

Современная точка зрения на синдром поликистозных яичников

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская², Т.Т. Нарытник²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В представленной статье рассматриваются современные точки зрения по патогенезу синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Описаны методы обследования.

В последние годы большинство исследователей придерживаются теории наследственной природы данной патологии. Другие исследователи сформулировали новую точку зрения на СПКЯ, согласно которой ключевую роль в СПКЯ играет функциональная яичниковая гиперандрогения и/или надпочечниковая, основное предназначение которой – психическая активация.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, беременность.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенное эндокринное нарушение у женщин репродуктивного возраста, которое встречается у 15% женщин в общей популяции [1].

Нерешенными остаются вопросы не только относительно этиологии, патогенеза, но и диагностики данного заболевания, что неизбежно сказывается на методах и качестве лечения.

Диагностика этого синдрома основывается на критериях, предложенных Европейским обществом Репродукции человека и Эмбриологии (ESHRE) и Американским обществом Репродуктивной Медицины (ASRM) в 2003 году в Роттердаме (олиго/ановуляция, гиперандрогения, поликистозные яичники).

СПКЯ является частой причиной снижения фертильности, а беременность сопровождается высоким риском гестационного сахарного диабета (40–50%), преэклампсии, гипертензии беременных и характеризуется пожизненной метаболической дисфункцией [2]. D. Ehrmann [3], R. Legro и соавторы [4] в своих исследованиях показали, что особенности углеводного метаболизма при СПКЯ являются предикторами предиабета и сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа), а также сопряженного с этим высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые начинают формироваться еще в репродуктивном возрасте. Результаты проспективных исследований метаболизма при СПКЯ показали, что нарушенная толерантность к глюкозе отмечается в 30–40% случаев, СД 2-го типа – в 5–10%.

R. Azziz и соавторы приводят данные, что в 43% случаев имеются клинические маркеры метаболического синдрома [5]. Значит, патогенез СПКЯ реализуется через нарушения метаболизма, близкие к СД 2-го типа, это привлекает внимание в связи с возможностью эффективной профилактики ассоциированных с сахарным диабетом заболеваний сердечно-сосудистой системы в данной когорте пациенток.

Из-за высокой частоты гиперпластических процессов в эндометрии пациентки с СПКЯ также входят в группу риска развития онкологических заболеваний.

Кроме того, такие его клинические проявления, как ожирение и гирсутизм, существенно снижают качество жизни.

В публикациях последних лет обнаружены данные о патологических изменениях не только в эндокринной системе, но также в иммунной, антиоксидантной, кардиореспираторной, свертывающей системах.

По сообщениям разных авторов [6–8], у многих пациенток диагностируют хронический противовоспалительный статус, оксидантный стресс, снижение кардиореспираторной функции, активация факторов свертывания крови, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Г. Чернуха и соавторы [9] обследовали 135 женщин с СПКЯ, у которых в 63% случаев был выявлен полный фенотип СПКЯ, в остальных случаях определялись неполные фенотипы, среди них приблизительно с одинаковой частотой встречались как андрогенный, так и неандрогенный. Было выявлено, что у больных с андрогенными фенотипами СПКЯ, особенно с полной формой, помимо гиперандрогенемии, чаще имеются повышенные уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и более выраженные метаболические расстройства, чем у больных с неандрогенным фенотипом, для которых нехарактерны нарушения углеводного обмена, примерно в 1,5 раза реже отмечается дислипотеинемия, в 2 раза реже – гиперинсулинемия и метаболический синдром.

Для женщин с овуляцией и гиперандрогенией существует повышенный риск развития метаболических нарушений, сходных с ранее известными фенотипами СПКЯ, тогда как для женщин с ановуляцией без гиперандрогении риски формирования метаболического синдрома, ассоциированного с СД 2-го типа и кардиоваскулярными заболеваниями, невысоки.

Г. Чернуха и соавторы [10] исследовали 56 пациенток с СПКЯ (средний возраст 27,3±5,74 года, индекс массы тела (ИМТ) – 24,2±5,47 кг/м²) и 64 здоровых женщин (средний возраст 25,6±4,28 года, ИМТ – 22,4±0,11 кг/м²). В соответствии с Роттердамскими критериями были разделены репродуктивные фенотипы СПКЯ, согласно которым пациентки были поделены на подгруппы. Выявление неслучайной инактивации хромосомы X осуществлялось с помощью дифференцированного метилирования активной и неактивной хромосомы X с последующим анализом полиморфизма CAG-повтора в первом экзоне гена андрогенного рецептора (AR) с использованием метилчувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Частота неслучайной инактивации хромосомы X при фенотипах А и В составила 61% (16/25) и 47% (8/16) соответственно, что достоверно превышало контрольные значения – 16,1% (9/56) (p<0,05). Различий между фенотипом D – 30% (3/9) и группой контроля не выявлено (p=0,3490). Частота распространения генотипов с обоими короткими аллелями гена AR (VNTR(CAG) n<22/<22) среди пациенток с фенотипом D (неандрогенным) составила 60% (6/10), это в 5–6 раз выше, чем при фенотипах А, В и среди здоровых женщин (p<0,05). При коротких аллелях AR (CAG-повторы<22) и предположительно высо-

кой его активности в группе пациенток с фенотипом D средний уровень общего тестостерона примерно в 2 раза ниже, чем в группе пациенток с длинными аллелями – фенотип А и В ($1,99 \pm 0,16$ пг/мл против $3,5 \pm 0,37$ и $3,32 \pm 0,19$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о генетических различиях между фенотипами СПКЯ по частоте представленности неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизму гена андрогенного рецептора. При фенотипе D в 2 раза реже встречается неслучайная инактивация хромосомы X и чаще выявляются короткие аллели гена AR. Это может способствовать избыточному влиянию андрогенов при их нормальной концентрации в сыворотке крови и указывать на особенности механизмов формирования неандрогенного и андрогенных фенотипов СПКЯ.

Итак, основная причина разнообразия подходов к диагностике и трактовке патофизиологических процессов при СПКЯ заключается в полиморфности клинических и биохимических проявлений данной патологии.

В 1935 г. Штейном и Левенталем СПКЯ выделен в самостоятельную нозологическую форму.

Данное заболевание первоначально описывали как сочетание бесплодия, аменореи, увеличенных яичников, гирсутизма и ожирения. Затем результаты многочисленных исследований выявили ряд таких биохимических нарушений, характерных для этого заболевания, как надпочечниковая и яичниковая гиперандрогения (ГА), повышенные соотношения ЛГ/ФСГ, инсулинорезистентность (ИР). Тем не менее, ни один из перечисленных клинических или биохимических симптомов не является облигатным, неизменно сопровождающим СПКЯ.

Набор и выраженность отдельных признаков значительно варьируют у разных пациенток. Например, степень угнетения репродуктивной функции может колебаться от невынашивания беременности до полного бесплодия. Дисфункции менструального цикла чаще проявляются по типу олигоменореи или аменореи, но могут и вовсе отсутствовать. А что касается андрогенной дерматопии в виде гирсутизма, она также различна: от резко выраженного до полного отсутствия гирсутизма.

Увеличение размеров яичников и ожирение наблюдаются лишь у 50% женщин, Лабораторные показатели, такие, как повышение уровня андрогенов (А), соотношения ЛГ/ФСГ, ИР, также определяют не у всех пациенток.

Клинические симптомы в динамике также различны: чаще всего их начало совпадает с наступлением менархе, но может манифестировать и в более поздний период. Различна скорость нарастания клинических симптомов и отсутствует параллелизм в их проявлении у отдельных пациенток.

В ряду публикаций многие авторы [11–13] ставят вопрос о том, какие симптомы являются необходимыми и достаточными для диагностики СПКЯ. И на этот вопрос разные специалисты отвечают по-разному.

Ряд исследователей [6, 14–16] поначалу ориентировались на характерные морфологические изменения в яичниках.

В дальнейшем было обнаружено, что иногда у пациенток при наличии остальных симптомов СПКЯ могут отсутствовать изменения в яичниках.

До настоящего времени не прекращается дискуссия о том, какие признаки являются достаточными для идентификации СПКЯ. Ключевое патофизиологическое звено также представляется неоднозначным. Одни авторы делают акцент на врожденной или приобретенной ИР, другие исследователи на ГА, обусловленной дефектами стероидного синтеза или нарушениями центральной регуляции

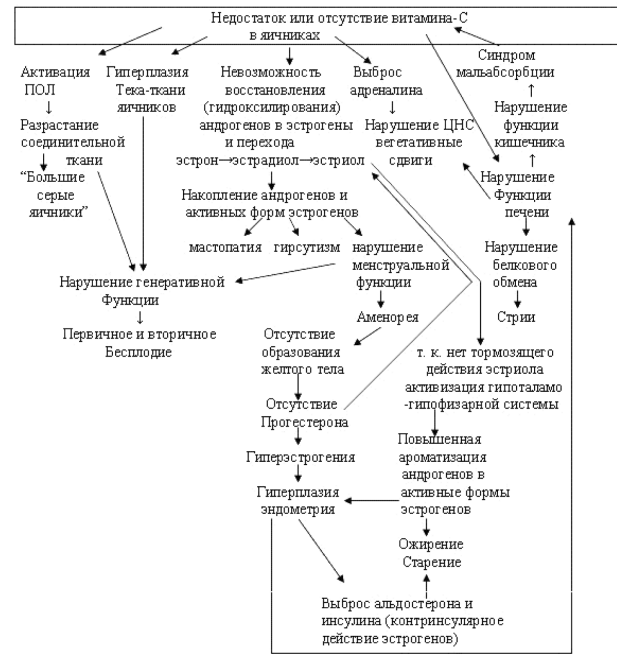


Рис. 1. Патогенез синдрома поликистозных яичников

функции яичников и надпочечников, опять же врожденными (рисунок).

В решении международной конференции (Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long – term health risks related to polycystic ovary syndrome Rotterdam [17]) отмечено, что достаточным для установления диагноза является наличие не менее 2 из 3 признаков: а) олиго- или ановуляции; б) клинической или биохимической ГА; в) поликистозных яичников (при условии, что исключены такие патологические состояния, как врожденная аденома надпочечников, гиперандрогения, синдром Кушинга). Помимо этого, на конференции было дано генетическое определение СПКЯ как гетерогенного заболевания, сопровождающегося гонадотропными и метаболическими нарушениями различной степени, ключевая роль в патогенезе которого принадлежит яичниковой и/или надпочечниковой ГА.

А в отношении гормональных исследований, такие показатели, как повышение соотношения ЛГ/ФСГ и ИР, не были включены ни в диагностику, ни в определение как нестабильные и не играющие ключевой роли в патогенезе данного заболевания. И это несмотря на огромное количество исследований, свидетельствующих об участии ИР в патогенезе СПКЯ. Было признано, что именно ГА, а не ИР непосредственно ответственны за симптомы и проявления СПКЯ, в том числе гирсутизм и овуляторные нарушения.

ИР является лишь дополнительным фактором, способствующим повышению секреции А.

Е. Jansen и соавторы указывают, что представление о том, что в основе патогенеза СПКЯ лежит именно ГА, подтверждают и результаты, полученные при обследовании пациенток – гермафродитов. Изучение морфологии яичников у пациенток, получавших длительное время экзогенные андрогены при смене пола, обнаружило их поликистозное перерождение. Более того, спектр экспрессируемых генов в яичниках гермафродитов и в яичниках женщин, страдающих СПКЯ, сходен, но существенно отличается от такового у здоровых [18]. Однако до настоящего времени нет единого мнения о ключевом механизме СПКЯ.

R. Farrell, A. Antoni [6] склонны считать, что первична именно ИР, а не ГА. Авторы приводят два основных аргумента против ГА: 1) не у всех пациенток с СПКЯ удается выявить биохимическую ГА; 2) проведенная антиандрогенная терапия не восстанавливает репродуктивную функцию.

Удовлетворительного ответа согласно обзору литературы не существует.

По мнению R. Azziz [30], отсутствие биохимической ГА связывают с лабораторной гиподиагностикой, а именно:

- увеличением свободной фракции А при нормальном их общем количестве;
- недостаточной чувствительностью тест-систем;
- лабораторными ошибками;
- чрезмерно расширенных границ нормальных интервалов А.

Исследования Н.Зеленина и соавторов [12] показали, что ключевым патофизиологическим звеном СПКЯ является именно ГА. У всех пациенток авторы выявили биохимическую ГА и характерные клинические проявления этого заболевания (поликистозные яичника, гирсутизм, бесплодие), которые находились в прямой корреляционной зависимости от количества А и источника их синтеза. Причины гиподиагностики ГА обусловлены, по мнению исследователей, применением недостаточно чувствительных показателей.

Кроме того, авторы считают, что относительно второго аргумента – неэффективности антиандрогенов в восстановлении репродуктивной функции – можно констатировать, что это обусловлено тем, что ГА возникает не в результате поломки стероидогенеза или его регуляции, а в результате функциональной адаптационной реакции организма [12].

Введение экзогенных антиандрогенов в таком случае вызывает ее срыв и способствует еще большему компенсаторному повышению синтеза А.

Многочисленные проведенные исследования и анализ существующих концепций патогенеза СПКЯ показал, что в основе патогенеза лежит представление о врожденном характере данной патологии.

A. Balen [19] информирует, что в пользу СПКЯ свидетельствуют многочисленные семейные исследования, подтверждающие наследственную предрасположенность. В связи с чем достижения современной генетики позволили проверить истинность гипотезы о наследственной детерминированности СПКЯ. Поиски специфически генетических дефектов не увенчались успехом.

Возникло предположение, что СПКЯ обусловлен полиморфизмом генов, кодирующих ферменты стероидного синтеза, инсулиновых рецепторов или воспалительных цитокинов, но в то же время дальнейшие исследования не подтвердили этой гипотезы.

В ходе исследований ряд авторов [21–23] выяснили, что полиморфизм генов некоторых ферментов стероидного синтеза и воспалительных цитокинов оказывает влияние на клинические проявления синдрома.

Против генетических дефектов СПКЯ свидетельствует также популяционная распространенность данного нарушения, которая достигает 10–15%, тогда как генетические мутации исчисляются в промилле.

В 80-е годы прошлого столетия S. Ven и соавторами была сформулирована первая патофизиологическая концепция, когда было обнаружено расстройство ритма секреции ГнРГ, приводящее к повышению соотношения ЛГ/ФСГ и соответственно к яичниковой ГА [24]. По мнению авторов, это расстройство в своей основе функционально связано с ожирением в период адrenaрхе.

Повышение синтеза А надпочечниками в этот период на фоне избыточной массы тела приводит к гиперэстрогении за счет периферической конверсии А в эстрогены в адипоцитах (в первую очередь андростендиона в эстрон).

В свою очередь эстрогены изменяют продукцию гипоталамусом ГнРГ и повышают чувствительность аденогипофиза к нему, вследствие чего возрастает соотношение ЛГ/ФСГ. Таким образом возникшая относительная недостаточность ФСГ приводит к относительной недостаточности ФСГ-зависимой ароматазы в клетках гранулезы и способствуют накоплению А в яичниках. Итак, на исходную физиологическую надпочечниковую ГА в период адrenaрхе накладывается яичниковая ГА, возникшая с наступлением менархе. Но, в то же время приведенная гипотеза имеет ряд слабых сторон. Она не в состоянии объяснить, почему после завершения адrenaрхе и снижения надпочечниками А не происходит снижение ЛГ. А также неясен механизм повышения ЛГ у женщин, не имеющих ожирения.

Выявление феномена ИР поддерживает гипотезу, что исходным параметральным толчком в формировании СПКЯ является именно ИР, врожденная или приобретенная. ИР при сохранении функции поджелудочной железы вызывает компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ).

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста, синтезируемые под действием инсулина, усиливают продукцию А тека-клетками яичников под влиянием ЛГ. Возможно также, что ГИ оказывает негативный эффект на гипоталамо-гипофизарную функцию. В процессе исследования, кроме указанного, обнаружили, что ГИ снижает синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и таким образом также способствует повышению уровня свободных А в крови. Участие ИР в патогенезе СПКЯ подтверждают данные о клинической эффективности у некоторых пациенток препарата метформина, используемого при сахарном диабете 2-го типа. Тем не менее, несмотря на привлекательность данной концепции, она также имеет ряд недостатков. Во-первых, ИР обнаруживается лишь у некоторых женщин с СПКЯ, во-вторых, ИР – частое нарушение в общей популяции и выявляется у 10–25% пациенток, но в то же время не у всех из них диагностируют СПКЯ. Можно лишь с определенностью сказать, что у пациенток с СПКЯ ИР встречается в 2–5 раз чаще. Во множестве публикаций о возможных механизмах возникновения надпочечниковой ГА при СПКЯ также есть данные о различных гипотезах [11, 12, 14, 25]. Эти гипотезы разделены на две группы: центральную и периферическую. Центральная гипотеза связывает надпочечниковую ГА с повышением активности гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы вследствие хронического стресса или врожденных нарушений. Периферическая гипотеза связывает ГА с нарушением ферментов, отвечающих за конечные синтезы кортизола (К). Механизм развития ГА при этом следующий: снижение синтеза К из-за наличия дефектов в 21- или 11-гидроксилазах приводит к компенсаторному повышению уровня АКТГ и накоплению предшественника 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), который является также субстратом для синтеза андрогена дегидроэпиандростерона (ДГЭА).

На практике у пациенток чаще встречаются мутации гена СУВ21В, кодирующего 21-гидроксилазу. Данный фермент превращает прогестерон в 17-ОНР в минералокортикоиды (дезоксикортикостерон) и глюкокортикоиды (11-дезоксикортизол) соответственно. Если мутации СУВ21В возникают в обоих аллелях хромосом, этот дефект называют классической врожденной гиперплазией надпочечников (ВГНП), который выявляют у новорож-

денных по выраженной маскулинизации и потере солей. Чаще обнаруживают мутации этого гена в одной из родительских хромосом, что приводит к частичной недостаточности 21-гидроксилазы. Американское общество Репродуктивной медицины (2004 г.) [26] рекомендует такую форму ВГНП называть стертой или неклассической. Клинические проявления этого дефекта – гирсутизм, аменорея, частичная потеря солей – манифестируют в период адренархе-менархе. Многие исследователи связывают это с неклассической ВГНП [15, 16, 27, 28]. Подтверждающим объективным параметром данного диагноза может служить генетическое исследование, косвенным – положительная проба с АКТГ. В случае недостаточности 21-гидроксилазы введение экзогенного АКТГ должно вызывать многократное повышение 17-ОНР и ДГЭА по сравнению с кортизолом.

Однако исследования Н. Зелениной и соавторов [29] не подтвердили наличия недостаточности 21-гидроксилазы у таких пациенток: повышение ДГЭА и 17-ОНР было сравнимо и даже несколько ниже чем К. Против этой гипотезы свидетельствуют также популяционные данные.

Несостоятельность этой гипотезы свидетельствует, что частота гетерозиготного носительства мутаций гена CYP21B на несколько порядков ниже частоты надпочечниковой ГА при СПКЯ. Сочетанную яичниковую и надпочечниковую ГА объясняют повышенной активностью цитохрома P450c17 α , имеющегося как в яичниках, так и в надпочечниках. Данный цитохром обладает двумя ферментативными активностями (17 α -гидроксилазы и C17, 20-лиазы) и превращает прегнонолон и прогестерон в А – ДГЭА и андростендион соответственно. Повышение активности P450c17 α связывают с наличием дефектов в его структуре или действием ГИ.

И, наконец, конечным звеном во всех конструкциях патогенеза СПКЯ остаются врожденные генетические аномалии, выявить которые, как уже отмечалось выше, не удалось [11, 12, 14]. Следовательно, ни одна из существующих в данный период концепций патогенеза СПКЯ не в состоянии дать удовлетворительного ответа на вопрос о возникновении ГА и ИР при СПКЯ.

Н. Зеленина и соавторы приводят собственные данные о психофизиологических изменениях при СПКЯ. Авторы проводили комплексное психофизиологическое обследование пациенток, страдающих СПКЯ. Подробная методика и основные результаты изложены в ряде публикаций [12, 14, 25], в которых авторы пришли к определенным выводам по данной проблеме:

1. Самым чувствительным маркером яичниковой ГА является не повышение свободных А в периферической крови, а изменение соотношения ЛГ/ФСГ. Превышение ЛГ над ФСГ более чем в 1,3 раза до отбора доминантного фолликула (2–5-й дни менструального цикла или любой день при толщине эндометрия менее 5 мм и в отсутствие растущих фолликулов) приводит к локальной ГА, способной блокировать рост антральных фолликулов, тогда как периферический уровень А может оставаться в пределах нормы.

2. Самым чувствительным маркером надпочечниковой ГА является содержание метаболитов 17-кетостероидов (17-КС) в суточной моче, которые представлены в основном метаболитами ДГЭА. Определение ДГЭА в крови малоинформативно, так как не отражает суммарной суточной активности надпочечников. Уровень ДГЭА-сульфата (ДГЭА-С) в крови стабилен в течение суток, однако является малочувствительным показателем, поскольку имеет низкий клиренс и биологическую активность и выполняет в основном функцию депо для ДГЭА.

3. Существует два различных вида надпочечниковой ГА: с повышенной суточной продукцией ДГЭА и повышенной суточной продукцией как ДГЭА, так и глюкокортикоидов. В основе этих нарушений лежат различные механизмы. Повышенный синтез ДГЭА и глюкокортикоидов происходит вследствие повышения суточной (главным образом ночной) секреции АКТГ. Механизм увеличения лишь ДГЭА неизвестен, но не связан ни с повышением АКТГ, ни с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы.

4. По результатам гормонального скрининга выявлены 5 типов СПКЯ, обусловленных проявлениями СПКЯ, как увеличения объема яичников, гирсутизм, нарушения менструальной и репродуктивной функций, находятся в прямой корреляционной зависимости от количества синтезируемых А и их источника. Наибольшее повреждающее действие оказывает яичниковая ГА, для которой характерны увеличение объема яичников, олигоменорея и бесплодие. При обоих видах надпочечниковой ГА поликистозные изменения яичников наблюдаются реже, могут сохраняться регулярные менструальные циклы, а репродуктивная функция может угнетаться частично – до невынашивания беременности. Гиперкортизолизм, наблюдаемый у отдельных пациенток с надпочечниковой ГА, как правило, сопровождается ожирением. Существует прямая корреляция между количеством метаболитов кортикостероидов в суточной моче и ИМТ.

5. Многомерный регрессионный анализ показал, что такие клинические проявления СПКЯ, как увеличение объема яичников, гирсутизм, нарушения менструальной и репродуктивной функций, находятся в прямой корреляционной зависимости от количества синтезируемых А и их источника. Наибольшее повреждающее действие оказывает яичниковая ГА, для которой характерны увеличение объема яичников, олигоменорея и бесплодие. При обоих видах надпочечниковой ГА поликистозные изменения яичников наблюдаются реже, могут сохраняться регулярные менструальные циклы, а репродуктивная функция может угнетаться частично – до невынашивания беременности. Гиперкортизолизм, наблюдаемый у отдельных пациенток с надпочечниковой ГА, как правило, сопровождается ожирением. Существует прямая корреляция между количеством метаболитов кортикостероидов в суточной моче и ИМТ.

6. Использование диагностических критериев СПКЯ, предложенных в 2003 г. [17]: 1) олиго- или ановуляции; 2) клинической и/или биохимической ГА; 3) поликистозных яичников, наличие двух из трех признаков, является недостаточным, особенно в случаях надпочечниковой ГА.

7. Между психоэмоциональным состоянием пациенток с СПКЯ и уровнями А, глюкокортикоидов и ожирением существует сильная корреляционная связь. Чем выше уровень стероидов и ИМТ, тем лучше психоэмоциональное самочувствие и выше агрессивность. Причем ИМТ коррелирует с раздражительностью, подозрительностью, враждебностью, а А – с обидой, виной, вербальной агрессией.

Н. Зеленина и соавторы привели результаты собственного многолетнего исследования, которые позволили им сформулировать новую концепцию патогенеза СПКЯ. Ключевую роль в этом заболевании играет функциональная яичниковая и/или надпочечниковая ГА, основным предназначением которой является психическая активация.

Исследователи подтверждают, что ключевым патофизиологическим звеном, объединяющим все типы СПКЯ и определяющим характерные клинические проявления этой патологии, является наличие яичниковой и/или надпочечниковой биохимической ГА. Сниженная диагностика биохимической ГА обусловлена использованием недостаточно чувствительных показателей. Как известно, содержание А в сыворотке крови не отражает возможного локального повышения их уровня, которое важно при яичниковой ГА или увеличения их суточной секреции, что может происходить при надпочечниковой ГА.

Поэтому для обнаружения биохимической ГА необходимо определять: фоновое соотношение ЛГ/ФСГ, выведение метаболитов 17-КС в суточной моче, фоновую секрецию гонадотропинов гипофиза, неискаженную обратным влиянием стероидов яичников на 2–5-й день менструаль-

ного цикла, либо в другие дни цикла в отсутствие признаков роста доминантного фолликула по данным УЗИ (эндометрий менее 5 мм, мелкие фолликулы). Исследования показали, что даже небольшое, лишь на 1/3, смещение равновесия гонадотропинов в сторону повышения ЛГ вызывает нарушение менструаций и бесплодие. Известно, что избыточные А, не ароматизированные в эстрогены, блокируют рост антральных фолликулов и оказывают анаболический эффект на ткани яичника, это приводит к характерным морфологическим изменениям в них: появлению множества малых нерастущих фолликулов, увеличению объема, утолщению белочной оболочки [25].

Надпочечниковая ГА меньше угнетает репродукцию, чем яичниковая, и может проявляться лишь невынашиванием беременности. Влияние ГА на яичники в этом случае осуществляется на эндокринном уровне. В последние годы с появлением иммуноферментных анализаторов о надпочечниковой ГА судят по содержанию ДГЭА-С.

Вместе с тем биологическая активность и метаболический клиренс этого гормона очень низкие. ДГЭА-С является сульфатированной формой ДГЭА. Он обладает в 10 раз большей биологической активностью, чем ДГЭА-С, имеет высокий метаболический клиренс и выраженный циркадный ритм. Поскольку количество ДГЭА в крови резко колеблется в течение суток, однократное определение его недостаточно информативно. Для обнаружения надпочечниковой ГА необходимо определять суммарную экскрецию в суточной моче метаболитов 17-КС, большую часть которых составляет ДГЭА. В отличие от К, синтез ДГЭА в надпочечниках регулируется не только АКТГ, но и каким-то другим, но неизвестным способом.

Исследования Р. Раживанова, В. Вакс [31] показали, что одним из доказательств этого является то, что ДГЭА претерпевает существенные изменения в течение жизни без изменений секреции АКТГ: с началом адренархе происходит увеличение его концентрации в крови, которое достигает пика на 3-м десятилетии жизни, постепенно снижаясь по мере старения. С надпочечниковой ГА у отдельных пациентов определяется гиперкортизолизм, который выявляется по повышенной суточной экскреции метаболитов 17-ОКС. Результаты исследований свидетельствуют, что повышение продукции А и глюкокортикоидов у женщин данной категории связано с повышением суточного выброса АКТГ, больше всего в ночное время [14]. Характерным является то, что эти пациентки склонны к ожирению и развитию ИР, которая обусловлена влиянием глюкокортикоидов на углеводный и липидный обмен и подтверждается прямой корреляционной связью между количеством 17-ОКС в суточной моче и ИМТ [12].

В итоге, женщины с СПКЯ неоднородны не только по клиническим признакам, но и по эндокринным нарушениям.

Некоторые исследователи считают, что по источнику ГА разделяется на три группы: яичниковую, надпочечниковую и сочетанную ГА [12]. Клинические проявления СПКЯ напрямую зависят от количества синтезируемых А и их источника, а также от наличия гиперкортизолизма.

Проведенный ими статистический анализ показал, что помимо положительной связи уровня А с клиническими проявлениями СПКЯ существуют сильные корреляционные связи между уровнем А и эмоциональным состоянием [11].

Авторы наблюдали у некоторых женщин с СПКЯ такие эмоциональные расстройства, как депрессия от легкой до средней степени тяжести, эмоциональная неустойчивость, повышенный уровень тревожности и агрессивности. Приведенная клиническая симптоматика должна была

с увеличением ГА усиливать морбидность заболевания, и тогда в этой ситуации можно было ожидать рост эмоциональных расстройств. Однако исследователи наблюдали обратное явление: с повышением А эмоциональный статус женщин улучшался.

Целесообразно отметить, что самая высокая степень эмоциональных расстройств установлена у пациенток с незначительным повышением уровня А, в то время как пациентки с высокими величинами характеризовались эмоциональной устойчивостью и отсутствием депрессивной симптоматики. Улучшение психического состояния также положительно коррелировало с повышением уровня глюкокортикоидов и ИМТ [11, 12]. С. Weiner и соавторы [29] получили такие же результаты о положительной связи А с эмоциональным благополучием.

Из приведенной публикации видно, что между проявлениями агрессивного поведения у женщин с СПКЯ и уровнем А имеется противоположная связь, которая заключалась в следующем: если депрессия с ростом А снижалась, то агрессивность, напротив, возрастала. Положительно коррелировал с агрессивностью и ИМТ. Причем спектры агрессивных реакций при ожирении и при ГА были различны. Каковы же причины таких неожиданных связей между уровнем А и психоэмоциональным состоянием? Ключ к пониманию выявленных закономерностей можно найти в бурно развивающейся области психонейроэндокринологии, изучающей влияние стероидных гормонов на ЦНС [11, 12, 14]. Исследования ряда авторов [32, 33] показали, что некоторые стероиды оказывают влияние на нейроны не только как транскрипционные факторы, но и как агонисты или антагонисты нейротрансмиттерных рецепторов. Они имеют сродство к рецепторам как тормозных нейромедиаторов, таких, как ГАМК, так и к рецепторам возбуждающих нейромедиаторов, в частности, N-метил-D-аспартата и глутамата. Молекулы таких стероидов выделены в особую группу – нейростероидов. Способность этих гормонов влиять как на возбуждающие, так и на тормозные системы, позволяет им модулировать широкий спектр процессов в ЦНС, в том числе эмоциональные состояния, мышление, восприятие, подкрепление и др. Таким образом, объединим все изложенное относительно эндокринных и метаболических изменений при СПКЯ и воздействия этих изменений на репродуктивную функцию, энергетический обмен и психическое состояние. Ключевое патогенетическое нарушение – ГА – вызывает угнетение репродуктивной функции и психическую активацию. Гиперкортизолизм способствует переходу на жировой метаболизм, а также активирует психические функции и угнетает репродуктивную. Ожирение, независимо от глюкокортикоидов, способствует переходу на жировой метаболизм, обладает психоактивирующим и угнетающим репродуктивную функцию свойствами. Как известно, описанные перестройки происходят при адаптационном напряжении в экстремальных условиях и направлены на мобилизацию организма к борьбе. Частичное перекрытие эффектов А, глюкокортикоидов и ожирения обеспечивает надежность приспособления и является одним из основных общебиологических законов. Угнетение репродуктивной функции при этом носит вторичный характер и направлено на защиту от нецелесообразных энергетических затрат в неблагоприятных условиях. Это явление хорошо известно зоологам. Угнетение репродуктивной функции продолжается до тех пор, пока шанс на успешное воспроизведение потомства не станет максимальным. Учитывая, что у человека вклад организма в продолжение вида намного превышает таковой у животных (продолжительная беременность и высокая степень незрелости новорожденных), то и роль

адаптивных физиологических механизмов консервации репродуктивной функции должна быть соответственно выше. Степень угнетения репродуктивной функции при этом может быть различной – от полного бесплодия до невынашивания беременности.

Некоторые исследователи [11, 12, 14, 25] из предлагаемой точки зрения патогенеза СПКЯ как синдрома социального адаптационного напряжения делают следующий вывод – современный алгоритм лечения этого заболевания носит симптоматический характер и состоит в применении эстрогенгестагенных препаратов для имитации менструального цикла и индукции овуляции при желании пациентки забеременеть. При эффективности фармакологической стимуляции овуляции проводят оперативное лечение – лапароскопическую каутеризацию яичников. Следующий шаг в алгоритме лечения СПКЯ – экстракорпоральное оплодотворение. Восстановление собственной репродуктивной функции при этом не происходит и беременность протекает на фоне ГА, которая оказывает различные негативные воздействия на плаценту и плод. В частности, снижается маточно-плацентарный кровоток вследствие склеротических изменений в микроциркуляторном русле плаценты, стаза и повышенной ломкости сосудов [34,35]. Последствия этих нарушений очевидны – невынашивание, развитие плацентарной недостаточности, гипоксия плода, осложнения родов.

Таким образом, проведенный обзор литературы о СПКЯ показал разные точки зрения на данное заболевание. Как известно, клиницисты придерживаются мнения, что СПКЯ – мультифакториальное заболевание, патогенез которого остается пока неясным. Большинство исследователей склоняются к наследственной природе СПКЯ. Гетерогенность СПКЯ сопряжена с другими молекулярно-генетическими особенностями. Так, неслучайная инактивация хромосомы X почти 2 раза чаще выявлялась при фенотипах А (61%), В (47%), чем при D (30%), при котором не установлено различий с контрольной группой [10]. В исследовании N. Shah выявлено частое сочетание неслучайной инактивации X-хромосомы с более длинными САG-повторами AP [36]. Подобная закономерность прослеживается и в исследованиях Г. Чернуха и соавторов. В данном исследовании установлено, что у каждой второй пациентки с СПКЯ выявлена неслучайная инактивация хромосомы X с более высокой частотой представленности

при андрогенных фенотипах СПКЯ [10]. Нслучайную инактивацию хромосомы X, вероятно, можно рассматривать как фактор риска овуляторной дисфункции, нарушения ритма менструаций и бесплодия.

На основании многолетнего опыта работы по данному вопросу точка зрения Н. Зеленина и соавторов сформулирована на новой концепции СПКЯ как синдрома социального адаптационного напряжения. Принимая во внимание многолетние исследования указанных выше авторов, мы постарались в нашей статье более подробно остановиться на исследованиях, проведенных ими. Ключевую роль в СПКЯ играет функциональная яичниковая гиперандрогения и/или надпочечниковая, основное предназначение которой – психическая активация.

Сучасна точка зору на синдром полікістозних яєчників

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, Т.Т. Наритник

У даній статті розглядаються сучасні точки зору щодо патогенезу синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Описані методи обстеження.

За останні роки більшість дослідників дотримуються теорії спадкової природи даної патології. Інші дослідники сформулювали нову точку зору на СПКЯ, які показали, що ключову роль у СПКЯ відіграє функціональна яєчникова гіперандрогенія та/або наднирниковозалозова, основним призначенням якої є психічна активація.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, вагітність.

A modern point of view on the polycystic ovary syndrome

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, T.T. Narytnik

In the present article modern points of view on the pathogenesis of polycystic ovary syndrome are described. Methods of investigation are described. In recent years most researchers have adhered to the hereditary nature of the disease. Other researchers have formulated a new point of view on the polycystic ovary syndrome, which showed that a key role in PCOS is played by a functional ovarian hyperandrogenism and / or adrenal one, the main purpose of which is mental activation.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, and pregnancy.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Наритник Татьяна Теодоровна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 547-33-66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bart C.J.M. Fauser, Basil C. Tarlatzis, Robert W. Rebar. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility 2012; 97 (1): 28–38.
2. Balen A.H., Michelmor K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? Human reproduction 2002; 17: 2219–27.
3. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L., et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999; 22 (1): 141–6.
4. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C. et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84 (1): 165–9.
5. Azziz R., Woods K.S., Reyna R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 89 (6): 2745–9.
6. Farrell R., Antoni M.H. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. Fertil Steril 2010; 94: 1565–1574.
7. Giallauria F., Palomba S., De Sio I. Inflammatory markers and visceral fat are inversely associated with maximal oxygen consumption in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 3: 394–400.
8. Gonzalez F., Rote N.S., Minium J., Kirwan J.P. Evidence of proathero-

- genic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2009; 58: 7: 954–962.
9. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Купрашвили М.И. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 2. – С. 70–76.
10. Чернуха Г.Е., Немова Ю.И., Блинова И.В., Руденко В.В. Представленность неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизма гена андрогенного рецептора при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 38–43.
11. Зеленина Н.В., Бескровный С.В., Карпищенко Ж.М., Ильин А.Б. Взаимосвязь уровня половых стероидных гормонов и психоэмоционального статуса при синдроме поликистозных яичников // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2006; 6: 1: 4–7.
12. Зеленина Н.В., Бескровный С.В., Карпищенко Ж.М., Ильин А.Б., Абашин В.Г. Синдром поликистозных яичников: клинические проявления и диагностика // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2005; 5: 6: 7–12.
13. Доброхотова Ю.Э., Джибава Э.М., Рагимова З.Э., Герасимович М.Ю. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 112.
14. Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Бескровный С.В., Карпищенко Ж.М., Ильин А.Б., Абашин В.Г. Синдром поликистозных яичников, обусловленный нарушением циркадного ритма активности надпочечников // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2004; 4: 2: 15–20.
15. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л. Синдром поликистозных яичников. Информационно-методическое письмо. – М.: МОНИИАГ, 2005; 24.
16. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В. Гиперандрогения. Практическое руководство / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: НЦ АГиП РАМН 2004; 28.
17. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004; 81: 1: 19–25.
18. Jansen E., Laven J.S., Dommerholt H.B. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from PCOS patients. *Mol Endocrinol* 2004; 8: 20–23.
19. Balen A. The pathophysiology of PCOS: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaec* 2004; 18: 5: 685–706
20. Зеленина Н.В., Бескровный С.В., Молчанов О.Л. Синдром поликистозных яичников – проявление социально-адапционного напряжения // *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2012. – № 3. – С. 67–74.
21. Deligeoroglou E., Kouskouti C., Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: Predisposition and mechanisms. *Gynec Endocrinol* 2009; 13: 1–7.
22. Fratantonio E., Vicari E., Pafumi C., Calogero A.E. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 6: 713–720.
23. Walch K., Grimm C., Zeillinger R., Huber J.C., Nagele F., Hefler L.A. A common interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 6: 1638–1641.
24. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М., 1998; 1200.
25. Зеленина Н.В., Дрыгина Л.Б. Проблемы лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников // *Клин. лаб. диагн.* – 2008; 3: 3–9.
26. The evaluation and treatment of androgen excess. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004; 82: Suppl 1: 173–180.
27. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б., Смирнова Л.И., Манухина Е.И. Синдром поликистозных яичников. Патогенез, клиника, диагностика и лечение / Пособие для врачей. – М.: МГМСУ, 2006; 42.
28. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром поликистозных яичников. Этиология, патогенез, диагностика и лечение: Практические рекомендации для врачей. – М.: ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий» 2009; 46.
29. Weiner C.L., Primeau M., Ehrmann D.A. Androgens and mood dysfunction: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 2004; 66: 3: 356–362.
30. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005; 83:5:1343–1346.
31. Роживанов Р.В., Вакс В.В. Дегидроэпиандростерон: Физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства // *Пробл. эндокринологии*, 2005; 51: 2: 46–51.
32. Engel S.R., Grant K.A. Neurosteroids and behavior. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46: 321–348.
33. Eser D., Baghai T.C., Schule C., Nothdurfter C., Rupprecht R. Neuroactive steroids as endogenous modulators of anxiety. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 33: 3525–3533.
34. Агаркова Л.А., Логвинов С.В., Габитова Н.А., Торопкина Е.Л., Муштафина Л.П. Ультразвуковые и морфологические особенности формирования маточно-плацентарного комплекса в первом триместре беременности у женщин с гиперандрогенией // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2010; 10: 3: 3–8.
35. Логвинов С.В., Агаркова Л.А., Диш О.Г., Габитова Н.А. Особенности строения плаценты у рожениц с гиперандрогенией // *Морфология*, 2006; 4: 76.
36. Shah N.A., Antoine H.J., Pall M., Taylor K.D., Azziz R., Goodarzi M.O. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (5): 1939–45
37. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В., Нарытник Т.Т. Патогенез синдрома склерополикистозных яичников. Сайт из Интернета – <http://regina-med.spb.ru/article.html>

Статья поступила в редакцию 23.09.2013