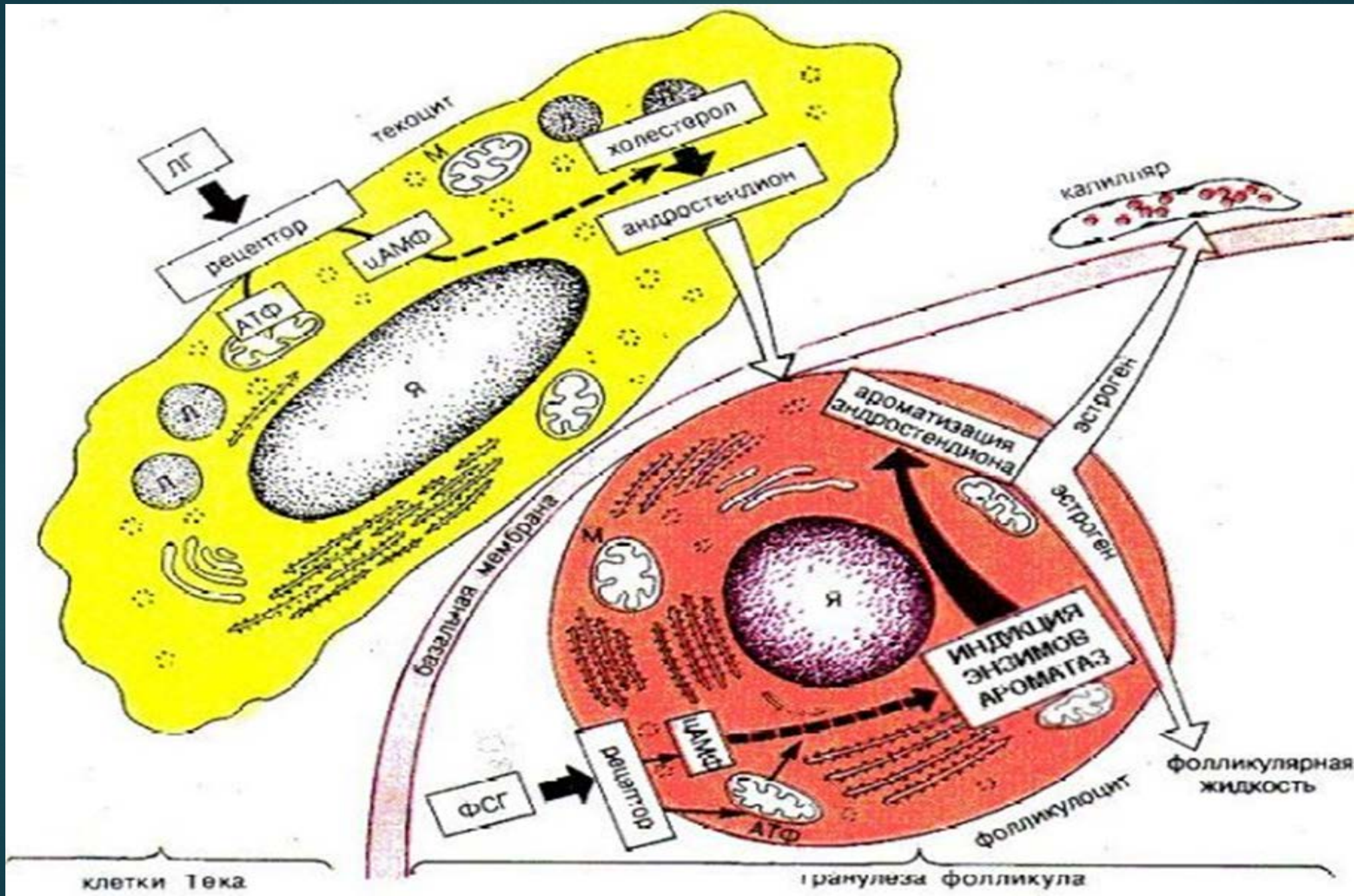
Рис. 1 Схема фолликулогенеза.



ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

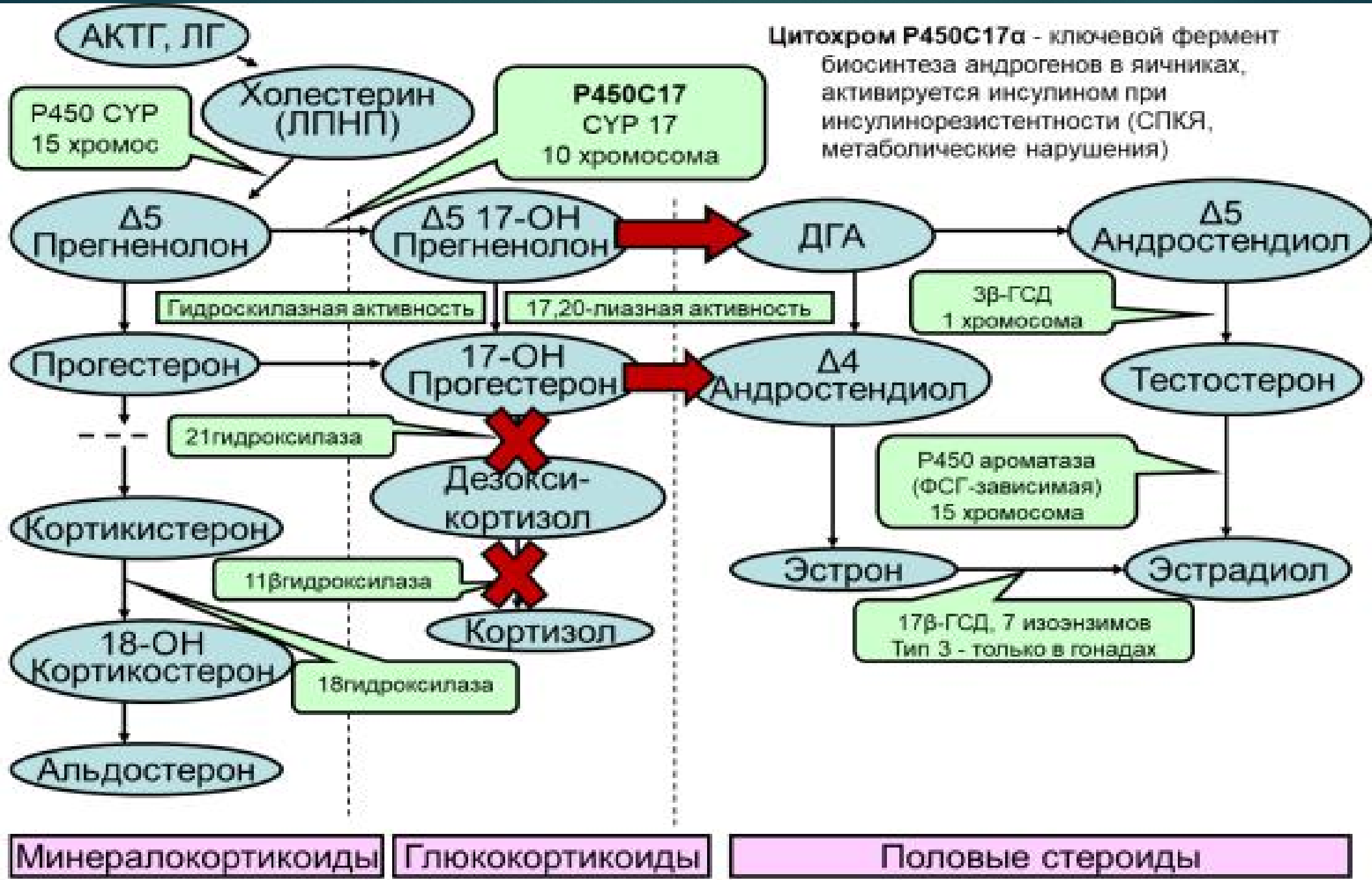
1. Периферическая теория.

- ▶ На сегодняшний день учеными рассматривается большое количество теорий патогенеза СПКЯ. Исторически более ранней является периферическая теория, заключающаяся в нарушении функции ферментного комплекса P450.
- ▶ Известно, что яичниковый цитохром P450c17a, кодируемый геном CYP17, – фермент, отвечающий за биосинтез андрогенов в яичниках. Он одновременно обладает активностью 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. В тека-клетках прогестерон преобразуется в 17 α -гидроксипрогестерон благодаря 17 α -гидроксилазе, а 17 α -гидроксипрогестерон уже превращается в андростендион за счет действия 17,20-лиазы. Две трети случаев функциональной яичниковой гиперандрогении (ФЯГ) характеризуются гиперчувствительностью яичникового стероидогенеза к ЛГ, что проявляется в усилении активности яичникового цитохрома P450c17a за счет его 17 α -гидроксилазной и в меньшей мере за счет 17,20-лиазной активности, что может явиться причиной гиперпродукции андрогенов в яичниках .
- ▶ Также нарушение функции ферментного комплекса может наблюдаться на уровне P450 ароматазы. Ароматаза относится к комплексу P450 и участвует в синтезе эстрогена из андростендиона, эстрадиола из тестостерона. Отмечено, что недостаточность ароматаз, как правило, наблюдается в фолликулах с замедленными темпами развития .

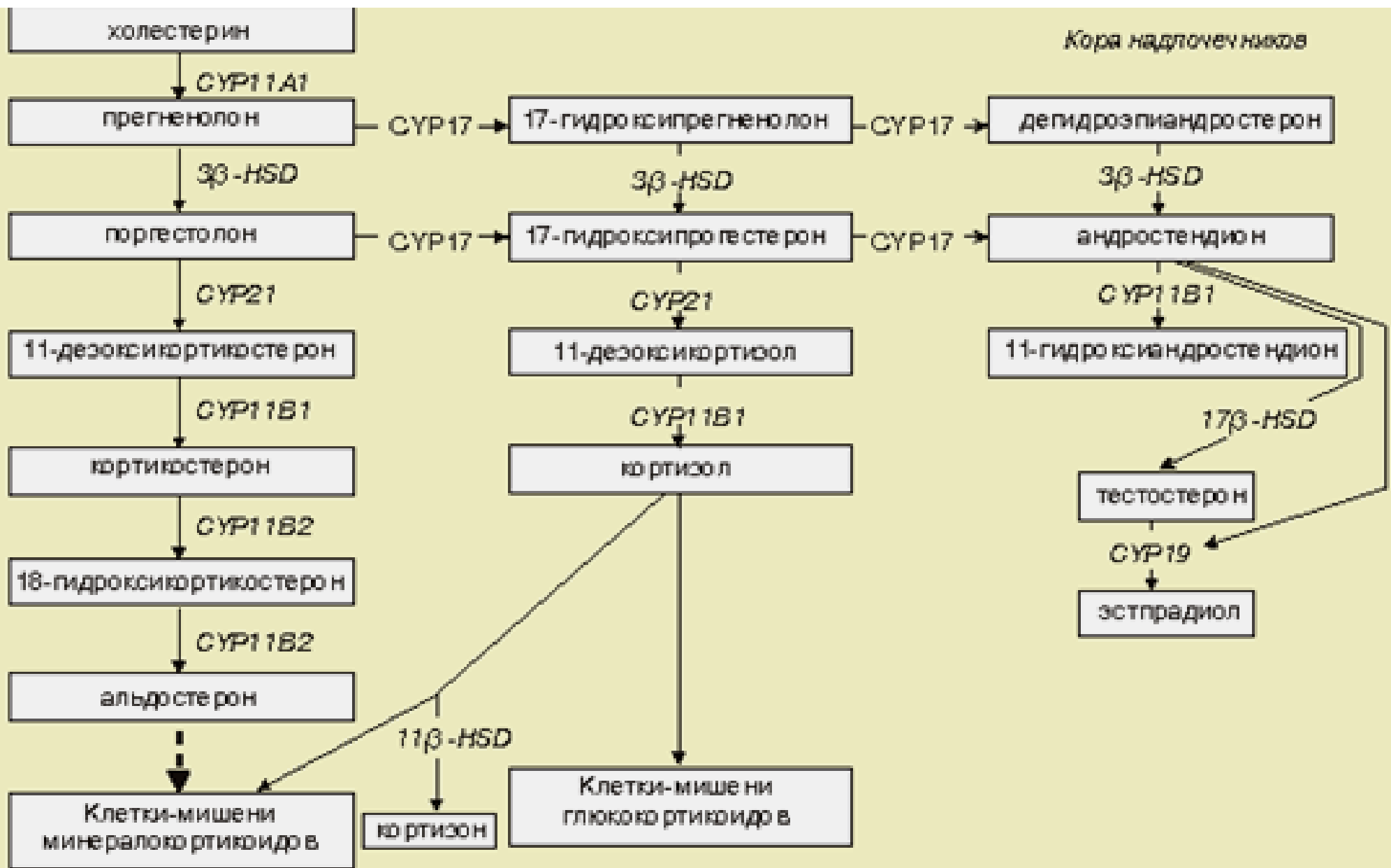


клетки Тека

гранулеза фолликула



Цитохром P450C17α - ключевой фермент биосинтеза андрогенов в яичниках, активируется инсулином при инсулинорезистентности (СПКЯ, метаболические нарушения)



▶ Яичниковый и надпочечниковый пути синтеза стероидных гормонов сходны, это можно объяснить общим происхождением. Однако активность ароматазы и 17-кеторедуктазы, участвующих в синтезе половых гормонов ниже в коре надпочечников, а 21-гидроксилазы и 11-гидроксилазы, участвующих в образовании глюкокортикоидов и минералокортикоидов ниже в яичниках. В разных биологических жидкостях и тканях ферменты различаются не только по своей активности, но и по количеству, это определяет, какой путь биосинтеза будет реализован и какие гормоны будут образованы: кортикостероиды, андрогены или эстрогены.



ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

2. Центральная теория.

- ▶ Позже появилась теория, согласно которой триггером заболевания может служить избыточная секреция андрогенов надпочечниками.
- ▶ В период адrenaрхе накапливается избыточная жировая ткань. Это приводит к увеличению периферической конверсии андрогенов в эстрогены. Повышается уровень эстрогенов, в частности эстрона, что, с одной стороны, приводит к увеличению выработки гипоталамусом гонадолиберина с повышением частоты и амплитуды импульсов секреции, а с другой стороны, способствует гиперсенсбилизации клеток гипофиза к ГнРГ. Повышается продукция ЛГ гипофизом, что способствует относительной недостаточности ФСГ. В результате гиперстимуляции ЛГ увеличивается синтез тека-клетками андрогенов, происходит их гиперплазия, но за счет относительной недостаточности ФСГ, который принимает участие в синтезе энзимов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, развивается яичниковая гиперандрогения. Гиперандрогения нарушает нормальный рост фолликулов, что приводит к кистозной атрезии и еще большему дефициту ФСГ. Относительная недостаточность ФСГ усугубляется и за счет увеличения периферической конверсии андрогенов в эстроны, что замыкает «порочный круг».
- ▶ Гиперсекреция ЛГ является ключевым звеном центральной теории патогенеза СПКЯ. Причины повышенной частоты и амплитуды секреции ЛГ могут быть многообразны: нарушение цирхорального ритма выделения ГнРГ и гонадотропинов, подавление дофаминергической регуляции ЛГ, сенсбилизация рецепторов к действию ГнРГ под влиянием эндогенных опиоидов .

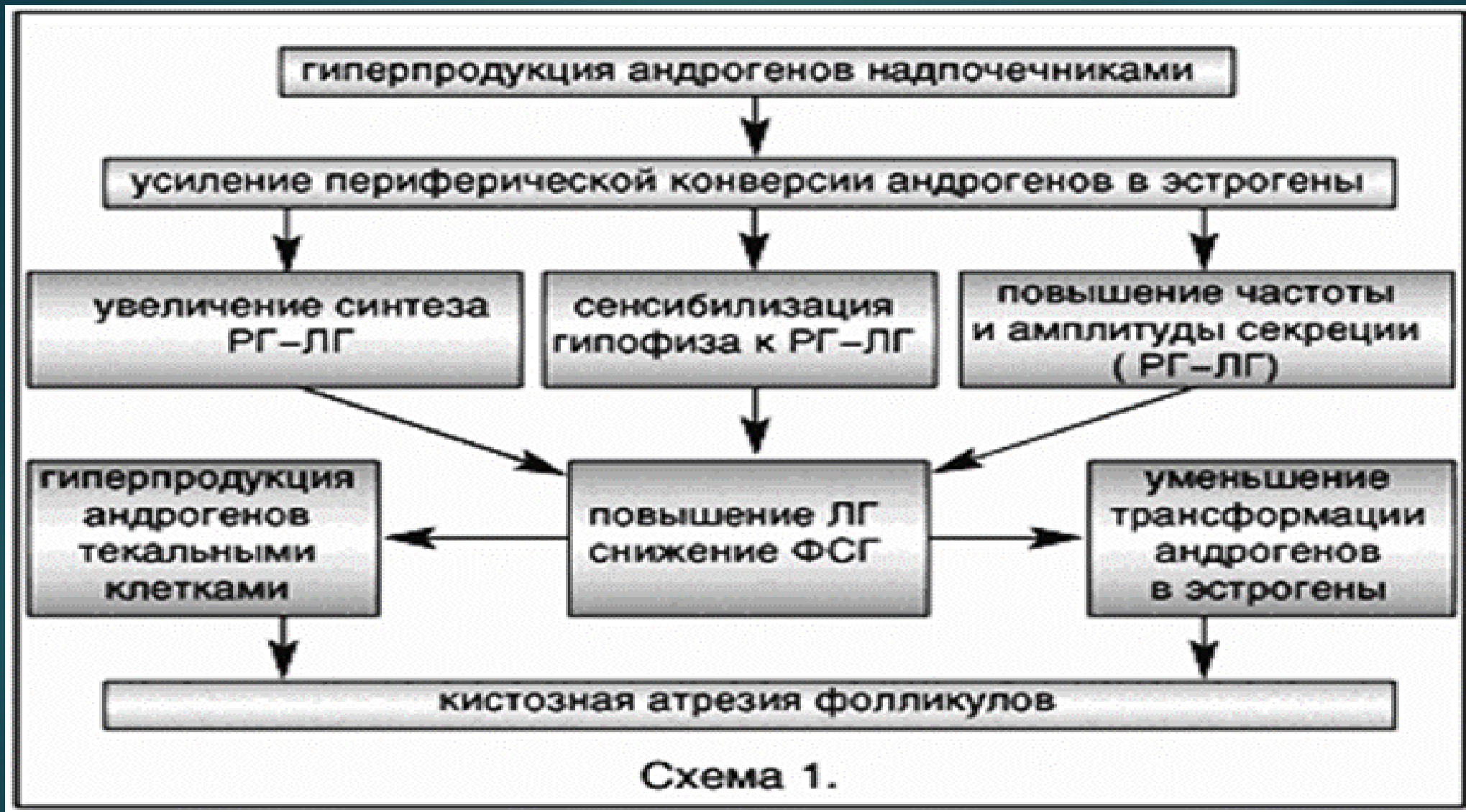


Схема патогенеза СПЯ согласно центральной теории

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

3. Инсулиновая теория.

В середине 80-х годов XX в. начали появляться данные, демонстрирующие сочетание гиперинсулинемии и гиперандрогении у пациенток с СПКЯ, на основании чего появилась инсулиновая теория. Согласно данной теории, повышенная концентрация инсулина, являясь следствием инсулинорезистентности, совместно с ИРФ-1 индуцируют действие ФСГ, что приводит к усиленной выработке ароматазы клетками гранулезы. Как следствие, повышается конверсия андрогенов в эстрадиол, что способствует увеличению количества рецепторов к ЛГ и еще больше стимулирует продукцию андрогенов. В результате накапливающихся андрогенов наблюдается атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток и гипоплазией гранулезных клеток. Развивается гиперандрогения с нарушением функции ароматизации андрогенов в эстрогены.

Кроме того, при гиперинсулинемии снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению содержания свободных фракций андрогенов; гиперинсулинемия приводит к активации 5-альфа-редуктазы, фермента, катализирующего необратимое превращение тестостерона в дигидротестостерон.



Схема патогенеза СПЯ согласно инсулиновой теории

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Генетические механизмы.

Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ отводится генетической предрасположенности. Вероятно, инициация вышеуказанных механизмов, описываемых во всех теориях развития СПКЯ, происходит вследствие генетических и эпигенетических нарушений при наличии определенных средовых факторов.

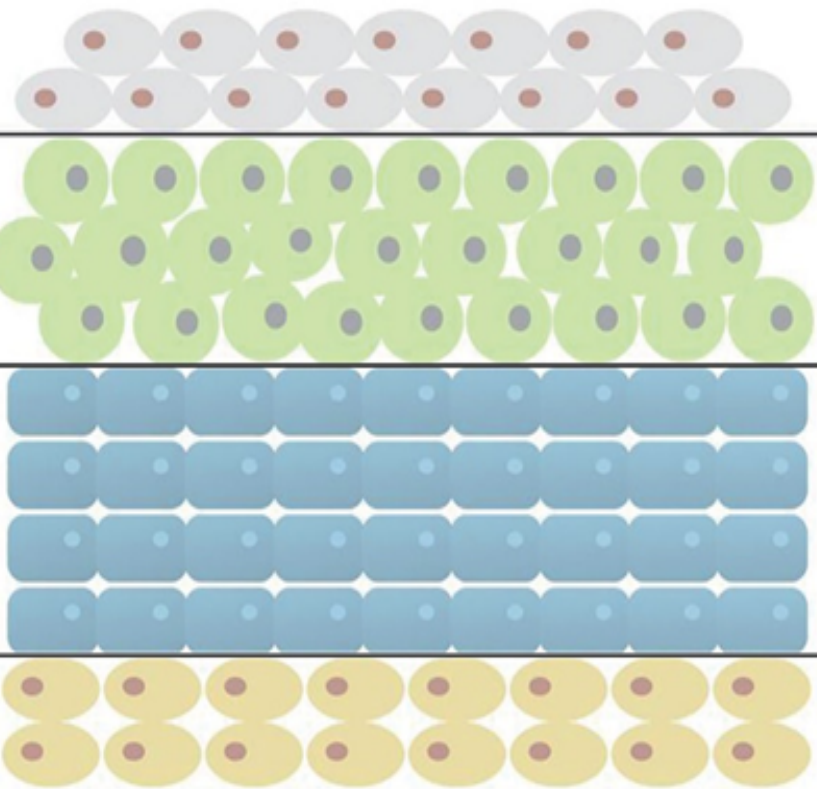
► **Гены-кандидаты, приводящие к развитию СПКЯ, можно объединить в патогенетические группы:**

1) гены, участвующие в синтезе стероидных гормонов яичников и надпочечников, которые принадлежат к суперсемейству цитохромов P450:

- CYP11a. Ген CYP11a кодирует фермент 20,22-десмолазу, расщепляющий боковую цепь холестерина, необходимый для превращения холестерина в прегненолон.

Данные, подтверждающие роль этого гена в развитии СПКЯ, противоречивы: одни исследования демонстрируют, что полиморфизм гена CYP11a является фактором, ассоциированным с развитием СПКЯ, в то время как другие исследования опровергают эту гипотезу.

- Ген CYP17 кодирует ферменты 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Как отмечалось ранее, 17 α -гидроксилаза отвечает за превращение прегненолона и прогестерона в 17-гидроксиpregненолон и 17-гидроксипрогестерон.
- Ген CYP19, кодирующий ароматазу P450, необходимую для образования эстрогена, находится на 15-й хромосоме. Было выявлено, что более низкая активность ароматазы наблюдается у женщин с СПКЯ вне зависимости от значений индекса массы тела, что, возможно, связано с полиморфизмами гена .

Гены, экспрессирующиеся в соответствующих зонах коры надпочечников		Стероиды, производимые в соответствующей зоне коры надпочечников	Зоны надпочечников
AT1R MC5R SF1 HSD3B2	<i>StarR</i> <i>CYP11A1</i> <i>CYP21A2</i> <i>CYP11B2</i>	Холестерол → Прегненолон → → Прогестерон → → Дезоксикортикостерон → → Кортикостерон → → Альдостерон	Капсула ZG
MC5R SF1 StaR PKA HSD3B2 CYP11A1	<i>CYP11B1</i> <i>CYP17A1</i> <i>CYP11A1</i> <i>CYP21A2</i> <i>CYP11B1</i>	Холестерол → Прегненолон → → 17α-гидроксипрегненолон → → 17α-гидроксиprogестерон → → 11-деоксикортизол → → Кортизол	ZF
	<i>CYP11A1</i> <i>CYP17A1</i>	Холестерол → Прегненолон → → 17α-гидроксипрегненолон → → ДГЭА/ДЭАС	ZR

Гены, экспрессирующиеся в соответствующих зонах коры надпочечников

Генетические механизмы.

2) гены, принимающие участие в действии гормонов:

- Ген андрогенового рецептора (Ar) расположен на X-хромосоме в локусе Xq11.2–12. У женщин в каждой клетке имеется не одна (как у мужчин), а 2 X-хромосомы, причем одна из них инактивирована. В разных клетках даже одной ткани могут быть инактивированы разные X-хромосомы, поэтому в разных клетках яичника могут быть включены разные варианты андрогеновых рецепторов. Hickey et al. в 2002 г. были представлены данные, демонстрирующие, что классическая форма СПКЯ ассоциирована с «длинными» (больше 22 повторов) вариантами гена Ar. На сегодняшний день считается, что у женщин длинные формы гена Ar (более 22 повторов) являются дополнительным фактором риска классической (сопровождающейся повышенными цифрами тестостерона) формы СПКЯ. Короткие формы (менее 22 повторов) считаются дополнительным фактором риска развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности, но только в сочетании с другими факторами риска.
- Ген ГСПГ расположен на хромосоме 17p13-p12 и отвечает за синтез ГСПГ, который контролирует уровень половых гормонов в организме путем связывания с андрогенами и эстрогенами. Большая часть ГСПГ синтезируется в печени, что контролируется андрогенами и инсулином. Повышенный уровень инсулина при инсулинорезистентности обладает ингибирующим влиянием на синтез ГСПГ, в результате чего повышается уровень свободного тестостерона. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что полиморфизм в гене ГСПГ ассоциирован с развитием СПКЯ.

Генетические механизмы.

3) гены, отвечающие за синтез и регуляцию гормонов гипофиза:

- ЛГ и ген ЛГ-рецептора. Действие ЛГ достигается при связывании гормона с его рецептором, расположенным на поверхности клетки. Ген ЛГ-рецептора расположен на участке хромосомы 2p21, его также называют LHCGR, поскольку с этим рецептором связывается как ЛГ, так и ХГЧ. Было продемонстрировано, что полиморфизмы rs4539842 22 (18insLeuGln, лейцин – глутамин), rs12470652 (Asn291Ser, аспарагин – серин) и rs2293275 (Ser312Asn) гена LHCGR приводят к повышенной активации рецептора. Также имеются данные, доказывающие, что LHCGR ассоциирован с уровнем в сыворотке крови ГСПГ, в результате чего изменяется концентрация андрогенов и эстрогенов в сыворотке крови.
- **Ген рецептора ФСГ.** Ген ФСГр располагается на хромосоме 2p21 и состоит из 10 экзонов. Выявлено, что полиморфизм rs2268361 ФСГр (Asn/Ser) приводит к более низкому уровню ФСГ и ассоциирован с развитием СПКЯ.
- **Ген АМГ.** Ген, кодирующий АМГ, расположен на хромосоме 19p13.3, а ген рецептора АМГ 2-го типа локализован на хромосоме 12q13. Было показано, что у пациенток с полиморфизмами гена АМГ чаще встречался СПКЯ.

4) гены, отвечающие за синтез и действие инсулина:

- **Ген, кодирующий инсулин.** Как отмечалось выше, инсулин принимает активное участие в синтезе андрогена тека-клетками. Ген располагается на 11-й хромосоме в участке 11p15.5 между геном тирозингидроксилазы и геном инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) и состоит из tandemно повторяющихся единиц размером 14–15 пар нуклеотидов.

Генетические механизмы.

Число этих повторов в составе VNTR может варьировать от 26 до 200. Носительство аллелей класса III обладает доминантным протективным эффектом в отношении аутоиммунных заболеваний, однако увеличивает риск гестационного и инсулин-независимого сахарного диабета 2-го типа, а также синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). При аллелях гена INS с короткими VNTR-повторами, напротив, повышен риск аутоиммунных заболеваний (особенно сахарного диабета 1-го типа и целиакии), а также рака поджелудочной железы .

- Белки субстрата инсулинового рецептора. Имеются данные, свидетельствующие о более высокой частоте встречаемости СПКЯ у женщин, имеющих полиморфизм Gly972Arg в IRS-1 .

5) гены, регулирующие массу тела:

- Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (*fat mass and obesity associated – FTO gene*), кодирует белок FTO, принимающий участие в энергетическом обмене. Ген расположен на "q"- плече хромосомы 16, в локусе 12.2.

Имеются данные об ассоциации данного гена с ожирением, СД 2-го типа. Генетическим маркером гена является G(45 + 52261) A-участок ДНК в регуляторной области гена FTO, в которой происходит замена гуанина (G) на аденин (A). В зависимости от вида азотистого основания (гуанин либо аденин), находящегося в данной позиции гена FTO в каждой из гомологичных хромосом, выделяют генотипы G/G, G/A, A/A. Ген FTO экспрессируется в основном в клетках гипоталамуса и регулируется процессами, ответственными за чувства насыщения и голода. Данные исследований показывают, что при носительстве аллеля A чаще наблюдается повышение массы тела и окружности талии, чем при носительстве G-аллелей. Таким образом, риск развития ожирения у людей с генотипом A/A достоверно выше, чем у людей с генотипом G/G и G/A . Также имеются данные, свидетельствующие, что полиморфизм rs9939609 данного гена был достоверно связан с развитием СПКЯ .

Генетические механизмы.

- ▶ Было доказано, что и мужчины наследуют генетические факторы, приводящие к развитию СПКЯ у женщин, что позволяет предполагать наличие мужского эквивалента СПКЯ. При этом отмечается повышение уровня дегидроэпиандростерона, АМГ, ЛГ, ФСГ, наблюдается более высокий ответ ЛГ и ФСГ на стимуляции ГнРГ, что свидетельствует о наличии аномального выброса гонадотропинов, вызванного ГнРГ. Ряд авторов показали возникновение ранней (<35 лет) андрогенетической алопеции (АГА) [степень \geq III, шкала Гамильтона – Норвуда] у мужчин – родственников женщин с СПКЯ . Поэтому было предложено расценивать раннюю АГА как клинический признак мужского эквивалента СПКЯ.
- ▶ Результаты показали повышение уровня ЛГ и ДГЭАС, снижение ГСПГ, тенденцию к снижению уровня ФСГ и тенденцию к повышению отношения ЛГ/ФСГ у пациентов с ранним развитием АГА, также было продемонстрировано значительное увеличение уровня инсулина и индекса НОМА, общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также триглицеридов у пациентов по сравнению с контрольной группой уже в возрасте до 35 лет. Также существуют данные о негативных отдаленных метаболических последствиях и сердечно-сосудистых осложнениях у мужчин с ранней АГА. Было доказано, что у мужчин с ранним началом АГА чаще отмечались случаи нарушения функции предстательной железы: воспаление, гиперплазия, рак.

Эпигенетические факторы.

- ▶ Эпигенетические факторы приводят к изменению экспрессии генов, не затрагивая при этом последовательность ДНК, но имея способность передаваться по наследству. Имеются данные о вкладе эпигенетических механизмов в целый ряд заболеваний, таких как СПКЯ, СД 2-го типа, рак предстательной железы . Исследования последних лет показали, что воздействие повышенного уровня андрогенов на плод внутриутробно предрасполагает к развитию СПКЯ у потомства в отдаленных сроках. Избыток андрогенов во время беременности может возникать у женщин с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, резистентностью к инсулину, чрезмерным увеличением веса во время беременности. Было продемонстрировано, что гиперандрогения приводит к эпигенетическим изменениям, а именно к метилированию CpG островка генов PPARG1, NCOR1 в гранулезных клетках, что приводит к дисфункции яичников .
- ▶ Этническая и географическая разнородность СПКЯ показывает, что это расстройство связано с факторами окружающей среды. Исследования генома (GWAS) показали более высокую частоту генетического полиморфизма в LHCGR, THADA и DENND1A генах у женщин с синдромом поликистозных яичников

Выводы

- ▶ СПКЯ – многофакторное заболевание, в котором гены отвечают за механизмы развития процесса, а средовые факторы через эпигенетику воздействуют на генетический материал.
- ▶ Предлагается междисциплинарная стратегия для выявления взаимосвязей между генами-кандидатами, окружающей средой и заболеваемостью СПКЯ для разработки полезных экспериментальных моделей, которые позволят оценить причинные триггеры и механизмы развития заболевания.
- ▶ Современная лабораторная диагностика имеет большие диагностические возможности, но до настоящего времени определение источника повышенного синтеза андрогенов представляет значительные сложности, так как синтез стероидных гормонов в яичниках и надпочечниках сходен и при СПКЯ сочетаются надпочечниковая и яичниковая формы гиперандрогении.
- ▶ Но дальнейшее изучение звеньев патогенеза синдрома поликистозных яичников даст новые возможности для диагностики и дифференциальной диагностики различных форм заболевания, а также для разработки новых методов лечения.

Спасибо за внимание!

