



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ АНОВУЛЯЦИЕЙ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

© Е.И. Абашова, М.А. Шалина, Е.В. Мишарина, Н.Н. Ткаченко, О.Л. Булгакова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Абашова Е.И., Шалина М.А., Мишарина Е.В., и др. Клинические особенности фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин с нормогонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 7–14. <https://doi.org/10.17816/JOWD6837-14>

Поступила: 18.02.2019

Одобрена: 19.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ **Актуальность.** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным заболеванием. Частота встречаемости составляет от 8 до 13 % у женщин репродуктивного возраста. СПКЯ — полигенное эндокринное расстройство, ассоциированное с репродуктивными, метаболическими и психологическими особенностями. В настоящее время выделяют четыре фенотипа СПКЯ, которые связаны с метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом и увеличением числа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель — изучить клинические особенности фенотипов СПКЯ у женщин с нормогонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 женщин репродуктивного возраста от 24 до 37 лет (средний возраст — 28 ± 4 года) с СПКЯ и нормогонадотропной, нормопролактинемической ановуляцией. Исследовали уровень антимюллера, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, андрогенов со 2-го по 5-й день менструального цикла. Уровень прогестерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем производства ООО «Алкор Био» (Россия) на 20–23-й день менструального цикла в течение трех последовательных циклов. Средний уровень прогестерона в крови на 20–23-й день менструального цикла составил $3,1 \pm 1,5$ нмоль/л. Применяли эхографические методы диагностики поликистозных яичников. Всем женщинам, включенным в исследование, была выполнена гистероскопия на 18–22-й день менструального цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия.

Результаты исследования. У женщин с ановуляторными фенотипами СПКЯ фенотип А (классический) выявлен у 32 (53,3 %), фенотип В (ановуляторный) — у 18 (30 %), фенотип D (неандрогенный) — у 10 (16,7 %) женщин. У 32 (53,3 %) пациенток обнаружены изменения углеводного обмена — нарушение толерантности к глюкозе. Клинические и биохимические проявления андрогензависимой дермопатии (акне, жирная себорея, гирсутизм) встречались достоверно ($p < 0,05$) чаще у больных СПКЯ с фенотипами А (84,4 %) и В (88,9 %), чем у женщин с фенотипом D (30 %). У большинства (93,8 %) пациенток с нарушением толерантности к глюкозе был выявлен андрогенно-ановуляторный фенотип СПКЯ: фенотип А — у 20 (62,5 %) и фенотип В — у 10 (31,3 %). Фенотип D (неандрогенный) обнаружен только у двух женщин с СПКЯ и нарушением толерантности к глюкозе. В результате комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия хронический эндометрит был диагностирован у 44 (73,3 %) и простая железистая гиперплазия эндометрия — у 13 (21,7 %) пациенток с СПКЯ. Частота встречаемости хронического эндометрита и простой железистой гиперплазии эндометрия у женщин с нормогонадотропной ановуляцией и СПКЯ прямо зависела ($r = 0,35$; $p < 0,05$) от нарушений углеводного обмена и отмечалась чаще у пациенток с СПКЯ и нарушением толерантности к глюкозе.

Заключение. Дифференциальный подход к обследованию больных различными фенотипами СПКЯ позволяет персонализировать терапию данного заболевания и определить комплекс профилактических мероприятий по улучшению качества жизни женщин репродуктивного возраста.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; фенотип; ановуляция; нарушение толерантности к глюкозе; гирсутизм; гиперандрогения; гистероскопия; иммуногистохимическое исследование эндометрия; хронический эндометрит; гиперплазия эндометрия.

CLINICAL FEATURES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME PHENOTYPES IN WOMEN WITH NORMOGONADOTROPIC ANOVULATION IN REPRODUCTIVE AGE

© E.I. Abashova, M.A. Shalina, E.V. Misharina, N.N. Tkachenko, O.L. Bulgakova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Abashova EI, Shalina MA, Misharina EV, et al. Clinical features of polycystic ovary syndrome phenotypes in women with normogonadotropic anovulation in reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):7-14. <https://doi.org/10.17816/JOWD6837-14>

Received: February 18, 2019

Revised: April 19, 2019

Accepted: June 10, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disease, the frequency of which ranges from 8 to 13% in women of reproductive age. PCOS is a complex polygenic endocrine disorder with reproductive, metabolic, and psychological features. Currently, four PCOS phenotypes are identified that are associated with metabolic disorders, insulin resistance, impaired glucose tolerance (IGT), diabetes mellitus, and an increase in the number of risk factors for cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the clinical features of PCOS phenotypes in women with normogonadotropic anovulation in reproductive age.

Study design, materials, and methods. The study included 60 women of reproductive age from 24 to 37 years (mean age 28 ± 4 years) with PCOS and normogonadotropic, normoprolactinemic anovulation. We studied the levels of anti-mullerian, follicle-stimulating, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and androgens from days 2 to 5 of the menstrual cycle. The serum progesterone level was studied by ELISA using test systems manufactured by Alkor Bio Ltd. (Russia) on days 20–23 of the menstrual cycle for three consecutive cycles. The average level of progesterone in the blood on days 20–23 of the menstrual cycle was 3.1 ± 1.5 nM. Echographic methods for diagnosing polycystic ovaries were used. All women included in the study underwent hysteroscopy on days 18–22 of the menstrual cycle, followed by a histological and immunohistochemical study of the endometrium.

Results. In women with anovulatory PCOS phenotypes, phenotype A (classical) was detected in 32 (53.3%) women; phenotype B (anovulatory) in 18 (30%) women; phenotype D (non-androgenic) in 10 (16.7%) women with. In 32 (53.3%) patients, changes in carbohydrate metabolism (IGT) were found. Clinical and biochemical manifestations of androgen-dependent dermatopathy (acne, oily seborrhea, and hirsutism) were significantly ($p < 0.05$) more often observed in PCOS patients with phenotypes A (84.4%) and B (88.9%) than in women with phenotype D (30%). In the majority (93.8%) of patients with IGT, the androgenic-anovulatory PCOS phenotypes were detected: phenotype A in 20 (62.5%) women and phenotype B in 10 (31.3%) women. Phenotype D (non-androgenic) was present only in two women with PCOS and IGT. As a result of complex histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy specimens, chronic endometritis was detected in 44 (73.3%) examined women with PCOS and simple glandular endometrial hyperplasia was diagnosed in 13 (21.7%) PCOS patients. The incidence of chronic endometritis and simple glandular endometrial hyperplasia in women with normogonadotropic anovulation and PCOS directly depended ($r = 0.35$; $p < 0.05$) on disorders of carbohydrate metabolism and was detected more often in patients with PCOS and IGT.

Conclusion. The differential approach to the examination of patients with various PCOS phenotypes allows personalizing the therapy of this disease and determining the complex of preventive measures to improve the quality of life of women of reproductive age.

■ **Keywords:** polycystic ovary syndrome; phenotype; anovulation; impaired glucose tolerance; hirsutism; hyperandrogenism; hysteroscopy; endometrial immunohistochemistry; chronic endometritis; endometrial hyperplasia.

Вступление

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным заболеванием, его встречаемость у женщин репродуктивного возраста составляет от 8 до 13 % [1]. СПКЯ — полигенное эндокринное расстройство, ассоциированное с репродуктивными, метаболическими и психологическими особенностями [2]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 2018 г. опубли-

ковало международное научно обоснованное руководство по оценке и лечению СПКЯ, где ведущими признаками заболевания названы: гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников [1]. У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая при использовании различных критериев 72,1–82 %, а у женщин с ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляют

в 55–91 % случаев [3–5]. В настоящее время для диагностики СПКЯ используют пересмотренные в 2012 г. критерии Национального института здоровья США (NIH), критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г., и критерии Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society) от 2006 г. СПКЯ устанавливают при наличии двух из трех следующих признаков: олиго-/ановуляции (АНО), клинической и/или биохимической гиперандрогении (ГА) и ультразвуковых признаков поликистозной морфологии яичников (ПКЯ). На основании критериев диагностики Национального института здравоохранения США (NIH) от 2012 г. выделяют четыре фенотипа СПКЯ: фенотип А (классический) — наличие ГА, хронической АНО, ультразвуковых признаков ПКЯ (ГА + АНО + ПКЯ); фенотип В (ановуляторный) — сочетание ГА и АНО, но без ПКЯ (ГА + АНО); фенотип С (овуляторный) — присутствие ГА и ПКЯ, но при регулярном овуляторном цикле (ГА + ПКЯ); фенотип D (неандрогенный) — при хронической АНО и ПКЯ, но без клинических или биохимических проявлений ГА (АНО + ПКЯ) [6–8]. Исследователи рекомендуют выделять пациентов с фенотипами А и В в особую группу наблюдения по развитию неблагоприятных метаболических нарушений и связанных с ними осложнений [9, 10].

Цель исследования — изучить клинические особенности фенотипов СПКЯ у женщин с нормогонадотропной АНО в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы

В исследование вошли 60 женщин репродуктивного возраста — от 24 до 37 лет (средний возраст — 28 ± 4 года) с СПКЯ и нормогонадотропной, нормопрولاктинемической АНО. Нарушения менструального цикла по типу опсоменореи наблюдались у 47 (78,3 %) женщин. Все пациентки страдали бесплодием, связанным с отсутствием овуляции (код по МКБ-10 — 97.0). Первичное бесплодие зарегистрировано у 37 (61,7 %) женщин, вторичное бесплодие — у 23 (38,3 %); невынашивание беременности в анамнезе имели 15 (25 %) женщин.

В исследование вошли пациентки с установленной нормогонадотропной АНО, которую диагностировали по уровню фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего

гормона со 2-го по 5-й день менструального цикла. Уровень прогестерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (с помощью тест-системы «Алкор Био», Россия) на 20–23-й день менструального цикла в течение трех последовательных циклов. Менструальный цикл считали ановуляторным при уровне прогестерона менее 10 нмоль/л. Средний уровень прогестерона в крови (на 20–23-й день менструального цикла) составил $3,1 \pm 1,5$ нмоль/л. Исследовали уровень антимюллера гормона, пролактина, эстрадиола, андрогенов со 2-го по 5-й день менструального цикла. Применяли эхографические методы диагностики поликистозных яичников. В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE, принятыми в Роттердаме (2003), для диагностики поликистозных яичников при ультрасонографии необходимо установить наличие в яичнике 12 и более фолликулов диаметром 2–9 мм и/или увеличение овариального объема более 10 мл, при этом достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник [2].

Избыточная масса тела выявлена у 26 (43,3 %) женщин, из них ожирение I степени отмечено у 6. Индекс массы тела в среднем составил $24,9 \pm 3,8$ кг/м². У обследованных женщин не было сахарного диабета 1-го или 2-го типа. По данным перорального глюкозотолерантного теста обнаружено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у 32 (53,3 %) пациенток.

Всем женщинам, включенным в исследование, была выполнена гистероскопия на 18–22-й день менструального цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия. Гистологическое исследование проведено по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием антител к рецепторам эстрогена альфа [клон 1D5] и прогестерона [клон PgR 636], противовоспалительных маркеров CD8 [клон CD8/144B], CD20 [клон L26], CD4 [клон L26] и CD 138 [клон M115] производства Dako Cytomation в стандартном разведении 1 : 50. Экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона в эпителии желез и стромальном компоненте оценивали путем подсчета процента окрашенных ядер методом Histochemical Score (в модификации McCartney, 1986), изображения анализировали при помощи программы Морфология 5.2 («ВидеоТест», Россия).

Результаты обследования

В исследование были включены больные с ановуляторными фенотипами СПКЯ. С учетом фенотипов СПКЯ обследованные женщины были разделены на три группы: фенотип А (клиническая и/или биохимическая ГА, хроническая АНО и ПКЯ по УЗИ) установлен у 32 (53,3 %) женщин; фенотип В (ГА и АНО без ПКЯ по УЗИ) — у 18 (30 %); фенотип D (хроническая АНО и ПКЯ, но без клинической/биохимической ГА) — у 10 (16,7 %). Распределение больных СПКЯ по фенотипам представлено на рис. 1.

У 53,1 % пациенток с фенотипом А была выявлена избыточная масса тела, тогда как индекс массы тела превышал нормальные значения

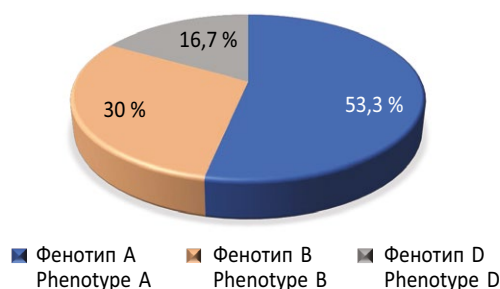


Рис. 1. Частота встречаемости фенотипов синдрома поликистозных яичников

Fig. 1. Frequency of polycystic ovary syndrome phenotypes

Таблица 1 / Table 1

Уровень гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов и антимюллера гормона в периферической крови пациенток с ановуляторными фенотипами синдрома поликистозных яичников
Gonadotropin, prolactin, sex steroid hormone and anti-mullerian hormone levels in the peripheral blood of patients with anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome

Показатель	Фенотип А (n = 32) M ± m	Фенотип В (n = 18) M ± m	Фенотип D (n = 10) M ± m	p
ФСГ, МЕ/л	6,7 ± 1,3	6,1 ± 1,9	6,3 ± 0,7	
ЛГ, МЕ/л	12,2 ± 1,5*	10,8 ± 2,3	7,4 ± 1,1*	*<0,05 (фенотипы А, D)
АМГ, нг/мл	9,6 ± 4,7	9,2 ± 3,4	10,5 ± 4,3	
Эстрадиол, пмоль/л	199,2 ± 79,4	238,8 ± 81,4	171,3 ± 84,9	
Пролактин, мМЕ/л	270,8 ± 34,2	348,6 ± 25,0	202,6 ± 38,1	
ДЭА-сульфат, мкмоль/л	13,1 ± 1,6*	11,7 ± 1,6	8,3 ± 1,1*	*<0,05 (фенотипы А, D)
17-ОНР, нмоль/л	3,6 ± 1,3	3,9 ± 1,5	3,3 ± 0,7	
Андростендион, нмоль/л	12,9 ± 1,7	12,5 ± 1,3	10,8 ± 1,7	
Свободный тестостерон, пмоль/л	12,2 ± 2,3*	13,6 ± 2,5**	6,9 ± 1,3	*<0,05 (фенотипы А, D) **<0,05 (фенотипы В, D)
Прогестерон, нмоль/л	3,2 ± 1,7	2,7 ± 1,3	3,2 ± 1,2	

Примечание. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; АМГ — антимюллеров гормон; ДЭА-сульфат — дегидроэпиандростерона сульфат; 17-ОНР — 17-гидроксипрогестерон.

у 33,3 и 30 % женщин с фенотипами В и D соответственно. НТГ отмечено у большинства пациенток с фенотипом А (62,5 %) и фенотипом В (55,6 %). У 20 % женщин с фенотипом D НТГ встречалось достоверно реже ($p < 0,05$).

Клинические проявления андрогензависимой дерматии (акне, жирная себорея, гирсутизм) наблюдались у 27 (84,4 %) больных СПКЯ с фенотипом А, у 16 (88,9 %) — с фенотипом В, тогда как у женщин с фенотипом D данные клинические проявления встречались достоверно реже ($p < 0,05$) — в 30 % случаев.

При гормональном обследовании лабораторные признаки ГА были выявлены у пациенток с фенотипами А и В. Однако достоверные ($p < 0,05$) отличия зарегистрированы лишь при исследовании уровней свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата у пациенток с фенотипами А, В и D. Уровень андростендиона был выше референтных значений у больных с гиперандрогенными фенотипами (А и В), но достоверно не отличался у женщин с фенотипом D. Кроме того, уровень лютеинизирующего гормона был достоверно выше ($p < 0,05$) у пациенток с фенотипом А, чем с фенотипом D ($12,2 \pm 1,5$ и $7,4 \pm 1,1$ МЕ/л соответственно). Достоверных различий в уровнях фолликулостимулирующего, антимюллера гормонов, пролактина, эстрадиола, дигидротестостерона, гидроксипрогестерона, прогестеро-

на у больных СПКЯ и ановуляторными фенотипами выявлено не было. Данные гормонального обследования представлены в табл. 1.

Увеличение овариального объема, как диагностического критерия СПКЯ, при эхографическом исследовании было выявлено у женщин с фенотипами А и D. Однако достоверно больший средний объем яичника наблюдался у пациенток с фенотипом А ($11,5 \pm 0,6 \text{ см}^3$) по сравнению с пациентками с фенотипом D ($7,9 \pm 1,3 \text{ см}^3$).

Для большинства больных СПКЯ и нормогонадотропной АНО (вне зависимости от выделенных фенотипов) нарушение ритма менструаций отмечалось с менархе и проявлялось олиго-/аменореей в 78,3 % случаев, однако аномальные маточные кровотечения (АМК) в анамнезе чаще ($p < 0,05$) наблюдались у женщин с фенотипом D (80 %).

При гистероскопическом обследовании у 23 (38,3 %) пациенток с СПКЯ были обнаружены полипы эндометрия: достоверно чаще ($p < 0,05$) полипы эндометрия встречались у женщин с фенотипом D. Синехии в полости матки были выявлены у 11 (18,3 %) женщин с ановуляторными фенотипами. В результате комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия хронический эндометрит был обнаружен у 44 (73,3 %) женщин с СПКЯ, без достоверных различий по фенотипам заболевания. Хронический эндометрит расценивали как умеренно выраженный воспалительный процесс с увеличением количества цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и плазмоцитов в эндометрии. Однако у больных СПКЯ выявленные патологические процессы в эндометрии достоверно коррелировали ($r = 0,44$; $p < 0,05$) с нарушениями углеводного обмена (НТГ) (рис. 2).

По данным гистологического исследования простая железистая гиперплазия эндометрия диагностирована у 13 (21,7 %) обследованных пациенток с СПКЯ. У 31,3 % пациенток с СПКЯ и НТГ данная патология эндометрия встречалась достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у женщин с СПКЯ без НТГ (10,7 %). При иммуногистохимическом исследовании биоптатов эндометрия отмечалось неравномерное распределение и снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону как в железах, так и в стромальном компоненте (260–40 и 90–10 H-Score соответственно), из них в 10 (76,9 %) случаях при простой железистой гиперплазии в эндометрии выявлено неравномерное распределе-

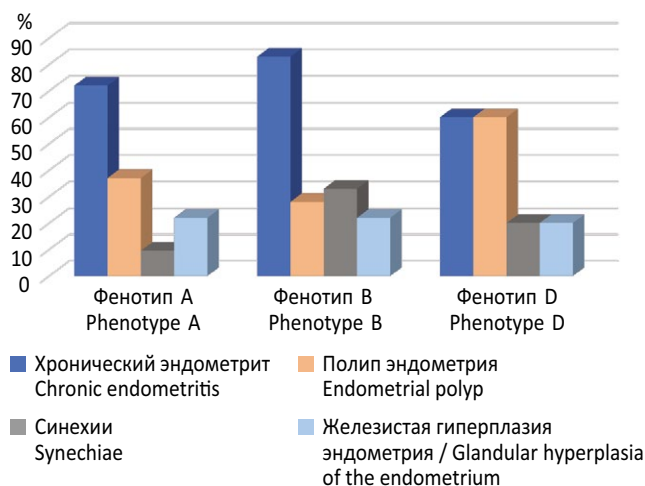


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптатов эндометрия у женщин с ановуляторными фенотипами синдрома поликистозных яичников

Fig. 2. Histological examination of endometrial biopsy specimens in women with anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome

ние и снижение экспрессии рецепторов прогестерона в железах и стромальном компоненте при относительно высокой экспрессии рецепторов к эстрогенам.

Гистологическая картина биоптатов эндометрия от женщин с АНО и хроническим эндометритом (без гиперплазии эндометрия)

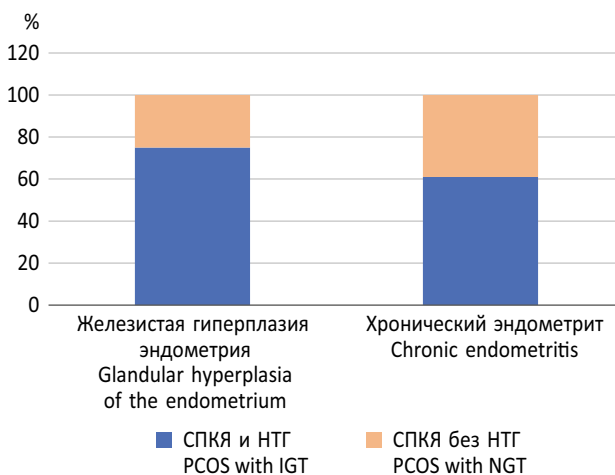


Рис. 3. Частота встречаемости хронического эндометрита и простой железистой гиперплазии эндометрия у женщин с синдромом поликистозных яичников и нарушением толерантности к глюкозе. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

Fig. 3. Incidence of chronic endometritis and simple glandular hyperplasia of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance. PCOS, polycystic ovary syndrome; IGT, impaired glucose tolerance

в 23 (38,3 %) случаях была представлена слабо-выраженной секреторной трансформацией желез эндометрия и отставанием в развитии стромального компонента. Экспрессия рецепторов прогестерона при иммуногистохимическом исследовании характеризовалась неравномерным распределением и снижением в железах и стромальном компоненте эндометрия. Таким образом, частота встречаемости хронического эндометрита и простой железистой гиперплазии эндометрия у женщин с нормогонадотропной АНО и СПКЯ зависела ($r = 0,35$; $p < 0,05$) от нарушений углеводного обмена и выявлялась чаще у пациентов с СПКЯ и НТГ (рис. 3).

Обсуждение

Принято считать, что СПКЯ ассоциирован с метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, НТГ, сахарным диабетом (СД) и увеличением числа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [8–10]. По данным метаанализа 35 исследований, проведенного N.S. Kakoly et al. (2018), у женщин с СПКЯ чаще отмечались НТГ, СД 2-го типа и метаболический синдром [11]. В датском популяционном исследовании 2017 г. частота развития СД 2-го типа была в 4 раза выше у женщин с СПКЯ по сравнению с группой контроля, кроме того, СД 2-го типа был диагностирован в более молодом возрасте у пациенток с установленным диагнозом СПКЯ [12].

По данным исследований, посвященных изучению распространенности фенотипов СПКЯ у женщин репродуктивного возраста, установлено, что фенотип А встречается у 44–65 % женщин, фенотип В — у 8–33 %, фенотип С — у 3–29 %, а фенотип D — у 23 % [8, 9]. Проспективное исследование 1212 пациенток с СПКЯ и 254 здоровых женщин, сопоставимых по индексу массы тела, показало, что фенотип А ассоциирован с большей выраженностью инсулинорезистентности и гиперандрогении, фенотип В был более метаболически неблагоприятным, чем фенотип D. Авторы предложили выделять пациенток с фенотипами А и В в особую группу по развитию неблагоприятных метаболических нарушений и связанных с ними осложнений [9]. Сочетание нарушений углеводного обмена и заболеваний, ассоциированных с нормогонадотропной АНО, приводит к изменениям в системе стероидогенеза и фолликулогенеза в яичниках [13, 14]. В нашем исследовании у большинства (93,8 %) больных с НТГ был выявлен андрогенно-ановуляторный

фенотип СПКЯ: фенотип А — у 20 (62,5 %) женщин и фенотип В — у 10 (31,3 %). Фенотип D (неандрогенный) встретился только у 2 женщин с СПКЯ и НТГ. У пациенток с СПКЯ без нарушений углеводного обмена андрогенно-ановуляторный фенотип СПКЯ (А и В) отмечался достоверно ($p < 0,05$) реже, в 71,4 % случаев. Фенотип D (неандрогенный) был обнаружен у 28,6 % женщин без нарушений углеводного обмена. Клинические проявления андрогензависимой дерматии (акне, жирная себорея, гирсутизм) наблюдались у 27 (84,4 %) больных СПКЯ с фенотипом А, у 16 (88,9 %) — с фенотипом В, тогда как у женщин с фенотипом D данные клинические проявления встречались достоверно реже ($p < 0,05$) — в 30 % случаев.

В нашем исследовании значимые достоверные различия в уровнях андрогенов (свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата) в сыворотке крови были обнаружены у женщин с андрогенно-ановуляторными фенотипами (А и В), что согласуется с рекомендациями Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) 2018 г. по определению диагностических критериев СПКЯ [2].

Известно, что риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при ожирении, СД и артериальной гипертензии [15, 16]. Относительная или абсолютная гиперэстрогения, вызывая пролиферативные изменения эндометрия в условиях недостаточного влияния прогестерона, способствует развитию гиперплазии [17]. Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток нормального и гиперплазированного эндометрия через различные механизмы локального регулирования, включая повышение экспрессии собственных рецепторов [18], регуляцию ростовых факторов или их рецепторов [19]. Эстрадиол индуцирует продукцию и секрецию в эндометрии важнейшего фактора пролиферации — инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [20]. Известно, что инсулин, стимулируя собственные рецепторы и рецепторы ИФР-1, способен увеличивать продукцию андрогенов в яичниках. Кроме того, повышенный уровень инсулина и ИФР-1 ингибирует синтез глобулина, связывающего половые стероидные гормоны, способствуя избыточному содержанию свободных андрогенов [20, 21]. В нашем исследовании частота встречаемости хронического эндометрита и простой железистой гиперплазии эндометрия у женщин с нормогонадо-

тропной АНО и СПКЯ прямо зависела ($r = 0,35$; $p < 0,05$) от нарушений углеводного обмена и чаще отмечалась у больных СПКЯ и НТГ.

Заключение

Таким образом, у женщин с ановуляторными фенотипами СПКЯ фенотип А (классический) выявлен у 32 (53,3 %), фенотип В (ановуляторный) — у 18 (30 %), фенотип D (неандрогенный) — у 10 (16,7 %).

У 32 (53,3 %) пациенток обнаружены изменения углеводного обмена (НТГ).

Клинические и биохимические проявления андрогензависимой дерматии (акне, жирная себорея, гирсутизм) встречались достоверно чаще ($p < 0,05$) у больных СПКЯ с фенотипом А (84,4 %) и с фенотипом В (88,9 %), чем у женщин с фенотипом D (30 %).

У большинства (93,8 %) пациенток с НТГ был установлен андрогенно-ановуляторный фенотип СПКЯ: фенотип А — у 20 (62,5 %) и фенотип В — у 10 (31,3 %). Фенотип D (неандрогенный) выявлен только у 2 женщин с СПКЯ и НТГ.

В результате комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия хронический эндометрит был обнаружен у 44 (73,3 %) и простая железистая гиперплазия эндометрия у 13 (21,7 %) обследованных женщин с СПКЯ.

Частота встречаемости хронического эндометрита и простой железистой гиперплазии эндометрия у пациенток с нормогонадотропной АНО и СПКЯ прямо зависела ($r = 0,35$; $p < 0,05$) от нарушений углеводного обмена; хронический эндометрит и простая железистая гиперплазия эндометрия чаще отмечались у больных СПКЯ и НТГ.

Таким образом, дифференцированный подход к обследованию больных с различными фенотипами СПКЯ позволяет персонифицировать терапию данного заболевания и определить комплекс профилактических мероприятий по улучшению качества жизни женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). — М., 2015. — 21 с. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu): klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Moscow; 2015. (In Russ.)]
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
3. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.
5. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):2-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1457>.
6. prevention.nih.gov [Internet]. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012 [cited 2019 May 20]. Available from: <https://prevention.nih.gov/research-priorities/research-needs-and-gaps/pathways-prevention/evidence-based-methodology-workshop-polycystic-ovary-syndrome-pcos>.
7. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>.
8. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:317241. <https://doi.org/10.1155/2012/317241>.
9. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod.* 2011;27(2):541-549. <https://doi.org/10.1093/humrep/der418>.
10. Huang R, Zheng J, Li S, et al. Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(5):494-500. <https://doi.org/10.1111/aogs.12612>.
11. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Upd.* 2018;24(4):455-467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>.
12. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, et al. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3848-3857. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01354>.
13. Kar S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective

- study of PCOS women. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):194. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.121422>.
14. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reprod Health.* 2015;12(1). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-12-7>.
 15. Serdar Serin I, Ozçelik B, Basbug M, et al. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109(1):72-75. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00485-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00485-2).
 16. UK National Sizing Survey (Size UK) Database. 2004.
 17. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial Hyperplasia: A Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(5):368-378. <https://doi.org/10.1097/00006254-200405000-00025>.
 18. Graziani G, Tentori L, Portarena I, et al. Valproic acid increases the stimulatory effect of estrogens on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells. *Endocrinology.* 2003;144(7):2822-2828. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0180>.
 19. Singleton DW, Feng Y, Burd CJ, Khan SA. Nongenomic activity and subsequent c-fos induction by estrogen receptor ligands are not sufficient to promote deoxyribonucleic acid synthesis in human endometrial adenocarcinoma cells. *Endocrinology.* 2003;144(1):121-128. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220625>.
 20. Kashima H, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):113-122. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0117>.
 21. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, et al. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(7):837-843. <https://doi.org/10.1111/jog.12985>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Елена Ивановна Абашова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-код: 2133-0310. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Мария Александровна Шалина — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Климакс и здоровье женщины». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; SPIN-код: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Наталья Николаевна Ткаченко — канд. биол. наук, заведующая лабораторией эндокринологии отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Ольга Леонидовна Булгакова — клинический ординатор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** o.bulgakova1310@gmail.com.

Elena I. Abashova — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-code: 2133-0310. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Maria A. Shalina — MD, PhD, the Head of the Menopause and Women's Health Center. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

Elena V. Misharina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; SPIN-code: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Natalia N. Tkachenko — PhD, the Head of the Laboratory of Endocrinology. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Olga L. Bulgakova — Clinical Resident. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** o.bulgakova1310@gmail.com.