

ФЕНОТИПЫ СПКЯ: ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Тожиева Ирода Мирсоли кизи- докторант 3 года «Республиканский

Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии им Ё. Х.

Туракулова», PhD.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3202-5849>

Аннотация. Цель исследования провести сравнительный анализ гормонального и метаболического профиля у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и определить их взаимосвязь. В исследование были включены 151 женщина с СПКЯ, классифицированные по критериям Rotterdam на четыре фенотипа. Проводилась оценка уровней андрогенов, гонадотропинов, пролактина, ГСПГ, а также глюкозы, инсулина, НОМА-IR, липидов и ИМТ. Статистически значимые различия между фенотипами обнаружены по тестостерону, НОМА-IR, ИМТ и инсулину. Наиболее выраженные гормональные и метаболические нарушения наблюдались при фенотипе В (гиперандрогения+ановуляция). Корреляционный анализ выявил связь гиперандрогении с инсулинорезистентностью и ожирением. Фенотипическая стратификация СПКЯ позволяет более точно оценить метаболические риски и персонализировать терапевтический подход.

Ключевые слова: СПКЯ, фенотипы, гиперандрогения, инсулинорезистентность

Annotatsiya. Tadqiqotning maqsadi tuxumdonlar polikistoz sindromining (TPS) turli fenotiplariga ega bo'lgan ayollarda gormonal va metabolik profillarni solishtirish va ularning o'zaro bog'liqligini aniqlash. Tadqiqotga Rotterdam mezonlariga ko'ra to'rt fenotipga ajratilgan 151 nafar TPS bilan og'riqan ayollar jalb qilindi. Androgenlar, gonadotropinlar, prolaktin, glyukoza, insulin, НОМА-IR, lipidlar va tana massasi indeksi (TMI) darajalari baholandi. Fenotiplar o'rtasida testosteron, НОМА-IR, TMI va insulin bo'yicha statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlandi. Eng yaqqol gormonal va metabolik buzilishlar B fenotipida (giperandrogeniya va anovulatsiya) kuzatildi. Korrelatsion tahlil giperaandrogenemiya, insulinga chidamlilik va semizlik o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatdi. TPS fenotiplarini ajratish metabolik xatarlarni aniqlash va davolash yondashuvini shaxsiylashtirish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: TPS, fenotiplar, giperaandrogenemiya, insulinrezistentlik

Abstract. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the hormonal and metabolic profiles in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and to determine their interrelations. The study included 151 women with PCOS, classified into four phenotypes according to the Rotterdam criteria. Levels of androgens, gonadotropins, prolactin, SHBG, as well as glucose, insulin, HOMA-IR, lipids, and BMI were evaluated. Statistically significant differences between phenotypes were found in testosterone, HOMA-IR, BMI, and insulin. The most pronounced hormonal and metabolic disorders were observed in phenotype B (hyperandrogenia+anovulation). Correlation analysis revealed a link between hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity. Phenotypic stratification of PCOS allows for more precise assessment of metabolic risks and personalization of therapeutic strategies.

Keywords: PCOS, phenotypes, hyperandrogenism, insulin resistance

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространённое эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, встречающееся, по различным популяционным оценкам, у 8–13% женщин [2]. Помимо гинекологических проявлений, таких как хроническая ановуляция и гиперандрогения, СПКЯ ассоциируется с метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемию и повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1,4,11]. Согласно классификации Rotterdam (ESHRE/ASRM, 2003) [11], выделяют четыре фенотипа СПКЯ, определяемых на основании трёх диагностических критериев: гиперандрогения, овуляторная дисфункция и морфология поликистозных яичников по УЗИ. Эти фенотипы клинически неоднородны: некоторые характеризуются выраженными гормональными и метаболическими нарушениями, в то время как другие имеют более мягкое течение и низкий кардиометаболический риск. Филипп Бушар и соавт.[4] предложили фенотипический подход, однако остаётся неясным, насколько различаются гормональный и метаболический профиль фенотипов по наиболее репрезентативным данным и отличается ли связь гиперандрогении с инсулинорезистентностью в зависимости от фенотипа.

В связи с этим цель нашего исследования — сравнить гормональные и метаболические параметры у женщин с различными фенотипами СПКЯ и выявить возможные ассоциации уровней андрогенов с инсулинорезистентностью, липидным обменом и массой тела.

Материалы и методы. Было проведено кросс-секционное исследование на базе РСНПМЦ им. Ёх. Туракулова. В исследование было включено 151 женщина репродуктивного возраста (период 18–40 лет) с диагнозом СПКЯ, диагностированным в соответствии с Роттердамскими критериями (ESHRE/ASRM, 2003)[11]. Все женщины получали комплексное клиничко-лабораторное и УЗИ-исследование. Фенотипы согласно наличию трёх фенотипизирующих признаков фиксируют: гиперандрогения – клиническая или биохимическая, ановуляция – анамнестические данные НМЦ; поликистозная морфология яичников/ПКЯ/ – данные УЗИ.

Сочетание признаков распределяет всех участниц по 4 фенотипам
Фенотип А (Г+А+П) — гиперандрогения + ановуляция + ПКЯ;

Фенотип В (Г+А) — гиперандрогения + ановуляция;

Фенотип С(Г+П) — гиперандрогения + ПКЯ;

Фенотип D (А+П) — ановуляция + ПКЯ.

В ранние сутки фолликулярной фазы менструации (2–5 сутки) женщинам определяли гормоны: фолликулостимулирующий ФСГ, лютеинизирующий ЛГ, пролактин, общий тестостерон Т, глобулин, связывающий половые гормоны ГСПГ, ДГЭАС, 17-оксипрогестерон (17-ОП), тиреотропный ТТГ, мМЕ/л. Кроме того, оценивали метаболический профиль — измеряли: индекс массы тела (ИМТ), глюкоза натощак, инсулин натощак, индекс НОМА-IR, общий холестерин, триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и др.

Статистическая обработка результатов: количественные переменные описывали среднегеометрическим (среднее значение ± стандартное отклонение). Для сравнения количественных показателей между фенотипами использовали непараметрический тест Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ между гормональными и метаболическими параметрами осуществлялся с применением рангового коэффициента Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. Гормональные различия между фенотипами СПКЯ. Анализ гормонального профиля пациенток показал, что только уровень общего тестостерона

статистически значимо отличался между представленными выше группами по фенотипам ($p = 0.0282$ по тесту Краскела–Уоллиса). Наиболее высокий уровень тестостерона наблюдался у пациенток с фенотипом А (Г+А), указывая на выраженную гиперандрогению в этой группе. Между другими гормональными показателями не было статистически значимой разницы ($p > 0.05$).

Таблица 1

Средние значения гормональных показателей по фенотипам СПКЯ

Показатель	Фенотип А	Фенотип В	Фенотип С	Фенотип D	p-value
Тестостерон	1.54 ± 0.83	2.94 ± 8.06	1.58 ± 0.77	1.16 ± 0.72	0.0282
ГСПГ	43.88	38.73	35.45	41.67	0.7674
ФСГ	5.77	5.84	6.45	5.78	0.2660
ЛГ	9.41	8.88	9.36	7.61	0.1094
Пролактин	22.51	23.00	21.53	23.46	0.8885

Примечание: ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ; p (тест Краскела–Уоллиса).

Метаболические различия между фенотипами СПКЯ. Исследование метаболических показателей выявило различия между фенотипами по следующим показателям: индекс массы тела, уровень инсулина и НОМА-IR. Максимальные значения всех указанных показателей были обнаружены у пациенток с фенотипом 2. Вероятно, это связано с гиперандрогенией в комбинации с выраженной инсулинорезистентностью и избыточной массой тела. Уровни глюкозы, общий холестерин и остальные липидные параметры не различались статистически значимо.

Таблица 2

Средние значения метаболических показателей по фенотипам СПКЯ

Показатель	Фенотип А	Фенотип В	Фенотип С	Фенотип D	p-value
ИМТ	27.29 ± 6.24	30.21 ± 6.10	29.14 ± 9.12	26.82 ± 5.84	0.05
Глюкоза	4.95 ± 0.64	5.03 ± 0.45	4.90 ± 0.49	5.00 ± 0.50	0.72
Инсулин	18.64 ± 9.70	20.01 ± 9.81	19.69 ± 16.03	15.67 ± 10.53	0.05
НОМА_IR	4.37 ± 2.51	4.65 ± 2.08	4.62 ± 4.38	3.57 ± 2.50	0.05
ОХС	4.88 ± 0.66	5.11 ± 0.98	4.71 ± 0.90	4.68 ± 0.71	0.51

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; p (тест Краскела–Уоллиса).

Взаимосвязь гормонального и метаболического профиля

Для оценки взаимосвязей между гормональными и метаболическими параметрами у пациенток с различными фенотипами СПКЯ применялся корреляционный анализ по Спирмену (ρ). Была выявлена положительная корреляция между уровнем тестостерона и НОМА-IR и между тестостероном и ИМТ.

Таблица 3

Значимые корреляции между гормонами и метаболическими показателями (ρ по Спирмену)

Параметры	ρ	p-value
Тестостерон – НОМА-IR	+0.32	<0.01
Тестостерон – ИМТ	+0.28	<0.05

ГСПГ – Инсулин	-0.30	<0.01
----------------	-------	-------

Примечание. Сокращения: ρ — коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИМТ — индекс массы тела.

Обсуждение. Результаты данного исследования наглядно демонстрируют клиническую разнообразность синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), что особенно проявляется в различной степени гормональных и метаболических нарушений у пациенток с разными фенотипами. Особого внимания заслуживает фенотип В — сочетание гиперандрогении и ановуляции без ультразвуковых признаков поликистозных яичников. Именно он продемонстрировал наибольшую выраженность нарушений и по гормональному, и по метаболическому профилю.

Пациентки этого фенотипа продемонстрировали самые высокие уровни тестостерона, что указывает на выраженную гиперандрогению. Эти данные согласуются с результатами предыдущих работ [5,9], где биохимическая гиперандрогения в сочетании с нарушениями менструального цикла напрямую ассоциировалась с более тяжёлым течением СПКЯ. Интересно, что другие гормоны — ФСГ, ЛГ, пролактин и ГСПГ — не показали достоверных различий между фенотипами, что, возможно, объясняется индивидуальными колебаниями и зависимостью от фазы менструального цикла при заборе крови.

Кроме того, пациентки с фенотипом В имели более высокий индекс массы тела, уровень инсулина и показатель НОМА-IR, что свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о тесной связи между гиперандрогенией (особенно в отсутствие ультразвуковых признаков ПКЯ) и нарушением метаболизма [3,7], включая ожирение и преддиабет.

Хотя различия в липидном профиле (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП) не выявили статистической значимости, снижение уровня ЛПВП у пациенток фенотипов В и D вызывает обеспокоенность из-за потенциального риска атерогенных изменений в будущем.

Наблюдавшаяся положительная корреляция между тестостероном и НОМА-IR, а также между тестостероном и ИМТ, указывает на патогенетическую взаимосвязь между гиперандрогенией и инсулинорезистентностью. В свою очередь, обратная связь между уровнем ГСПГ и инсулином подчёркивает влияние последнего на уровень свободных андрогенов через подавление синтеза ГСПГ в печени [10].

Эти результаты наглядно подчёркивают необходимость индивидуального подхода к диагностике и терапии пациенток с СПКЯ, с обязательным учётом их фенотипических особенностей. Пациентки с фенотипом В, как показало исследование, находятся в группе повышенного метаболического риска, что делает приоритетной задачей раннюю оценку этих рисков и возможное включение инсулинсенситайзеров (например, метформина) в комплексную терапию наряду с мерами по восстановлению репродуктивной функции.

Таким образом, представленные данные ещё раз подтверждают тесную патофизиологическую связь между гиперандрогенией, инсулинорезистентностью и ожирением, подчёркивая важность ранней фенотипической стратификации пациенток для прогнозирования течения СПКЯ и оптимизации персонализированной терапии [6,11].

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало, что классификация СПКЯ по фенотипам имеет не только диагностическую, но и прогностическую ценность. Наибольшая выраженность гормональных и метаболических нарушений выявлена у пациенток с фенотипом В (гиперандрогения + ановуляция), характеризующихся повышенными уровнями тестостерона, инсулина, НОМА-IR и ИМТ. Таким образом, учет фенотипических различий должен стать неотъемлемой частью клинической практики

при ведении женщин с СПКЯ.

Список литературы

1. Azziz R, et al. Criteria for defining PCOS as a predominantly hyperandrogenic syndrome: Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237–45.
2. Bozdag G, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-2855.
3. Ciaraldi TP, et al. PCOS is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):157–163.
4. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981–1030.
5. Dumesic DA, et al. Diagnostic Criteria and Pathophysiology of PCOS. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487–525.
6. Fauser BC, et al. Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25.
7. Goodarzi MO, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):219–31.
8. Legro RS, et al. Diagnosis and treatment of PCOS: Endocrine Society clinical guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565–4592.
9. Li R, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in China: a large community-based study. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2562–2569.
10. Nestler JE. SHBG as a marker for hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):273–274.
11. Teede HJ, et al. International PCOS guideline. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618.