

ПОЛИКИСТОЗЕН ЯЙЧНИКОВ СИНДРОМ И ЧРЕВНА ФЛОРА

НОВ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИЕТО

Поликистозният яйчников синдром (ПКЯС) е най-честото ендокринно разстройство сред жени в репродуктивна възраст, засягайки над 15% от жените в тази възрастова група. Инсулиновата резистентност е една от първите патологични промени, водещи до развитието на ПКЯС. Проучвания предполагат, че инсулиновата резистентност (ИР) може би се дължи на дисбиозата на микробиота. Добавянето на пребиотици, пробиотици и симбиотици при жени с ПКЯС подобрява биохимичните показатели. Модифицирането на чревния микробиот може да се окаже ефективно лечение на ПКЯС.

Поликистозният яйчников синдром (ПКЯС) е едно от най-честите ендокринни разстройства, засягащо между 5 и 10% от жените в репродуктивна възраст по света. Определението е според критериите от Ротердам (2003 г.)^[1]. Диагнозата на ПКЯС включва 2/3 клинични презентации: клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм (ХА), олигоменорея/ановулация и морфология на поликистозни яйчници^[2]. ПКЯС се проявява като различни фенотипове, които се различават между етническите групи по света. Експертите предлагат различни субфенотипове за диагностични критерии^[3].



проф. д-р Мария
Малинова

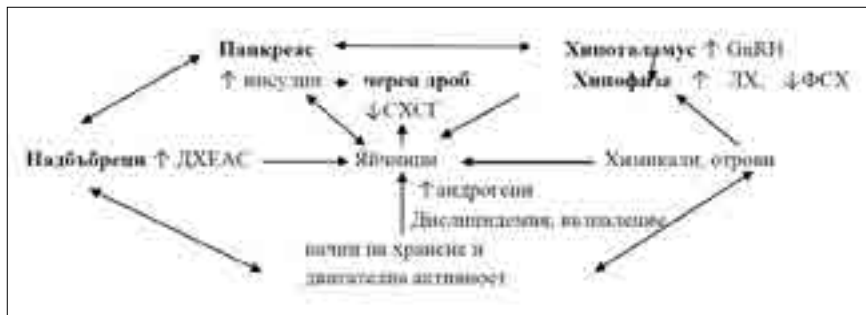
МУ, ФОЗ, Катедра
„Акушерски грижи“,
гр. Пловдив

Патогенеза на PCOS

Патогенезата на ПКЯС не е напълно изяснена, но четири аспекта допринасят в различна степен за развитието на синдрома: инсулинова резистентност (ИР) с компенсаторна хиперинсулинемия (ХИ), дисфункция на невро-ендокринната ос, повишена яйчникова и/или надбъбречна андрогенна секреция – ХА, частично спиране на фоликулогенезата. Високите нива на циркулиращия инсулин играят определяща роля в развитието на ПКЯС. Инсулинът действа синергично с лутеинизиращия хормон (ЛХ), стимулира овариалните

тека клетки да синтезират повече андрогени. В същото време има промяна и в метаболизма на кортизола и повишено образуване на андрогени в надбъбреците. Високите андрогени потискат продукцията на секс хормон свързващ глобулин (СХСГ).

Експесът от андрогени в яйчниците, от своя страна, е свързан с ИР. Така се завърта порочна каскада от събития: прекомерният инсулин стимулира андрогенната продукция от яйчниците и намалява образуването на СХСГ от черния дроб. Паци-



фигура 1: Патогенетичен механизъм на хормоналните промени при ПКЯС

Ключови думи:

поликистозен
яйчников синдром
(ПКЯС), микробиом
(МКБ), инсулинова
резистентност
(ИР)

ентките с ПКЯС са с високи нива на циркуиращ ЛХ, стимулиращ андрогенната секреция от овариалните тека клетки.

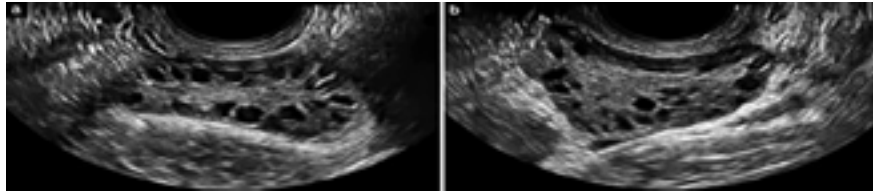
Това нарушава развитието на фоликулите. Хроничната ановулация се дължи на относително ниските нива на фоликуло-стимулиращия хормон (ФСХ), в резултат на променното отделяне на гонадотропните рилизинг хормони (GnRH) (Фиг. 1). ИР с компенсаторната ХИ по-нататък повишават яйчниковата андрогенна продукция както директно, така и по пътя на потискане хепаталната продукция на СХСГ^[2]. Жените с ПКЯС са с висок риск от инфертилитет и усложнения на бременността, включително гестационен диабет, преждевременни раждания и индуцирана от бременността хипертония^[4]. Те имат допълнително рискове от различни метаболитни, ендокринни и психологически нарушения^[5,6].

При ПКЯС метаболитната дисрегулация е свързана с хиперандрогенемия (ХА) и затлъстяване, инсулинова резистентност (ИР) и дислипидемия, а от там и повишен риск от диабет тип 2 (Т2Д), артериална хипертония и неалкохолна мастна дистрофия – стеатоза^[7].

Ехографски критерии за ПКЯС

Място на съвременната 3D ехография в диагностиката на ПКЯС

ПКЯС се дефинира при наличие на ≥ 12 овариални фоликули, с размери 2-9 mm или обем на яйчника над 10 cm³. Дори наличието на един яйчник, покриващ тези критерии, е достатъчно за поставяне на диагнозата. Прилага се както трансабдоминал-



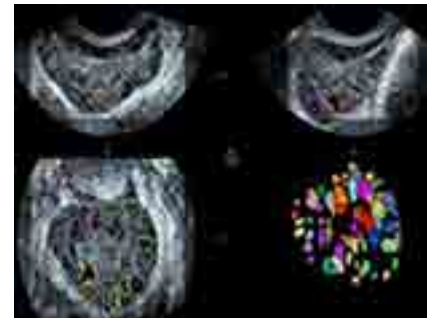
Фигура 2:
Ехографски образ на ПКЯС. Наличие на множество периферно разположени фоликули

на, така и трансвагинална ехография (Фиг. 2).

Съвременните 3D ехографски апарати дават възможност за автоматично изброяване на фоликулите със специален софтуер, т.нар. Sonography-based Automated Volume Count software (Фиг. 3).

С 3D апаратура по-добре се визуализира морфологията на яйчника^[8]. С новата 3D ехография HD live, по-гетайлно се визуализира структурата на яйчника.

Със софтуерна програма за томографско изобразяване (Tomographic Ultrasound Image, TUI) е възможно да се правят десетки срезове (подобно на КАТ) на изследвания яйчник в различни посоки. Със софтуер програма VOCAL може да се определи обемът на яйчника, а с NICHE програма – срез на яйчника на различни нива (Фиг. 4).



Фигура 3:
Автоматично изброяване на фоликулите и техните размери



Фигура 4:
3D ехография – обем на яйчника с програма VOCAL

Нова парадигма в етиологията на ПКЯС: чревна микрофлора

В последните години ПКЯС се свързва с промяна в микробиота. Микробиот е сбор от разнообразната общност от микроорганизми, състоящ се от бактерии, гъби, протозои и вируси. Чревният микробиом (ЧМБ) е съвкупност от генетичната информация на тези микроорганизми. ЧМБ играе важна роля във физиологията на човека – имунитет, здраве на чревната

епителна бариера, производство на витамин В12 и късоверижни мастни киселини. Промените в ЧМБ са свързани с някои метаболитни и аутоимунни заболявания, неврологични разстройства и ССЗ^[9].

Регулация на човешкото здраве от чревната микробиота

През 2012 г. Tremellen и Pearce намират връзка между дисбиозата на чревната флора и метаболитните и репродуктивните прояви на ПКЯС^[10]. Новата теория е наречена DOGMA (Dysbiosis of Gut Microbiota) – дисбиоза на чревната флора. Има три стъпки в развитието на патологията. Затлъстяване или диета с високо съдържание на захар и мазнини и



ниско на фибри, причинява дисбаланс на чревната флора. Нарушава се връзката между чревните епителни клетки. Повишава се пропускливостта на чревната лигавица. Липополизахаридите проникват в системната циркулация, с последващо активиране на имунната система и нарушаване функцията на инсулиновия рецептор, водещо до ИР. ИР/хиперинсулинемията насърчава синтеза на андрогени, нарушаващи фоликуларното развитие^[10]. Развитие на ПКЯС е следствие влиянието на прекомерна енергийна абсорбция, по пътя на късоверижни мастни киселини (SCFA), липополизахариди, холин, жлъчни киселини. Повишената чревна пропускливост нарушава баланса на оста мозък-чревна флора. Дислипидемията (най-честото ме-

таболитно разстройство при пациенти с ПКЯС) се среща при 70% от тях и е положително свързана с ИР. Тези жени са 5 до 7 пъти по-склонни да развият диабет тип 2, отколкото здрави жени поради патологичен метаболизъм на глюкозата, причинен от ИР или ХИ. Ако проблемът се задълбочи, се развива метаболитен синдром^[11].

Две проучвания през 2016 г. и 2017 г. доказват, че промените в чревния микробиом са свързани с ПКЯС в миши модел на СПКЯ^[12] и при жени с това заболяване^[13]. Чревната дисбиоза води до повишено производство на инсулин чрез инсулиновите рецептори в хипофизата. Следва повишено освобождаване на ЛХ, с последващо повишена продукция на овариални и супраренални андрогени^[14]. ХА инхибира растежа и развитието на фоликулите на яйчниците и води до овулаторна дисфункция^[13]. Инсулинът може и директно да регулира развитието на яйчниковия фоликул и секрецията на хормони чрез инсулиновите рецептори в епителните клетки на фоликулите^[15].

Влияние на чревния микробиом върху патофизиологията на ПКЯС

Връзка между инсулинова резистентност (ИР), ендометриум и ПКЯС

Нарушенията в ЧМБ са отговорни за развитието на ПКЯС посредством оста стомашно-чревен тракт-мозък. Промененият ЧМБ при тези жени води освен до повишена андрогенна биосинтеза и до намалено естрогенно ниво заради

намалената активност на ензима beta-glucuronidase^[13,16]. Дисрегулацията на ЧМБ води до ИР чрез предизвикване на възпаление, а то е тясно свързано с ендометриалната рецептивност. При ПКЯС, дисбиозата на ЧМБ повлиява ендометриалната рецептивност следствие на ИР, която води до функционални промени в ендометриума^[17].

ПКЯС и промени в чревната микробиота

ПКЯС и състав на микробиота

При ПКЯС намалява алфа и бета разнообразието на ЧМБ. Така се променя чревната функция по отношение нивата на инсулина, глюкозния толеранс и нивата на някои андрогени. Промените в количеството на специфични видове чревни бактерии водят до клиничните изяви на заболяването^[15]. Съществуват много видове чревни бактерии, но 90% от тях са съставени от *Firmicutes* и *Bacteroides*, следвани от *Actinomycete*, *Proteobacteria* и *Clostridium*. При ПКЯС намаляват *Bacteroides* и се повишават *Firmicutes*. Това води до развитието на затлъстяване, диабет тип 2 и метаболитен синдром (МБС). При ПКЯС значително намаляват лактобацилите и бифидобактериите, повишаващи имунитета и усвояването на хранителни вещества^[18].

Чревна бариера-ендотоксемия-възпаление „пропускато черво“ – потенциален механизъм, лежащ в основата на връзката ИР и ЧМБ при ПКЯС

ЧМБ участва в патогенезата на

ПКЯС чрез медиране на системно нискостепенно възпаление и ИР, все още до промени в половите хормони^[18]. Липополизахаридите от чревната флора се абсорбират в кръвта. LPS свързващият протеин се свързва с рецепторен комплекс на повърхността на имунните клетки и чрез низходящ сигнален път активира имунната система. Това нарушава функцията на инсулиновия рецептор и повишава серумните нива на инсулина. „Пропускливото черво“ води до повишени серумни тумор некротичен фактор-алфа (TNF-α) и интерлевкин 6, което също е свързано с ИР^[19].

Жлъчните киселини (ВAs) регулират метаболизма на глюкозата и повишават инсулиновата чувствителност чрез своите рецептори. Те подпомагат усвояването на мазнините и чрез активиране на ядрения рецептор FXR (Farnesoid X рецептор – Farnesoid X receptor). Той не позволява развитието на хиперлипидемия и хипергликемия.

Аминокиселините с разклонена верига (BCAAs) са потенциално вредни метаболити. Те влошават глюкозния толеранс и нарушават инсулиновата сигнализация^[19]. При затлъстели девойки с ПКЯС неалкохолната хепатална стеатоза (НАХСт) се среща при 50% сравнено само с 13% при еднакво затлъстели девойки, но без ПКЯС^[20]. Жените с ПКЯС са с висок риск от развитие на НАХСт извън затлъстяването^[21,22].

Прилагане на пребиотици, пробиотици и синбиотици за лечение на метаболитни заболя-

Ваня и ПКЯС

Рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване обхваща жени с ПКЯС, получаващи пробиотик за 12 седмици. Резултатите показват значително намаляване на теглото, нивото на плазмената глюкоза на гладно, серумните концентрации на инсулина, серумни триглицериди^[23].

В мета-анализ на рандомизирани проучвания, пробиотици, пребиотици и синбиотици при жени с ПКЯС намаляват нивата на инсулина на гладно, триглицеридите, тоталния холестерол, нископлътния липопротеин холестерол, много нископлътния липопротеин холестерол и повишават инсулиновата чувствителност.

Ефектът позитивно се влияе от гозата и продължителността на приема^[24]. Включването на тези препарати в лечебната схема е нов обещаващ подход при лечението на ПКЯС, осигуряващ подобрение не само на синдрома, но и на общия здравен статус. ■

Книгопис:

1. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol.* 2022, 21:e12487.
2. Szeliga A., Rudnicka E., Maciejewska-Jeske M., et al. Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022, 19(5):3089.
3. Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Ovarian and Extra-Ovarian Mediators in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *J Mol Endocrinol.* 2018, 61(4):161-184.
4. Vrbikova J., Hainer V. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Facts* 2009, 2:26–35
5. Giampaolino P., Foreste V., Di Filippo C., et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021, 22(4):2048.

6. Garg, A., Patel B., Abbara A., et al. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022, 97: 156- 164.
7. Sorensen A.E., Udesen P.B., Maciag G., et al. Hyperandrogenism and Metabolic Syndrome Are Associated With Changes in Serum-Derived microRNAs in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2019, 1:6:242.
8. Bozkurt M., Bozkur D.K., Kurban D., et al. 2-D and 3-D ultrasonographic characteristics of the ovary in women with PCOS and multifollicular ovaries. *J Obstet Gynaecol* 2021, 41(6):920-926.
9. Durack J., Lynch S.V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *JEM.* 2018, 216(1): 20–40.
10. Tremellen K., Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses* 2012, 79:104–112.
11. Zhao X., Jiang Y., Xi H., et al. Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020, 80(2):161-171.
12. Kelley S.T., Skarra D.V., Rivera A.J., et al. The Gut Microbiome Is Altered in a Letrozole-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One.* 2016, 11(1):e0146509.
13. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS One.* 2017, 3;12(1):e0168390.
14. Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015, 36(5):487-525.
15. He F., Li Ym. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res* 2020, 13:73
16. Guo Y., Qi Y., Yang X., et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS ONE* 2016, 11(4): e0153196.
17. Bai X., Zheng L., Li D. et al. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2021,19: 122.
18. Tseng Ch.-H., Wu Ch.-Y. The gut microbiome in obesity. *Journal of the Formosan Medical Association* 2019, 118:(Suppl1):S3-S9.
19. Cuomo P., Capparelli R., Iannelli A., et al. Role of Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Type 2 Diabetes, Obesity, Cardiovascular Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23: 4325.
20. Jobira B., Frank D.N., Silveira L.J., et al. Hepatic steatosis relates to gastrointestinal microbiota changes in obese girls with polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2021, 16(1):e0245219.
21. Xie C., Halegoua-DeMarzio D. Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter? *Nutrients* 2019 19;11(11):2837.
22. Liu R., Zhang C., Shi Y., et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Front Microbiol.* 2017, 28:8:324.
23. Ahmadi S, Jamilian M., Karamali M., et al. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb).* 2017, 20(4):254-261.
24. Li Y., Tan Y., Xia G., et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, DOI: 10.1080/10408398.2021.1951155