

**ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**© Е.И. Абашова¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, О.Л. Булгакова¹, Е.В. Мишарина¹¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;² Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л., Мишарина Е.В. Особенности липидного профиля при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 6. – С. 7–16. <https://doi.org/10.17816/JOWD6967-16>

Поступила: 21.08.2020

Одобрена: 29.09.2020

Принята: 07.12.2020

■ **Обоснование.** Дислипидемия является частым нарушением обмена веществ и относится к атерогенным факторам развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с синдромом поликистозных яичников. В настоящее время выделяют четыре фенотипа синдрома поликистозных яичников, ассоциированных в разной степени выраженности как с дислипидемией, резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом, так и с хроническим воспалением и оксидативным стрессом. Гиперандрогенные фенотипы (А, В, С) при синдроме поликистозных яичников ассоциированы с развитием неблагоприятных метаболических нарушений и связанных с ними осложнений.

Цель исследования — изучить показатели липидного профиля у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. В исследование вошли 86 женщин репродуктивного возраста от 22 до 37 лет (средний возраст составил $26,6 \pm 4,3$ года), которые в соответствии с фенотипами синдрома поликистозных яичников (А, В, С, D) были распределены на четыре группы. Определяли уровень антимюллерова, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, андрогенов со 2-го по 5-й день менструального цикла. Уровень прогестерона в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом (с помощью тест-систем Алкор Био, Россия) на 20–23-й день менструального цикла в течение трех последовательных циклов. Использовали эхографические методы диагностики поликистозных яичников. Всем женщинам был выполнен биохимический анализ крови с определением липидного спектра (концентрация общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности), также проводили пероральный глюкозотолерантный тест с оценкой уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы, определяли уровень инсулина крови натощак и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста, инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса НОМА.

Результаты исследования. У 40 (46,5 %) женщин с синдромом поликистозных яичников выявлен фенотип А; у 22 (25,6 %) — фенотип В; у 10 (11,6 %) — фенотип С; у 14 (16,3 %) — фенотип D (неандрогенный). У 42 (48,8 %) больных с синдромом поликистозных яичников обнаружены изменения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе), из них 39 (92,8 %) женщин были с андрогенными фенотипами (А, В, С). Сочетание неандрогенного фенотипа D и нарушения толерантности к глюкозе зарегистрировано в 7,2 % случаев. У женщин с гиперандрогенными фенотипами синдрома поликистозных яичников по сравнению с неандрогенным ановуляторным фенотипом был достоверно увеличен как уровень инсулина натощак, так и уровень стимулированного инсулина ($p < 0,05$). Индекс НОМА-IR у женщин с фенотипами А, В и С был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у женщин с неандрогенным фенотипом D. При исследовании липидного профиля достоверных различий по уровню холестерина, коэффициенту атерогенности у женщин с различными фенотипами выявлено не было. Уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности был достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин с андрогенным фенотипом В по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с неандрогенным фенотипом D и достоверно коррелировал ($p < 0,05$) с содержанием в сыворотке крови андрогенов, глобулина, связывающего половые гормоны. У больных с андрогенными фенотипами синдрома поликистозных яичников (А и В) обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности с отрицательной корреляцией ($r = -0,29$; $p < 0,05$) с уровнем свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, по сравнению с аналогичными показателями у женщин с неандрогенным фенотипом D.

У женщин с андрогенными фенотипами синдрома поликистозных яичников (А, В, С) наблюдалась достоверная корреляция между уровнем стимулированного инсулина (после перорального глюкозотолерантного теста) и уровнем глобулина, связывающего половые гормоны ($r = 0,27$; $p < 0,05$), а также прямая зависимость ($r = 0,32$; $p < 0,05$) между указанными показателями и повышенным уровнем триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности.

Выводы. У женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенными, ановуляторными фенотипами А и В биохимические признаки атерогенной дислипидемии, нарушения углеводного обмена были более значимо выражены, чем у пациенток с неандрогенным фенотипом D. Дифференциальный и персонифицированный подход к обследованию больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников является важным этапом в профилактике рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; фенотип; нарушение толерантности к глюкозе; инсулинорезистентность; индекс НОМА; гиперандрогения; липидограмма; холестерин; триглицериды; липопротеины высокой плотности; липопротеины низкой плотности.

LIPID PROFILE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH VARIOUS POLYCYSTIC OVARY SYNDROME PHENOTYPES

© E.I. Abashova¹, M.I. Yarmolinskaya^{1, 2}, O.L. Bulgakova¹, E.V. Misharina¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Abashova EI, Yarmolinskaya MI, Bulgakova OL, Misharina EV. Lipid profile in women of reproductive age with various polycystic ovary syndrome phenotypes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(6):7-16. <https://doi.org/10.17816/JOWD6967-16>

Received: August 21, 2020

Revised: September 29, 2020

Accepted: December 7, 2020

■ **Hypothesis/Aims of study.** Dyslipidemia is a common metabolic disorder and is an atherogenic factor in the development of cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome. Currently, four phenotypes of polycystic ovary syndrome are distinguished, associated in varying degrees of severity with dyslipidemia, insulin resistance, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus on one hand and chronic inflammation and oxidative stress on the other. Hyperandrogenic phenotypes (A, B, C) in polycystic ovary syndrome are associated with the development of adverse metabolic disorders and associated complications. The aim of this study was to evaluate the lipid profile in the serum of women of reproductive age with various polycystic ovary syndrome phenotypes.

Study design, materials and methods. The study included 86 women of reproductive age from 22 to 37 years old (average age was 26.6 ± 4.3 years), who, in accordance with polycystic ovary syndrome phenotypes (A, B, C, D), were divided into four groups. We studied the levels of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, prolactin, estradiol, and androgens from days 2 to 5 of the menstrual cycle. The levels of progesterone in the blood serum were determined by the enzyme immunoassay on days 20 to 23 of the menstrual cycle for three consecutive cycles. We also used echographic methods for diagnosing polycystic ovaries. All women underwent a biochemical blood test with an assessment of the lipid profile parameters (total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDL), and low-density lipoproteins, LDL). Besides, an oral glucose tolerance test was assessed with the study of plasma glucose and insulin levels on an empty stomach and two hours after ingestion of 75 g of glucose, the HOMA-IR index being used to assess insulin resistance.

Results. Phenotype A was found in 40 (46.5%) women with polycystic ovary syndrome, phenotype B in 22 (25.6%), phenotype C in 10 (11.6%), and phenotype D (non-androgenic) in 14 (16.3%) patients with PCOS. Of those 42 (48.8%) individuals had changes in carbohydrate metabolism (impaired glucose tolerance), of whom 39 (92.8%) women had androgenic polycystic ovary syndrome phenotypes (A, B, C). Both non-androgenic phenotype D and impaired glucose tolerance were found in 7.2% of cases. In women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome phenotypes, both the fasting and stimulated insulin levels were increased significantly comparing to the non-androgenic anovulatory phenotype ($p < 0.05$). The HOMA-IR index in women with phenotypes A, B and C was significantly ($p < 0.05$) higher than in patients with non-androgenic phenotype D. When evaluating the lipid profile parameters, no significant differences in cholesterol level and atherogenic coefficient in women with various polycystic ovary syndrome phenotypes were found. The levels of triglycerides and LDL were significantly ($p < 0.05$) higher in women with androgenic phenotype B compared to those in patients with non-androgenic phenotype D and they correlated significantly ($p < 0.05$) with the serum levels of androgens

and sex hormone-binding globulin (SHBG). Patients with androgenic polycystic ovary syndrome phenotypes (A and B) had significantly ($p < 0.05$) decreased HDL levels that correlated negatively ($r = -0.29$; $p < 0.05$) with the levels of free testosterone and SHBG, when compared to the same parameters in women with non-androgenic phenotype D. In women with androgenic polycystic ovary syndrome phenotypes (A, B, C), a significant correlation ($r = 0.27$; $p < 0.05$) between the levels of stimulated insulin and SHBG were found, and a direct relation ($r = 0.32$; $p < 0.05$) between those parameters and increased levels of triglycerides and LDL was also revealed.

Conclusion. In women with hyperandrogenic and anovulatory polycystic ovary syndrome phenotypes A and B, atherogenic dyslipidemia and impaired carbohydrate metabolism were significantly more pronounced, when compared with patients with non-androgenic phenotype D. A differential and personalized approach to the examination of patients with various polycystic ovary syndrome phenotypes is an important step in the prevention of the risks of developing cardiovascular diseases in women of reproductive age.

■ **Keywords:** polycystic ovary syndrome; phenotype; impaired glucose tolerance; insulin resistance; HOMA-IR index; hyperandrogenism; lipid profile; cholesterol; triglycerides; high density lipoproteins; low density lipoproteins.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) относится к распространенным заболеваниям, которое диагностируют у 8–13 % женщин репродуктивного возраста [1]. Метаболические нарушения при СПЯ связаны как с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, дислипидемией, так и с хроническим воспалением и оксидативным стрессом [2]. Дислипидемия является частым нарушением обмена веществ и относится к атерогенным факторам развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СПЯ. Известно, что дислипидемия характеризуется повышенным уровнем в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) при сниженном уровне липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Небольшие плотные частицы ЛПНП — наиболее атерогенные формы липопротеинов, относящихся к метаболическим предикторам ишемической болезни сердца [3]. Липопротеины высокой плотности предотвращают окисление частиц ЛПНП и обладают антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Исследователи предположили, что у женщин с СПЯ не только снижается уровень ЛПВП, но и изменяется качество ЛПВП [4]. Данная форма атерогенной дислипидемии часто ассоциирована с инсулинорезистентностью. Кроме того, у пациентов с СПЯ были обнаружены повышенные уровни окисленных ЛПНП (OxLDL) — надежного предиктора ишемической болезни сердца. Проведенные исследования показали, что измененный метаболизм липидов при СПЯ связан с оксидативным стрессом [5]. Оксидативный стресс определяется как дисбаланс между избыточным образованием активных форм кислорода и сниженной способностью клеточных систем к антиоксидантной защите. Считают, что хроническое

воспаление и оксидативный стресс участвуют в реализации эндотелиальной дисфункции [6]. Гипергликемия, дислипидемия, хроническое воспаление и инсулинорезистентность приводят к чрезмерному образованию активных форм кислорода, превышающему возможности клеточных систем в реализации антиоксидантной защиты [7]. Активные формы кислорода, активируя провоспалительные сигнальные пути в эндотелиальных клетках, инициируют развитие атеросклероза у женщин с СПЯ [8]. В настоящее время для диагностики СПЯ используют пересмотренные в 2012 г. критерии Национального института здоровья США (NIH), согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г., с определением фенотипов СПЯ [9]. Исследователи рекомендуют выделять пациенток с фенотипами А и В при СПЯ в особую группу наблюдения по развитию неблагоприятных метаболических нарушений и связанных с ними осложнений [10, 11].

Цель исследования — изучить показатели липидного профиля у женщин с различными фенотипами СПЯ в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы

В исследование вошли 86 женщин в возрасте от 22 до 37 лет (средний возраст составил $26,6 \pm 4,3$ года) с СПЯ. Нарушение менструального цикла по типу опсоменореи отмечено у 76 (88,4 %) женщин. Бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (по МКБ-10 — 97.0), наблюдалось у 80 (93 %) женщин, из них первичное бесплодие было у 53 (66,3 %) женщин, вторичное бесплодие — у 27 (33,7 %); невынашивание беременности в анамнезе отмечено

у 27 (31,4 %) женщин. Избыточная масса тела зарегистрирована у 36 (41,9 %) женщин, из них у 8 женщин было ожирение I степени. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $24,6 \pm 2,9$ кг/м², у женщин с избыточной массой тела и ожирением ИМТ равнялся $27,6 \pm 2,3$ кг/м². У обследованных женщин не было сахарного диабета (СД) 1-го или 2-го типа.

В исследование включены пациенты с различными фенотипами СПЯ, которые в соответствии с фенотипами (А, В, С, D) были распределены на четыре группы.

У всех женщин исследовали уровень антимюллерова гормона, пролактина, эстрадиола, андрогенов 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.

Использовали эхографические методы диагностики СПЯ. В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE, принятыми в Роттердаме (2003), для диагностики СПЯ при ультразвукографии необходимо наличие в яичнике 12 фолликулов и более диаметром 2–9 мм и/или увеличение овариального объема более 10 мл. Для диагностики СПЯ достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник [2].

Всем женщинам, включенным в исследование, был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с исследованием уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы, определен

уровень инсулина крови натощак и через 2 ч после ПГТТ, для оценки инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА (Homeostatic model assessment), который определяли по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Значение индекса более 2,18 расценивали как инсулинорезистентность [12]. Всем женщинам выполнен биохимический анализ крови с определением липидного спектра (концентрация общего холестерина, ТГ, ЛПВП и ЛПНП).

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS, версия 12,0 для Windows. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Значимость различий между группами оценивали при помощи t -теста Стьюдента и критерия Манна – Уитни, частоту встречаемости признака — с помощью метода χ -квадрат и точного теста Фишера.

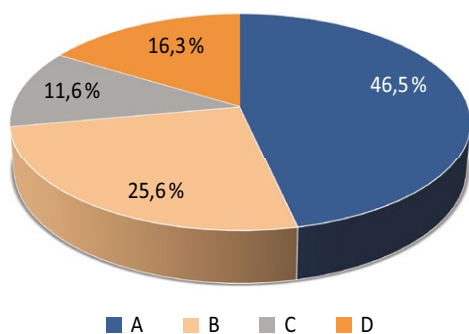
Результаты

С учетом фенотипов СПЯ обследованные женщины были разделены на четыре группы: фенотип А [сочетание признаков клинической и/или биохимической гиперандрогении (ГА), хронической ановуляции и поликистозной морфологии яичников согласно ультразвуковому исследованию] выявлен у 40 (46,5 %) женщин; фенотип В (признаки ГА и олиго-/ановуляции без ПКЯ по ультразвуковому исследованию) — у 22 (25,6 %); фенотип С (овуляторный) — ГА и ПКЯ, но при регулярном овуляторном цикле (ГА + ПКЯ) — у 10 (11,6 %); фенотип D (хроническая ановуляция и ПКЯ, но без клинической/биохимической ГА) — у 14 (16,3 %) женщин с СПЯ. Распределение больных СПЯ по фенотипам представлено на рисунке.

У 76 (88,4 %) обследованных женщин была нормогонадотропная ановуляция, которую диагностировали по уровню фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов со 2-й по 5-й день менструального цикла. Средний уровень прогестерона в крови (на 20–23-й день менструального цикла) составил $4,2 \pm 1,7$ нмоль/л.

При гормональном обследовании лабораторные признаки ГА наблюдались у больных с фенотипами А, В и С. Однако достоверные ($p < 0,05$) отличия обнаружены лишь при исследовании уровней свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-с), андростендиона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), у больных с андро-

Фенотипы синдрома поликистозных яичников
Polycystic ovary syndrome phenotypes



Частота встречаемости фенотипов синдрома поликистозных яичников

Frequency of polycystic ovary syndrome phenotypes

Таблица 1 / Table 1

Уровень гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов и антимюллера гормона в периферической крови больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников
Serum levels of gonadotropins, prolactin, sex steroid hormones, and anti-Müllerian hormone in patients with various polycystic ovary syndrome phenotypes

Показатель	Фенотип А (n = 40) M ± m	Фенотип В (n = 22) M ± m	Фенотип С (n = 10) M ± m	Фенотип D (n = 14) M ± m	p
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	6,9 ± 1,2	6,1 ± 1,9	5,9 ± 0,6	6,3 ± 0,7	
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	13,8 ± 1,3*	8,8 ± 2,3	6,4 ± 1,7	6,8 ± 1,1*	<0,05* (фенотипы А, D)
Антимюллеров гормон, нг/мл	9,8 ± 4,1	8,2 ± 3,9	8,5 ± 4,3	10,5 ± 4,3	
Эстрадиол, пмоль/л	297,2 ± 79,4	238,8 ± 81,4	288,2 ± 81,4	171,3 ± 84,9	
Пролактин, мМЕ/л	270,8 ± 34,2	348,6 ± 25,0	388,6 ± 45,0	202,6 ± 38,1	
Дегидроэпиандростерона-сульфат, мкмоль/л	13,1 ± 1,6*	14,7 ± 1,3**	14,5 ± 1,2***	7,3 ± 1,1*, **, ***	<0,05* (фенотипы А, D) <0,05** (фенотипы В, D) <0,05*** (фенотипы С, D)
Гидроксипрогестерон, нмоль/л	3,6 ± 1,3	3,9 ± 1,5	3,9 ± 1,7	3,3 ± 0,7	
Андростендион, нмоль/л	12,9 ± 1,5*	14,5 ± 1,3**	14,2 ± 1,8***	7,8 ± 1,3*, **, ***	<0,05* (фенотипы А, D) <0,05** (фенотипы В, D) <0,05*** (фенотипы С, D)
Свободный тестостерон, пмоль/л	13,1 ± 2,1*	14,6 ± 2,5**	8,9 ± 2,3	6,7 ± 1,2*, **	<0,05 (фенотипы А, D)* <0,05 (фенотипы В, D)**
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	44,0 ± 7,5*	35,0 ± 5,9**	58,0 ± 9,5***	88,2 ± 5,5*, **, ***	<0,05* (фенотипы А, D) <0,05** (фенотипы В, D) <0,05*** (фенотипы С, D)
Прогестерон, нмоль/л	3,2 ± 1,7*	2,7 ± 1,3**	18,5 ± 1,3*, **, ***	3,2 ± 1,2***	<0,05* (фенотипы А, С) <0,05** (фенотипы В, С) <0,05*** (фенотипы D, С)

генными фенотипами А, В, С по сравнению с неандрогенным фенотипом D. Кроме того уровень лютеинизирующего гормона был достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин с фенотипом А, чем у пациенток с фенотипами D и С ($13,8 \pm 1,3$ и $6,8 \pm 1,1$ МЕ/л соответственно). Достоверных различий в уровнях фолликулостимулирующего, антимюллера гормонов,

пролактина, эстрадиола, дигидротестостерона, гидроксипрогестерона у больных СПЯ с различными фенотипами выявлено не было. Ановуляторные фенотипы СПЯ (А, В, D) были сравнимы по уровню прогестерона, который был значимо ниже в этих случаях ($p < 0,05$), чем у женщин с фенотипом С. Данные гормонального обследования представлены в табл. 1.

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

При исследовании липидного профиля достоверные различия по уровню холестерина, коэффициенту атерогенности у женщин с различными фенотипами отсутствовали. Однако уровень ТГ и ЛПНП был достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин с андрогенным фенотипом В по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с неандрогенным фенотипом D. Существовала достоверная положительная зависимость ($r = 0,35$; $p < 0,05$) уровней ТГ и ЛПНП с содержанием в сыворотке крови свободного тестостерона, ДЭА-с, андростендиона, ГСПС у больных с андрогенными фенотипами СПЯ (А, В, С). Кроме того, у женщин с фенотипами А и В при СПЯ выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ЛПВП по сравнению с аналогичными показателями у женщин с неандрогенным фенотипом D. Обнаружена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,29$; $p < 0,05$) пониженного уровня ЛПВП с содержанием в сыворотке крови свободного тестостерона и ГСПС у больных с андрогенными, ановуляторными фенотипами СПЯ (А и В).

Результаты исследования липидного профиля у женщин с различными фенотипами СПЯ представлены в табл. 2.

У больных с неандрогенным фенотипом D избыточная масса встречалась достоверно ($p < 0,05$) реже (14,3 % женщин), чем у пациенток с андрогенными фенотипами. Так, у половины больных с фенотипами А и С отмечена избыточная масса тела, у женщин с СПЯ (фенотипом В) ИМТ превышал нормальные значения в 31,8 % случаев.

По данным ПГТТ нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявлено у 42 (48,8 %) больных с СПЯ, из них 39 (92,8 %) женщин были с андрогенными фенотипами (А, В, С). В структуре выявления НТГ при СПЯ число случаев неандрогенного фенотипа D составило 7,2 %. Нарушение толерантности к глюкозе зафиксировано у большинства больных с андрогенными фенотипами (А, В, С): у 55 % женщин с фенотипом А; у 59,1 % женщин с фенотипом В; у 40 % больных с фенотипом С, тогда как у женщин с фенотипом D НТГ встречалось достоверно ($p < 0,05$) реже — лишь в 21,4 % случаев. У женщин с гиперандрогенными фенотипами СПЯ (А, В, С) по сравнению с неандрогенным ановуляторным фенотипом (D) был достоверно повышен как уровень инсулина натощак, так и уровень стимулированного инсулина ($p < 0,05$). Индекс НОМА-IR у женщин с фенотипами А, В и С был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у женщин с неандрогенным фенотипом D. Результаты исследования углеводного обмена представлены в табл. 3.

У женщин с андрогенными фенотипами СПЯ (А, В, С) существовала достоверная корреляция между уровнем стимулированного инсулина (после ПГТТ) и уровнем ГСПС ($r = 0,27$;

Таблица 2 / Table 2

Показатели липидограммы у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников
Lipid profile in women with various polycystic ovary syndrome phenotypes

Показатель	Фенотип А (n = 40) M ± m	Фенотип В (n = 22) M ± m	Фенотип С (n = 10) M ± m	Фенотип D (n = 14) M ± m	p
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,1*	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,2*	<0,05** (фенотипы В, D)
Холестерин, ммоль/л	4,1 ± 1,3	4,0 ± 1,5	4,8 ± 1,0	5,1 ± 1,1	
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,8 ± 0,2*	0,9 ± 0,1**	1,1 ± 0,6	1,6 ± 0,2*, **	<0,05* (фенотипы А, D) <0,05** (фенотипы В, D)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,1*	3,1 ± 0,2	2,8 ± 0,2*	<0,05** (фенотипы В, D)
Коэффициент атерогенности	4,1 ± 1,2	4,5 ± 1,2	3,5 ± 1,5	2,1 ± 1,2	

Таблица 3 / Table 3

Показатели перорального глюкозотолерантного теста, уровни инсулина (натощак и стимулированного), индекс HOMA-IR у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников

Oral glucose tolerance test scores, fasting and stimulated insulin levels, and the HOMA-IR index in women with various polycystic ovary syndrome phenotypes

Показатель	Фенотип А (n = 40) M ± m	Фенотип В (n = 22) M ± m	Фенотип С (n = 10) M ± m	Фенотип D (n = 14) M ± m	p
Глюкоза (1), ммоль/л	5,7 ± 0,8	5,9 ± 0,4	5,7 ± 0,6	5,8 ± 0,8	
Глюкоза (2), ммоль/л. Через 2 ч после ПГТТ	7,6 ± 1,0*	7,8 ± 1,6	7,3 ± 0,9	7,2 ± 0,9	<0,05* фенотипы А, D <0,05** фенотипы В, D
Инсулин (1), мМЕ/л	10,8 ± 2,4*	11,1 ± 2,1**	10,7 ± 1,8***, ***	7,3 ± 0,7***	<0,05* фенотипы А, D <0,05** фенотипы В, D <0,05*** фенотипы С, D
Инсулин (2), мМЕ/л. Через 2 ч после ПГТТ	68,9 ± 27,4*	117,8 ± 22,8**	58,7 ± 14,6	45,9 ± 18,3*, **	<0,05* фенотипы А, D <0,05** фенотипы В, D
HOMA-IR	2,7 ± 0,9*	2,9 ± 0,8**	2,7 ± 0,6***	1,9 ± 0,4*	<0,05* фенотипы А, D <0,05** фенотипы В, D <0,05*** фенотипы С, D

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

$p < 0,05$), а также прямая зависимость ($r = 0,32$; $p < 0,05$) между указанными показателями и уровнем ТГ и ЛПНП.

Обсуждение

Известно, что СПЯ ассоциирован с метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, НТГ, СД и увеличением числа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. По данным метаанализа 35 исследований, проведенного N.S. Kakoly et al. (2018), у женщин с СПЯ чаще встречались НТГ, СД 2-го типа и метаболический синдром [13]. В датском популяционном исследовании 2017 г. частота развития СД 2-го типа была в 4 раза выше у женщин с СПЯ по сравнению с группой контроля, кроме того, СД 2-го типа был диагностирован в более молодом возрасте у пациенток с установленным диагнозом СПЯ [14].

По данным проведенного ранее проспективного исследования 1212 пациенток с СПЯ и 254 здоровых женщин, сопоставимых по ИМТ, было установлено, что фенотип А ассоциирован с большей выраженностью инсулинорезистентности и ГА, фенотип В был

более метаболически неблагоприятным, чем фенотип С. Авторы предложили выделять пациенток с фенотипами А и В в особую группу наблюдения по развитию неблагоприятных метаболических нарушений и связанных с ними осложнений [10]. Сочетание нарушений углеводного обмена и заболеваний, ассоциированных с нормогонадотропной ановуляцией, способствует изменениям в системе стероидогенеза и фолликулогенеза в яичниках [15, 16]. В нашем исследовании НТГ выявлено у 42 (48,8 %) больных с СПЯ, из них у 39 (92,8 %) женщин с нарушением углеводного обмена были обнаружены андрогенно-ановуляторные фенотипы СПЯ: фенотип А — у 22 (52,4 %) женщин, фенотип В — у 13 (31 %), фенотип С — у 4 (9,5 %) женщин. Фенотип D (неандрогенный) отмечен только у 3 (7,1 %) женщин с СПЯ и НТГ. У женщин с СПЯ без нарушений углеводного обмена андрогенно-ановуляторный фенотип СПЯ (А, В, С) встречался достоверно ($p < 0,05$) реже. Фенотип D (неандрогенный) зарегистрирован у 20,5 % женщин без нарушений углеводного обмена. Клинические проявления андрогензависимой

дерматии (акне, жирная себорея, гирсутизм) наблюдались у 34 (85 %) больных СПЯ с фенотипом А, у 21 (95,5 %) женщин с фенотипом В, у 5 (50 %) женщин с фенотипом С, тогда как у женщин с фенотипом D данные клинические проявления встречались достоверно ($p < 0,05$) реже — в 30 % случаев.

В нашем исследовании значимые достоверные различия в уровнях андрогенов (свободного тестостерона и ДЭА-с) в сыворотке крови 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 СПЯ [2].

В эпидемиологическом исследовании по изучению развития факторов риска метаболических и кардиоваскулярных нарушений у женщин с СПЯ репродуктивного возраста было показано, что у пациенток с данным заболеванием выявлены более низкие уровни ЛПВП при повышенных значениях холестерина, ТГ и ЛПНП по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин [17]. Авторы установили, что выявленные метаболические нарушения характерны для женщин молодого возраста. В нашей работе у женщин репродуктивного возраста (средний возраст участниц составил $26,6 \pm 4,3$ года) были обнаружены изменения липидного профиля, ассоциированные с андрогенным фенотипом СПЯ: уровень ТГ и ЛПНП был достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин с андрогенным фенотипом В по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с неандрогенным фенотипом D. Существовала достоверная положительная зависимость ($r = 0,35$; $p < 0,05$) уровней ТГ и ЛПНП с содержанием в сыворотке крови свободного тестостерона, ДЭА-с, андростендиона, ГСПС у больных с андрогенными фенотипами СПЯ (А, В, С), что согласуется с проведенным ранее исследованием о связи ГА с изменениями в обмене и окислении липидов. В одном исследовании было установлено, что при СПЯ у женщин с ГА и инсулинорезистентностью повышен уровень ЛПНП [3, 17], но в другом исследовании обнаружено, что у женщин с СПЯ уровень ЛПВП был значительно ниже, чем у здоровых женщин, тогда как другие липидные параметры не различались между исследуемыми группами [18]. В нашей работе у женщин с фенотипами А и В при СПЯ выявлено достоверное

($p < 0,05$) снижение уровня ЛПВП как антиатерогенного типа липопротеинов по сравнению с представительницами неандрогенного фенотипа D. Таким образом, пониженное содержание в крови ЛПВП может быть ассоциировано с несостоятельностью клеточных систем в реализации противовоспалительной и антиоксидантной защиты, способствуя развитию атерогенной дислипидемии при СПЯ.

Исследователи рекомендуют выделять пациенток с фенотипами А и В в особую группу наблюдения по развитию неблагоприятных метаболических нарушений и связанных с ними осложнений [19]. Принято считать, что инсулинорезистентность является связующим звеном между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обуславливающим высокий риск сосудистых катастроф при метаболическом синдроме [20, 21]. В нашей работе отмечена достоверная зависимость между повышенным уровнем стимулированного инсулина (после ПГТТ), уровнем ГСПС ($r = 0,27$; $p < 0,05$) и уровнем ТГ и ЛПНП ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Это подтверждает, что андрогенные фенотипы СПЯ (А, В, С) связаны с риском развития нарушений углеводного обмена, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Заключение

Таким образом, у женщин с андрогенными фенотипами СПЯ (А, В, С) были выявлены изменения углеводного обмена по типу НТГ и инсулинорезистентности, а также верифицированы липидные нарушения, ассоциированные с развитием метаболического синдрома, по сравнению с неандрогенным, ановуляторным фенотипом D.

Достоверная положительная зависимость уровней ТГ и ЛПНП с содержанием в сыворотке крови свободного тестостерона, ДЭА-с, андростендиона, ГСПС и достоверное пониженное содержание ЛПВП в крови у больных с андрогенными фенотипами СПЯ (А, В, С) связана с несостоятельностью клеточных систем в реализации противовоспалительной и антиоксидантной защиты, способствуя развитию атерогенной дислипидемии и кардиометаболических рисков при СПЯ.

Наиболее выраженные изменения липидного профиля и связанные с ним нарушения углеводного обмена были значимо более выражены у женщин с СПЯ и фенотипами А и В, ассоциированными с ановуляцией и ГА.

Дифференциальный подход к обследованию больных с различными фенотипами СПЯ способствует определению комплекса профилактических мероприятий по улучшению качества жизни женщин репродуктивного возраста и позволяет персонифицировать терапию данного заболевания.

Статья подготовлена в рамках ПНИ № АААА-А20-120041390030-3.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Письмо Минздрава РФ от 10 июня 2015 г. № 15-4/10/2-2814 «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». Клинические рекомендации (протокол лечения). [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-2814 "Синдром polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu)". Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya); dated 2015 June 10. (In Russ.)]. Доступно по: https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-10.06.2015-N-15-4_10_2-2814/. Ссылка активна на 15.10.2020.
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. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.
3. Dejager S, Pichard C, Giral P, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):455-462. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01245.x>.
4. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(3):137-142. <https://doi.org/10.5468/ogs.2013.56.3.137>.
5. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):336-340. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1696>.
6. Lambert EA, Teede H, Sari CI, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):812-819. <https://doi.org/10.1111/cen.12803>.
7. Kaplan M, Ates I, Yüksel M, et al. The role of oxidative stress in the etiopathogenesis of gluten-sensitive enteropathy disease. *J Med Biochem*. 2017;36(3):243-250. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0017>.
8. Papalou O, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(18):2709-2722. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160216151852>.
9. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012. Available from: <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx>.
10. 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*. 2012;27(2):541-549. <https://doi.org/10.1093/humrep/der418>.
11. 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>.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2007. – 192 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA. Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Moscow: MIA; 2007. 192 p. (In Russ.)]
13. 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 Update*. 2018;24(4):455-467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>.
14. Rubin KH, Grintborg 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>.
15. 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):194-200. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.121422>.
16. 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;12:7. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-12-7>.
17. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(7):821-826. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.7.821>.
18. Blagojević IP, Ignjatović S, Macut D, et al. Evaluation of a summary score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (the Doi Score) in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with obesity. *J Med Biochem*. 2018;37(4):476-485. <https://doi.org/10.2478/jomb-2018-0008>.
19. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome.

- Part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
20. 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>.
 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>.
 22. Zaeemzadeh N, Sadatmahalleh SJ, Ziaei S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in four phenotypes of PCOS and its relationship with androgenic components among Iranian women: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2020;18(4):253-264. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i4.6888>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Елена Ивановна Абашиова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра индукции овуляции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. Researcher ID: J-5436-2018. Scopus Authors ID: 36503679200. SPIN-код: 2133-0310. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. SPIN-код: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Ольга Леонидовна Булгакова — аспирант отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1007-4543>. Researcher ID: AAS-1434-2020. **E-mail:** o.bulgakova1310@gmail.com.

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>. Researcher ID: K-2720-2018. Scopus Author ID: 57200069538. PИИЦ Author ID: 386281. SPIN-код: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Elena I. Abashova — MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Center for Ovulation Induction. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. Researcher ID: J-5436-2018. Scopus Authors ID: 36503679200. SPIN-code: 2133-0310. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. SPIN-code: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Olga L. Bulgakova — MD, Post-Graduate Student. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1007-4543>. Researcher ID: AAS-1434-2020. **E-mail:** o.bulgakova1310@gmail.com.

Elena V. Misharina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>. Researcher ID: K-2720-2018. Scopus Author ID: 57200069538. RSCI Author ID: 386281. SPIN-code: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.