

На правах рукописи

**Азизова Екатерина Абдулазизовна**

**Метаболические нарушения и терапевтические возможности при  
синдроме поликистозных яичников с сопутствующей тиреоидной  
патологией**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Мкртумян Ашот Мусаелович**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук **Андреева Елена Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Петунина Нина Александровна** - д.м.н., член – корр. РАН, профессор, ФГБАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой эндокринологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

**Ярмолинская Мария Игоревна** - д.м.н., профессор РАН, профессор – ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта», руководителя отдела гинекологии и эндокринологии. Профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

**ФГБАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

Защита диссертации состоится «14» апреля 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте <http://www.rmanpo.ru>.

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее распространенная эндокринопатия среди женщин репродуктивного возраста, требующая обязательного внимания, так как имеет целый ряд социально значимых последствий. СПЯ имеет хроническое течение и ассоциировано с нарушением фертильности, встречается у 8-13% населения в зависимости от популяции и используемых критериев диагностики, при этом у 70% женщин диагноз остается неустановленным. Из-за гетерогенных проявлений СПЯ предложены несколько систем диагностических критериев. В настоящее время приняты Роттердамские критерии СПЯ (олиго-ановуляция, клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, увеличение объемов яичников мультифолликулярной структуры). Для постановки диагноза достаточно 2-х критериев из 3-х, при исключении других эндокринных причин. Среди пациенток с СПЯ очень распространены избыточный вес, ожирение, увеличение объема висцерального жира, повышающие риски развития кардио-метаболических осложнений, в том числе метаболического синдрома. Последний представляет собой группу эндокринных метаболических нарушений, включающую инсулинорезистентность (ИР), избыточный вес/ожирение, дислипидемию, гипертензию и высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В этой связи обнаружены свидетельства высокой распространенности метаболического синдрома среди пациенток с СПЯ ввиду его частого сочетания с ИР и ожирением [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J., Legro R., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H., Yildiz B].

Появляется все больше работ, отмечающих взаимосвязь СПЯ и тиреоидной патологии. Распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у женщин составляет 4% и повышается до 15% при наличии высоких титров антител к ткани щитовидной железы [Kennedy R.L., Malabu U.H., Jarrod G., Nigam P., Kannan K., Rane A.]. Нарушения метаболизма половых гормонов, менструальная дисфункция и бесплодие могут быть вызваны тиреоидной патологией и аутоиммунными процессами. Антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) являются основными маркерами аутоиммунных процессов щитовидной железы [Calvar C.E., Bengolea S.V., Deutsch S.I., Hermes R., Ramos G., Loyato M. High]. В исследованиях продемонстрировано, что тиреоидные антитела значимо выше у пациенток с бесплодием, одной из причин которого может быть СПЯ, ассоциированный с повышенным риском аутоиммунных тиреоидных процессов. Как видно из анализа зарубежной и отечественной литературы при СПЯ аутоиммунный тиреоидит и субклинический гипотиреоз в 5 раз чаще встречаются по сравнению с группой контроля. В настоящее время изучение коморбидных

состояний представляет большой интерес, поскольку ассоциация нескольких заболеваний у пациента усугубляет течение друг друга. Синдром поликистозных яичников может наблюдаться при метаболическом синдроме компоненты которого способствуют более выраженным нарушениям со стороны органов мишеней.

Таким образом, исследование состояния фертильности у женщин детородного возраста в йоддефицитном регионе при ассоциации СПЯ и тиреоидной патологии является актуальной медицинской задачей, решение которой позволит усовершенствовать алгоритмы диагностики и лечения бесплодия, повысить эффективность терапии у данной категории пациенток.

#### **Степень разработанности темы**

Оценка функции щитовидной железы является одним из основных исследований при постановке диагноза СПЯ у женщин с менструальной дисфункцией и сопутствующей тиреоидной патологией. Исследования [Herşen S., Karaköse M., Çakal E., Öztekin S., Ünsal İ., Akhanlı P., Uçan B., Özbek M., Novais J.S., Benetti-Pinto C.L., Garmes H.M., Jales R.M., Juliato C.R.] показали, что аутоиммунный тиреоидит, субклинический и манифестный гипотиреоз в 5 раз чаще встречаются при СПЯ, а наличие антител к щитовидной железе ассоциировано с бесплодием. Гипер - или гипофункция щитовидной железы может оказывать прямое влияние на яичники, опосредованное через активацию аутоиммунных процессов. Однако концепция аутоиммунной этиологии не подтверждается другими исследованиями [Sen A., Kushnir V.A., Barad D.H., Gleicher N.], описывающими сходную распространенность антиовариальных антител у женщин с СПЯ и в контроле. Исследования [Pergialiotis V., Konstantopoulos P., Prodromidou A., Florou V., Papantoniou N., Perrea D.N., Romitti M., Fabris V.C., Ziegelmann P.K., Maia A.L., Spritzer P.M.] продемонстрировали, что наличие субклинического гипотиреоза у больных СПЯ приводит к метаболическим нарушениям: нарушениям углеводного и липидного обменов. По данным литературы [Dittrich R., Kajaia N., Cupisti S., Hoffmann I, Beckmann M.W., Mueller A.] показана связь между тиреоидной функцией и чувствительностью тканей к инсулину, изменениями липидного профиля и метаболических параметров. Gaberscek S., Zaletel K., Schwetz V., Pieber T., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. показали, что андрогены потенциально обеспечивают защиту от аутоиммунных процессов, однако, недостаточно для предотвращения аутоиммунной агрессии у больных СПЯ.

Таким образом, метаболические изменения, наблюдаемые при АИТ и СПЯ достаточно гетерогенны, часто связаны между собой, не изучены в йоддефицитных регионах, кроме того, отсутствует изучение влияния семейного анамнеза и гормонального статуса на фертильность при ассоциации АИТ и СПЯ что и предопределило необходимость провести наше исследование среди молодых женщин с СПЯ и тиреоидной патологией, проживающих в Республике Дагестан.

**Цель:** оценить гормональный, метаболический и репродуктивный статус у пациенток с синдромом поликистозных яичников и сопутствующей тиреоидной патологией для повышения эффективности персонализированной терапии.

**Задачи:**

1. Провести анализ клинико-anamnestического статуса пациенток с синдромом поликистозных яичников.
2. Изучить у пациенток с синдромом поликистозных яичников гормональный статус, выявить метаболические особенности при наличии или отсутствии сопутствующей тиреоидной патологии.
3. Изучить ультразвуковую картину яичников у пациенток с синдромом поликистозных яичников с сопутствующей тиреоидной патологией и оценить ее прогностическое значение.
4. Оценить эффективность патогенетической терапии, ее влияние на гормональные и биохимические параметры у пациенток с синдромом поликистозных яичников при наличии или отсутствии сопутствующей тиреоидной патологии.

**Предмет исследования**

Клинико-гормональная характеристика, метаболический профиль, тиреоидный статус и прогноз овариальной дисфункции у женщин детородного возраста с СПЯ с сопутствующей тиреоидной патологией.

**Объект исследования**

Женщины в возрасте 18-40 лет с синдромом поликистозных яичников и сопутствующей патологией щитовидной железы (ДЭЗ и гипотиреоз).

**Научная новизна**

На основании комплексного исследования установлено ухудшение фертильности при синдроме поликистозных яичников в сочетании с тиреоидной патологией (диффузный эндемический зоб и гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита) у женщин молодого возраста, проживающих в йоддефицитном регионе, что следует учитывать при диагностике данного состояния.

Выявлена высокая частота первичного бесплодия у пациенток с коморбидной патологией: синдромом поликистозных яичников и гипотиреозом, ведущим к ухудшению фертильности.

Показано отрицательное влияние на фертильность больных синдромом поликистозных яичников таких сопутствующих факторов, как возраст, социально-бытовые условия, клинические проявления гиперандрогении и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Доказано, что гипофункция щитовидной железы является фактором, усугубляющим гиперандрогению у пациенток с синдромом поликистозных яичников, а также прогноз заболевания: больные имеют более длительные сроки лечения и реабилитации.

Установлено, что при лечении синдрома поликистозных яичников в сочетании с гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита,

продолжительность терапии комбинированными оральными контрацептивами для коррекции гиперандрогении, менструальной и овариальной дисфункции более длительная.

Обоснована целесообразность использования в комплексной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников метформина, рекомендованного в группах повышенного риска нарушений углеводного обмена и в определенных этнических группах, к которым, в том числе, относятся жительницы региона проведения исследования, а также гиполипидемических препаратов, эффективно компенсирующих метаболические нарушения.

Установлено, что у больных с синдромом поликистозных яичников и тиреоидной патологией, получавших комплексную терапию (препараты левотироксина при показаниях к его приему, комбинированные оральные контрацептивы, метформин, гиполипидемические средства), темпы нормализации гормональных и метаболических нарушений значимо ниже по сравнению с пациентками, страдающими только синдромом поликистозных яичников, что необходимо учитывать при планировании сроков лечения бесплодия.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Результаты исследования показывают влияние СПЯ с тиреоидной патологией (ДЭЗ, АИТ с исходом в гипотиреоз) на метаболические нарушения у женщин детородного возраста.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о необходимости изучения метаболического, гормонального и тиреоидного статуса у молодых пациенток с СПЯ ассоциированного с тиреоидной патологией.

Разработаны рекомендации по оценке прогноза заболевания, сроков лечения и реабилитации пациенток с СПЯ в зависимости от функции щитовидной железы. Рекомендовано выделить клинические группы пациенток с СПЯ с нормальной функцией щитовидной железы и с нарушенной функцией щитовидной железы (гипотиреоз в исходе хронического АИТ).

Сформулирована тактика персонифицированного подхода в лечении пациенток с СПЯ в зависимости от тиреоидного статуса которая открывает возможности для внедрения в клиническую практику и учебный процесс при подготовке медицинских кадров в ординатуре.

Предложенная схема лечения пациенток с СПЯ в зависимости от тиреоидного статуса (в том числе применение левотироксина в случае гипофункции щитовидной железы), позволила добиться снижения базальной гиперинсулинемии, дислипидемии, улучшения состояния углеводного обмена и реализации репродуктивной функции женщин, планирующих беременность.

#### **Методология методы исследования**

Методологическая особенность исследования заключалась в систематизированном подходе изучения влияния патологии щитовидной

железы, на клиническое течение СПЯ и фертильность, в связи с чем, из 154 пациенток были сформированы 3 группы в возрасте 18-40 лет. Исследование проведено на достаточно высоком уровне с использованием лицензированного оборудования и современных методов лабораторной диагностики. Научное исследование осуществлялось в 2 этапа: на I этапе пациенты были распределены в зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии, а на II этапе исследования участницам подбиралась этио-патогенетическая персонафицированная терапия в зависимости от полученных результатов комплексного обследования. Полученные результаты статистически обработаны с применением пакета прикладных статистических программ.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Метаболические и репродуктивные нарушения, отягощенный семейный и соматический анамнез более выражены у пациенток с СПЯ и сопутствующими заболеваниями щитовидной железы по сравнению с пациентками с СПЯ без наличия патологии щитовидной железы.
2. Состояние тиреоидной функции, возраст, выраженность гиперандрогении и акушерско-гинекологический анамнез позволяет прогнозировать исход лечения бесплодия у больных с СПЯ с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы и индивидуализировать терапию.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование рассматривает вопросы влияния тиреоидной патологии на течение синдрома поликистозных яичников, клинических проявлений и персонафикации лечения СПЯ с наличием патологии щитовидной железы или без нее и соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки. Области исследования: п. №4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции»; п. №5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний».

#### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно анализировала отечественную и зарубежную литературу по данной проблеме, сформулировала цель и задачи, определила основные направления научного исследования. Сформировала 3 группы больных СПЯ в зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии и самостоятельно подобрала персонафицированную этио-патогенетическую терапию. Патология щитовидной железы была впервые диагностирована соискателем при обращении пациентов. Самостоятельно осуществлен анализ и обобщение результатов научного исследования, а также систематизация и статистическая обработка полученных данных. Автором самостоятельно подготовлены публикации по научной работе.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Объем клинического материала, используемые методики, методы статистического анализа подтверждают достоверность полученных результатов. Достоверность изложенных в настоящем исследовании положений, выводов и рекомендаций подтверждается также анализом научно-исследовательских работ по СПЯ; согласованностью полученных результатов с известными данными; применением методов исследования с доказанной эффективностью.

Диссертационная работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗРФ от 6 марта 2019г.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» (протокол от 27.08.2020 № 4). Материалы диссертации представлены на VIII национальном конгрессе эндокринологов 22-25 мая 2019 г., Москва; 27-th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI). – Paris, November 21-23, 2019.

#### **Внедрение в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения гинекологии и эндокринологии ГБУРД «Городской клинической больницы» и Женской консультации №5, а также в учебный процесс кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ – 4 статьи.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 93 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстрированный материал представлен 22 таблицами и 4 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 130 источников, в том числе 10 отечественных и 120 зарубежных.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Дизайн исследования:* проведено исследование трех независимых выборок пациенток с СПЯ в возрасте 18-40 лет. Диагноз верифицировался на основании роттердамских критериев.

*Критерии включения:* подтвержденный диагноз СПЯ, возраст – от 18 до 40 лет включительно; отсутствие трубно-перитонеального, шейечного и мужского факторов бесплодия; отсутствие любой гормональной терапии в



течение 6 месяцев перед исследованием; информированное согласие на комплексное обследование и лечение.

*Критерии не включения:* противопоказания к предполагаемой терапии; беременность, лактация; гиперпролактинемия; хронические экстрагенитальные заболевания в стадии обострения; курение, злоупотребление алкоголем.

I этап исследования. Сформированы 3 группы больных в зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии: 1 группа (51 человек): не имели сопутствующих заболеваний щитовидной железы, 2 группа (51 человек): выявлен диффузный эндемический зоб (ДЭЗ), 3 группа (52 человека): выявлен гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ). ДЭЗ и гипотиреоз в исходе хронического АИТ были впервые диагностированы при обращении. На момент включения в исследование длительность СПЯ в первой группе составила  $4,0 \pm 0,8$  года, во второй –  $5,8 \pm 1,6$  лет, в третьей –  $4,2 \pm 0,3$  лет. Каждой участнице были проведены: клиничко-анамнестическое обследование; биохимический и гормональный анализ крови; УЗИ щитовидной железы, яичников и матки; хирургическое лечение.

II этап исследования. Участницам была подобрана этио-патогенетическая терапия в зависимости от полученных результатов комплексного обследования.

*Клиничко-анамнестическое обследование* включало в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадратному значению роста, выраженному в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), гинекологическое исследование, пальпация щитовидной железы. Регистрация повышенного оволосения (гирсутизма) производилась по шкале D.Ferriman, J.Galwey.

*Лабораторное обследование.* Забор крови для исследования осуществлялся из локтевой вены утром натощак спустя 12-14 часов после приема пищи.

*Гормональное исследование.* Определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола, прогестерона, общего тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), свободных трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ), АТ-ТПО в сыворотке крови на 2-3 день естественного или индуцированного препаратами прогестерона менструального цикла до 9 часов утра. При повышении ТТГ выше референсного уровня ( $0,4 - 4,0$  мМЕ/л) при нормальных значениях св. $T_3$  и св. $T_4$  повторно проводился анализ крови на ТТГ через 2-3 месяца. Повторное повышение ТТГ расценивали как стойкий субклинический гипотиреоз. ТТГ  $\geq 10$  мМЕ/л и снижение св. $T_4$  расценивали как манифестный гипотиреоз.

*В биохимическом анализе крови* определяли показатели липидного спектра: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды.

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России (2016 г.), Клиническим рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2014 г.), Международному протоколу по ведению пациенток с СПЯ (2018 г.) всем участницам проводился 2-х часовой пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды, спустя 12 и более часов после последнего приема пищи, с учетом следующих показаний: ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> (у азиатов > 23 кг/м<sup>2</sup>), наличие в анамнезе нарушения гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе или гестационного сахарного диабета, семейный анамнез, отягощенный по сахарному диабету 2 типа, артериальная гипертензия, этническая принадлежность высокого риска, для оценки возможных рисков нарушений углеводного обмена у наших пациенток. Концентрация глюкозы, а также иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялась в венозной плазме натощак, затем каждые 30 минут в течение 2-х часов, с последующим расчетом индекса НОМА-IR по формуле для оценки ИР: [ИРИ (мкЕд/мл) × глюкоза (ммоль/л)]/22,5. За нормальный показатель индекса НОМА-IR был принят уровень < 2,7. ПГТТ не выполнялся в случаях, когда уровень глюкозы превышал нормативные значения. Больным, получавшим терапию метформином, ПГТТ проводился повторно после 6 месяцев лечения.

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и яичников* производилось на 5-7 день менструального цикла с помощью аппаратов фирмы «Алока 3500», «Алока 4000» (Япония), «Voluson I», трансвагинальным датчиком с частотой 5,0 – 6,5 МГц. Объем яичника рассчитывали по формуле эллипсоида:  $V = 0,523 \times ABC$  (см<sup>3</sup>), где V - объем яичника (см<sup>3</sup>), А, В, С - размеры яичника в различных плоскостях и проекциях (см), 0,523 - постоянный коэффициент [В.Н.Демидов, 1990].

*УЗИ щитовидной железы* проводилось на аппаратах, указанных выше, при помощи линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Для расчета тиреоидного объема в см<sup>3</sup> измеряли длину l, ширину w и толщину t каждой доли щитовидной железы в см, а затем подставляли значения в формулу Брунна:  $TO = ([1+w+t] \text{ левой доли} + [1+w+t] \text{ правой доли}) \times 0,479$ . За нормальный показатель был принят интервал 4,55-19,32 см<sup>3</sup> [В.В.Митьков 1997].

*Лапароскопия, гистероскопия* с отдельным диагностическим выскабливанием была выполнена 51 пациентке, у которых оказались неэффективны консервативные методы лечения, с целью последующей реализации репродуктивной функции, с помощью оборудования фирм «Karl Storz» (Германия), «Wizar» и видеотехники «Olympus» по общепринятой методике под эндотрахеальным наркозом (по показаниям) с последующим дреллингом или клиновидной резекцией яичников (ввиду ограниченных инструментальных возможностей). Гистологическое исследование удаленных тканей произведено у всех оперированных пациенток.

#### **Характеристика использованного метода лечения**

Лечение пациенток с гипотиреозом начиналось с заместительной терапии левотироксином, которая назначалась при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л и

снижении св.Т<sub>4</sub> ниже референсного показателя, а также у пациенток со стойким субклиническим гипотиреозом в индивидуально подобранной дозе. Целью лечения была нормализация уровня ТТГ. В группе пациенток с ДЭЗ был рекомендован калия йодид в дозе 200 мкг 1 раз в день утром после еды. Пациенткам с признаками гиперандрогении, увеличенным объемом яичников (более 10 см<sup>3</sup>) было назначено лечение комбинированным оральным контрацептивом (КОК), содержащим 20 или 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, с 1 дня менструального цикла, курсом 3 месяца, и ципротерон в дозе 10 мг 2 раза в день с 1 по 10 день менструального цикла в течение 3 месяцев для снижения гиперандрогении, в различных комбинациях. После нормализации объемов яичников и снижения гиперандрогении была проведена стимуляция овуляции кломифена цитратом в дозе 50-100 мг с 5 по 9 день менструального цикла, всего не более 3 курсов. В терапию был включен хорионический гонадотропин на 10-12 дни цикла в суммарной дозе от 5000 до 10000 единиц. Критерием эффективности лечения была принята визуализация желтого тела по данным УЗИ органов малого таза во 2-ю фазу менструального цикла. Для снижения массы тела больным СПЯ и ожирением было рекомендовано расширение физической активности и рациональное сбалансированное питание с ограничением калорийности до 1500-1700 ккал в день, назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином в течение 6 месяцев. В связи с тем, что пациентки, проживающие в регионе, где проводилось наше исследование, входят в группу повышенного риска по метаболическим нарушениям, был рекомендован прием метформина для снижения веса и улучшения метаболических исходов при ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, а также при диагностике нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе) в суточной дозе 2000 мг (1000 мг x 2 раза в день) в течение 6 месяцев.

### **Статистический анализ полученных данных**

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics ver.15. Для описания полученных данных использовалась дескриптивная (описательная) статистика; для сравнения выделенных нами групп пациенток использовался критерий t-Стьюдента; для определения значимости влияния различных патологий на характер заболеваний применялся дисперсионный анализ ANOVA; для сравнения различных патологий применялся критерий г-Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

В соответствии с поставленными задачами были обследованы 154 женщины с СПЯ, определен средний возраст: 1 группа –  $26,5 \pm 4,1$  лет, 2 группа –  $25,7 \pm 4,9$  лет, 3 группа –  $25,1 \pm 5,1$  лет, который не различался между группами.

Гирсутизм был более выражен в группе больных с гипотиреозом, чем в 1-й ( $p=0,047$ ) и 2-й ( $p=0,050$ ) группах: среднее гирсутное число в 1-й группе

составило  $14,5 \pm 3,9$ ; во 2-й –  $14,2 \pm 5,1$ , а в 3-й группе –  $16 \pm 3,8$ . Среди пациенток всех групп в нашей работе частота гирсутизма составила 44%, акне – 18,2%, что соответствует данным других авторов, при этом статистически значимо чаще жалобы на избыточный рост волос встречались в 3-й группе.

При анализе анамнестических данных обращала на себя внимание наследственность, отягощенная эндокринными заболеваниями и ожирением, нарушениями менструального цикла по 1 степени родства во всех группах. Наиболее отягощенная наследственность была зарегистрирована в 3-й группе у 30 пациенток (58%). Нарушения менструальной функции у матерей и сестер больных 1 группы статистически значимо превышали таковые в сравнении со 2-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). Эндокринными заболеваниями статистически значимо чаще страдали матери женщин с СПЯ и ДЭЗ ( $p < 0,05$ ).

Возраст менархе у обследованных больных колебался от 11 до 18 лет. В 36,4% случаев менархе наступало в возрасте 13-14 лет и значимой статистической разницы между группами в этой возрастной категории не выявлено. Хотя у больных группы «СПЯ» средний возраст менархе ( $14,7 \pm 1,2$  лет у 37,5%) был выше, чем у женщин при сочетании СПЯ с заболеваниями щитовидной железы ( $p < 0,05$ ).

Наиболее часто прибавка массы тела имела место у пациенток с СПЯ и ДЭЗ. Среднее значение ИМТ среди обследованных 1-й группы составило  $28,9 \pm 0,70$  кг/м<sup>2</sup>; во 2-ой группе –  $28,0 \pm 0,02$  кг/м<sup>2</sup>; в 3-й группе –  $30,2 \pm 0,10$  кг/м<sup>2</sup>.

Наиболее частыми сопутствующими соматическими патологиями являлись заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, которые значительно чаще диагностировались у больных СПЯ и ДЭЗ, по сравнению с пациентками 1-й и 3-й групп ( $p \leq 0,05$ ). Анемия чаще отмечалась у женщин с СПЯ и ДЭЗ ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 1).

Высокая отягощенность соматической патологией могла быть связана как с худшим метаболическим профилем пациенток, так и с активными аутоиммунными процессами, нарушающими иммунологические защитные механизмы организма.

В браке состояли 106 (69,3%) участниц, из них регулярной половой жизнью жили 100 женщин (94,3%) и все они страдали бесплодием: у 65 пациенток (65%) было диагностировано первичное бесплодие, а у 35 (35%) – вторичное (рис.1). Имелись отличия в частоте первичного бесплодия в группах обследования: в 1-й группе оно было первичным у 17 женщин (33,3%), в группе с СПЯ и ДЭЗ первичное бесплодие отмечалось у 22 участниц (43,1%) и в 3-й группе – у 26 пациенток (50%). Что касается вторичного бесплодия, то частота его в группах отмечалась почти одинаково часто – соответственно, у 13 (25,5%), 11 (21,6%) и 11 женщин (21,2%). При изучении корреляционной связи гирсутизма с бесплодием с помощью дисперсионного анализа ANOVA было выявлено статистически значимое влияние гирсутизного числа на развитие первичного бесплодия ( $p = 0,032$ ), что подтверждает участие гиперандрогении в формировании статуса фертильности пациенток с СПЯ.

Таблица 1 - Частота и характер экстрагенитальной патологии обследованных больных

Нозологические формы заболеваний	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Анемия, n (%)	16 (31,0)	26 (50,9)	23(44,0)
Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	23 (45,0)	35 (68,0)	23 (45,0)
Артериальная гипертония, n (%)	5(9,8)	9 (17,6)	8 (15,4)
Артериальная гипотония, n (%)	5 (9,8)	6 (11,7)	4 (7,7)
Порок сердца, n (%)	2 (3,9)	5 (9,8)	3 (5,7)
Вегетососудистые заболевания, n (%)	8 (15,4)	12 (23,5)	6 (11,7)
Заболевания органов дыхания, n (%)	16 (31)	23(45,0)	22(42,0)
Хронический бронхит, n (%)	6 (11,7)	11 (21,0)	9 (17,0)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (5,9)	3 (5,9)	5 (9,8)
Пневмония в анамнезе, n (%)	6 (11,7)	9 (17,0)	7 (13,5)
Туберкулез, n (%)	1 (1,9)	0	1 (1,9)
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	21(41,0)	22 (43,0)	25 (48,0)
Пиелонефрит хронический, n (%)	6 (11,7)	7 (13,5)	11 (21,0)
Цистит, n (%)	7 (13,5)	11 (21,0)	8 (15,4)
Гломерулонефрит, n (%)	5 (9,8)	0	2 (3,9)
Мочекаменная болезнь, n (%)	3 (5,9)	2 (3,9)	2 (3,9)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	26(50,9)	33 (64,7)	33 (64,7)
Синдром раздраженного кишечника, n (%)	15 (29,4)	19 (37,0)	18 (34,6)
Дискинезия желчных путей, n (%)	7 (13,5)	4 (7,8)	8 (15,4)
Инфекционный гепатит, n (%)	2 (3,9)	6 (11,7)	7 (13,5)
Язва желудка и 12-перстной кишки, n (%)	2 (3,9)	5 (9,8)	3 (5,9)
Аллергические заболевания, n (%)	12 (23,5)	20 (39,0)	24 (46,0)
Сахарный диабет 1 типа, n (%)	1 (2,0)	0	0

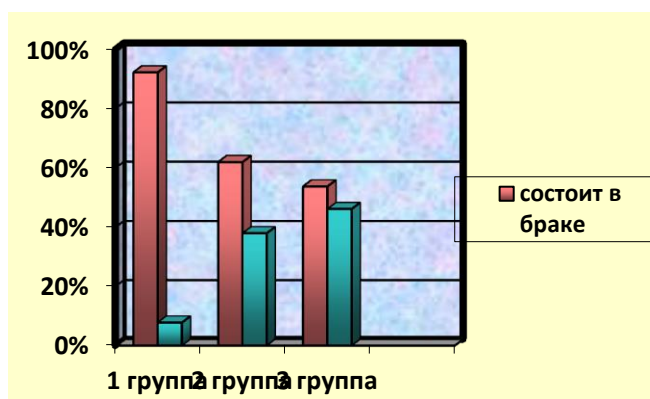


Рисунок 1 - Частота женщин, состоящих в браке в группах наблюдения, %

Общий акушерский анамнез оказался наиболее благоприятным в группе «СПЯ», что свидетельствует о более тяжелом репродуктивном прогнозе у больных сочетанной патологией (табл.2).

Таблица 2 – Число беременностей и родов в наблюдаемых группах

Показатель		Группы			Всего
		1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52	
Беременность	1-3	11	8	10	29
	3-6	4	4	3	11
	6-9	1	0	0	1
	не было	35	39	39	111
Число родов	1	7	4	7	18
	2	5	6	2	13
	3	2	0	0	2
	не было	37	41	43	121
Аборты	медицинский аборт	4	5	1	10
	спонтанный аборт	4	2	7	13
Внематочная беременность		2	0	0	2

Была отмечена положительная корреляционная связь между возрастом пациенток и наличием бесплодия ( $p=0,047$ ). На частоту *первичного* бесплодия, по нашим данным, влияли возраст пациентки ( $p=0,013$ ), место жительства ( $p=0,049$ ), неудовлетворительные социально-бытовые условия жизни ( $p=0,019$ ), наличие и частота абортов ( $p=0,018$ ), наличие и степень выраженности гирсутизма ( $p=0,047$ ). Также отмечалась положительная корреляционная связь между частотой *вторичного* бесплодия и местом жительства пациентки ( $p=0,016$ ), наличием в анамнезе внематочной беременности и перенесенных

операций ( $p=0,016$ ), наличием и частотой абортос (p=0,001), степенью выраженности гирсутизма ( $p=0,050$ ), наличием и степенью выраженности ожирения ( $p=0,040$ ), наличием соматической (в том числе эндокринной) и гинекологической патологии ( $p=0,027$ ). Вторичное бесплодие статистически значимо чаще развивалось у женщин с соматической и гинекологической патологией в анамнезе ( $p=0,027$ ). Перенесенные в анамнезе операции также статистически значимо влияли на развитие вторичного бесплодия ( $p=0,016$ ). Связь между наследственностью, характером питания, нарушениями менструального цикла, возрастом менархе и бесплодием не выявлена. Согласно результатам исследования, для прогноза исходов репродуктивной функции при бесплодии имели значение: возраст, данные социально-бытового и акушерско-гинекологического анамнеза, клинические проявления гиперандрогении (гирсутное число), а также наличие сопутствующей патологии.

*Метаболические параметры.* Результаты биохимического обследования пациенток согласуются с данными других авторов: для больных СПЯ характерны метаболические нарушения – дислипидемия и гиперинсулинемия (табл. 3, 4).

Таблица 3 - Частота и структура нарушений липидного спектра крови у обследованных групп больных

Показатели	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Нормолипидемия, n (%)	27 (52,9)*	25 (49,01)	28(53,8)
Дислипидемия, n	24 (47,1)	26 (50,9)	34 (65,4)*
ХС, ммоль/л, M±m	4,98±0,1	5,37±0,13*	5,86±0,14*
ТГ, ммоль/л, M±m	1,05±0,1	1,23±0,17	1,48±0,12**
ЛПВП, ммоль/л, M±m	1,48±0,06	1,14±0,05	1,03±0,08**
ЛПНП, ммоль/л, M±m	3,12± 0,1*	3,26±0,13	3,33±0,14**
ЛПОНП, ммоль/л, M±m	0,32±0,05	0,59±0,04	0,68±0,07**

\* $p<0,05$ , \*\*  $p<0,001$

У пациенток с СПЯ и гипотиреозом отмечалась четкая тенденция к повышению частоты нарушений липидного профиля в сравнении с женщинами 1-й и 2-й групп: более высокие уровни атерогенных фракций холестерина (ЛПНП и ЛПОНП) и триглицеридов и низкое содержание антиатерогенных ЛПВП, а также чаще встречалась выраженная гиперхолестеринемия. Хотя у больных СПЯ и ДЭЗ также отмечалось повышение среднего уровня ХС по сравнению с таковым в группе «СПЯ», однако статистически значимых различий установить не удалось. Сочетание аутоиммунной тиреоидной патологии и СПЯ могло усугубить метаболические изменения по сравнению с нарушениями, присутствующими у пациенток только с яичниковой

гиперандрогенией. Поэтому выявление возможных липидных нарушений представляется важным с точки зрения подбора оптимальных методов лечения.

Средний тощаковый показатель ИРИ 1-й группы статистически значимо не отличался от такового у больных 2-й группы, при этом у больных СПЯ и гипотиреозом средняя величина ИРИ натощак была существенно выше показателей других групп (табл.4). Средний показатель содержания глюкозы натощак в группе «СПЯ» и «СПЯ и ДЭЗ» не различался, а средний базальный уровень глюкозы у больных СПЯ и гипотиреозом был статистически значимо выше, чем у женщин 2-й группы. В ходе ПГТТ средние уровни глюкозы клинически значимо не отличались по группам, хотя в 3-й группе была зарегистрирована гиперэргическая реакция ИРИ в промежуточных точках теста (30, 60 и 90 минут). Показатель НОМА-баллов оказался максимальным в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й ( $5,5\pm 0,9$ ;  $3,1\pm 0,7$  и  $2,9\pm 0,3$ , соответственно).

Таким образом, наличие сопутствующей патологии щитовидной железы ухудшало параметры углеводного обмена больных, а гиперинсулинемия натощак связана не только с ожирением (в большей степени), но и с другими факторами, сопряженными с СПЯ.

Таблица 4 - Гормональный статус обследованных женщин,  $M\pm m$

Показатели	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
ЛГ, мМЕ/л	11,72 ±1,80	12,73±1,10	19,79±1,80*
ФСГ, мМЕ/л	5,21±0,48	5,98±0,50	7,8±0,65
ПРЛ, нг/мл	11,4±1,09	10,15±0,96	20,5±1,78*
Эстрадиол, пг/мл	131±9,50	117±10,40	108±9,78
Прогестерон, нг/мл	0,63±0,07	2,34±0,22	0,91±0,07
Общий тестостерон, нмоль/л	2,09±0,19	2,38±0,21	3,6±0,31*
Кортизол, нмоль/л	618±2,90	681±2,10	698±2,40*
ТТГ, мМЕ/л	1,64±0,47	1,98±0,70	11,39±9,60*
Св.Т4, пмоль/л	16,8±2,70	16,64±2,30	8,6±3,50*
Св.Т3, пмоль/л	3,6±0,50	3,6±0,40	1,3±1,10
АТ-ТПО, МЕ/мл	6,6±0,50	14,95±1,36	125,8±11,20*
ДГЭАС, пг/мл	3,5±1,50	3,8±2,40	5,4±2,30*
ГСПГ, нмоль/л	49,1±4,10	41,4±3,96	24,7±1,39*

\*  $p<0,05$

Средние показатели уровня ЛГ, ПРЛ, общего тестостерона и ДГЭАС были значимо выше в группе «СПЯ и гипотиреоз», а ГСПГ – самый минимальный, что увеличивает выраженность гиперандрогении и, в свою очередь,



усугубляет метаболические нарушения, тогда как в группах «СПЯ» и «СПЯ и ДЭЗ» они статистически значимо не различались. Учитывая аутоиммунный генез гипотиреоидного состояния участниц в 3-й группе уровень АТ-ТПО оказался самым высоким (табл.4).

Увеличение концентрации ТТГ более чем в 1,5 раза у больных 3-й группы в сравнении с пациентками двух других групп, и сопутствующее ему уменьшение св. Т<sub>3</sub> и св. Т<sub>4</sub> сочеталось с высоконормальным уровнем ПРЛ, что отражает стимулирующий характер влияния недостатка гормонов щитовидной железы на его секрецию и соответствует данным других авторов.

Целесообразно выделение 2-х клинических групп пациенток с СПЯ: 1 – с нормальной функцией щитовидной железы, 2 – с нарушенной функцией щитовидной железы (гипотиреоз в исходе хронического АИТ), при которой усугубляется метаболический профиль, и требуется более длительный период лечения.

Результаты УЗИ щитовидной железы представлены в таблицах 5, 6. Наибольший объем органа оказался во 2-й группе (p<0,05). Различные эхографические патологические изменения структуры щитовидной железы зарегистрировали в группе «СПЯ и гипотиреоз».

Таблица 5 - Объем щитовидной железы участниц исследования

Группа	Объем щитовидной железы, см <sup>3</sup>
1 группа «СПЯ», n=51	15,16±1,49
2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	20,96±1,86*
3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52	12,77±1,02

\*p<0,05

Таблица 6 - Эхоструктура щитовидной железы в исследуемых группах

Эхоструктура	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Диффузные изменения, n (%)	20 (39,2)	44 (86,3)*	43 (82,7)*
Узловые изменения, n (%)	0	2 (3,9)	1 (1,9)
Диффузно-узловые изменения, n (%)	0	5 (9,8)	6 (11,5)*
Эхоструктура - Неоднородная мелкозернистая, n (%)	14 (27,5)	50 (98,1)*	46 (88,5)*
- Бугристая, n (%)	0	1 (2,0)	3 (5,8)*
- Однородная, n (%)	5 (9,8)*	1 (2,0)	3 (5,8)
Кисты, n (%)	0	2 (3,9)*	1 (1,9)

\*p<0,05

Хотя в группе «СПЯ» у 60,8% пациенток не было выявлено каких-либо нарушений, в то же время у 20 женщин были диагностированы диффузные изменения с неоднородной мелкозернистой и однородной эхоструктурой. Обнаружение у пациенток с СПЯ вышеуказанных отклонений в тиреоидной эхоструктуре и сопутствующие синдрому гормональные изменения являлись, на наш взгляд, факторами, предрасполагающими к развитию патологии щитовидной железы.

У пациенток с СПЯ и гипотиреозом по данным УЗИ малого таза были зарегистрированы наибольшие объемы яичников и меньшая толщина эндометрия, что свидетельствует о более выраженном нарушении гормонального статуса при сопутствующей дисфункции щитовидной железы по сравнению с больными других групп. По данным УЗИ на 21-24 день менструального цикла овуляция отсутствовала у всех пациенток.

Для оценки прогностического влияния различных параметров на исходы лечения бесплодия (возраст, объем яичников, число антральных фолликулов) мы провели корреляционный анализ, который показал наличие прямой связи возраста ( $r=0,224$ ,  $p=0,02$ ), объема яичников ( $r=0,451$ ,  $p<0,001$ ) и количества антральных фолликулов ( $r=0,522$ ,  $p<0,001$ ) с частотой наступления беременности.

### Результаты лечения

Мониторинг клинических, гормональных и ультразвуковых параметров проводился через 3 месяца, метаболических – через 6 месяцев терапии. Согласно последним международным клиническим рекомендациям 2018 года, а также российским протоколам ведения пациенток 2016 года, метформин может использоваться при отсутствии эффекта от модификации образа жизни и для больных СПЯ и менструальной дисфункцией, которым нельзя назначить гормональные контрацептивы, как терапия 2-й линии; для снижения веса и улучшения метаболических исходов при  $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ; в группах повышенного риска нарушений углеводного обмена и в определенных этнических группах (пациенток, проживающих в Дагестане, можно считать группой повышенного риска по метаболическим нарушениям). Больным с нарушенной толерантностью к глюкозе, избыточной массой тела или ожирением в нашем исследовании был назначен метформин и диетотерапия на 6 месяцев.

Средняя потеря массы тела в группе «СПЯ» ( $11,6 \pm 0,97 \text{ кг}$ ) оказалась существенно больше, чем у женщин группы «СПЯ и гипотиреоз» ( $7,41 \pm 0,71 \text{ кг}$ ),  $p<0,05$ . Снижение массы тела более 5% было сопоставимо во всех группах: у 30 больных в 1-й группе, у 21 пациентки во 2-й группе и у 20 больных 3-й группы ( $p>0,05$ ). Снижение массы тела более 10% от исходной статистически значимо чаще происходило в группе «СПЯ» по сравнению с больными остальных групп: 22 женщины в 1-й группе; 16 человек – во 2-й и 10 человек – в 3-й группе,  $p<0,05$ . Потеря массы тела за 2-й месяц терапии была более значимой у пациенток с СПЯ и ДЭЗ ( $3,5 \pm 0,66 \text{ кг}$ ) по сравнению с женщинами, страдающими гипотиреозом ( $2,5 \pm 0,48 \text{ кг}$ ),  $p<0,05$ . В течение 3-го месяца терапии потеря

массы тела во 2-й и 3-й группах была примерно одинаковой ( $2,7 \pm 0,24$  кг для больных СПЯ и ДЭЗ,  $2,1 \pm 0,2$  кг для больных СПЯ и гипотиреозом,  $p > 0,05$ ) (табл.7).

Таблица 7 - Антропометрические показатели больных СПЯ после терапии метформин+диета,  $M \pm m$

Показатель	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=30	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=30	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=31
Вес, кг	$83,5 \pm 2,61$	$87,2 \pm 2,48$	$93,1 \pm 2,41^*$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$28,3 \pm 0,7^*$	$32,6 \pm 0,5^*$	$35,3 \pm 0,9^*$

\*  $p < 0,05$

Для коррекции дислипидемии участницы получали аторвастатин. Снижение массы тела и гиполипидемическая терапия оказывали положительное влияние на показатели липидного спектра крови, что проявлялось статистически значимым снижением триглицеридов, ХС, ЛПНП, ЛПОНП в сыворотке крови больных всех групп, а также значительным увеличением содержания ЛПВП (табл.8).

Таблица 8 - Основные показатели липидного спектра крови после комплексного лечения,  $M \pm m$

Показатели	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=24	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=26	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=34
ХС, ммоль/л	$4,10 \pm 0,11^*$	$4,40 \pm 0,15^*$	$4,91 \pm 0,15$
Триглицериды, ммоль/л	$1,01 \pm 0,07^*$	$0,91 \pm 0,06^*$	$1,20 \pm 0,10$
ЛПВП, ммоль/л	$1,41 \pm 0,05^*$	$1,31 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,07$
ЛПНП, ммоль/л	$2,40 \pm 0,08^*$	$2,60 \pm 0,19^*$	$3,01 \pm 0,17$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,43 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,48 \pm 0,09$

\* $p < 0,05$

После 6 месяцев приема метформина было установлено статистически значимое снижение уровня глюкозы в ходе ПГТТ у пациенток группы «СПЯ», в то время как у больных СПЯ и гипотиреозом отмечалась лишь тенденция к уменьшению ее значения: к концу терапии нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) была выявлена только у женщин с гипотиреозом (у одной – нарушение гликемии натощак, а у двоих – НТГ), а частота гиперинсулинемии в группе «СПЯ» сократилась в 3 раза, в группе «СПЯ и гипотиреоз» – только в 1,5 раза. НОМА-баллы составили в первой группе  $2,6 \pm 0,3$ , во 2-й –  $2,8 \pm 0,4$ , в 3-й –  $4,2 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) (табл.9).

Таблица 9 – Результаты ПГТТ после лечения метформин+диета, М±m

Показатель	Группа					
	1 группа «СПЯ», n=30		2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=30		3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=31	
	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/м	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/мл	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/мл
0 мин	4,5±0,07	18,5±5,62	4,8±0,10	13,3±2,24	4,9±0,14	19,4±5,36
30 мин	7,2±0,11*	110,0±11,8	7,1±0,15*	56,3±10,43	7,5±0,27	80,9±8,85
60 мин	6,5±0,16*	64,2±7,52	7,1±0,34	68,0±11,02	7,5±0,33	89,3±7,91
90 мин	5,7±0,14*	50,9±10,7	5,9±0,29*	62,6±14,62	7,0±0,42	80,3±7,94
120 мин	5,1±0,16*	45,1±7,66	3,8±0,30	47,6±10,16	6,4±0,3	57,9±5,31

\*p &lt; 0,05

У женщин, не планирующих беременность, терапия была направлена на нормализацию менструального цикла, восстановление овуляции, а также профилактику гиперпластических процессов эндометрия. В группе замужних пациенток окончательной целью лечения было наступление беременности. Комбинированная терапия больных состояла в восстановлении менструального цикла с использованием КОК, снижении гиперандрогении с помощью ципротерона и стимуляции овуляции с помощью кломифена цитрата.

Трехмесячный курс комбинированной терапии (КОК, левотироксин, ципротерон) оказывал существенное влияние на гормональные параметры. Это проявлялось статистически значимым уменьшением среднего уровня ЛГ при неизменных показателях ФСГ и статистически значимым повышением концентрации прогестерона, эстрадиола. Проведенная терапия приводила к статистически значимому снижению содержания общего тестостерона и ДГЭАС в сыворотке крови обследованных больных. В 3-й группе уровень ТТГ статистически значимо снизился, в других группах изменения были незначимы (табл.10).

Таблица 10 - Сравнительная оценка содержания уровня гормонов до и после лечения, М±m

Показатель	Группы					
	1 группа «СПЯ», n=51		2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51		3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52	
	До	После	До	После	До	После
ЛГ*, мМЕ/л	11,72±1,80	5,28±0,46	12,73±1,10	7,32±0,62	19,79±1,80	10,06±1,7
ФСГ, мМЕ/л	5,21±0,48	4,70±0,36	5,98±0,50	6,07±0,56	7,8±0,65	4,85±0,51
ПРЛ, нг/мл	11,4±1,09	8,3±0,64	10,15±0,96	10,0±1,07	20,5±1,78	11,1±1,03
Эстрадиол*, пг/мл	131±9,50	164±13,3	117±10,40	140,81±3,9	108±9,78	126,73±7,2
Прогестерон*, нг/мл	0,63±0,07	3,07±0,25	2,34±0,22	3,23±0,26	0,91±0,07	1,48±0,29
Общий	2,09±0,19	0,96±0,05	2,38±0,21	1,04±0,15	3,6±0,31	1,05±0,013

тестостерон*, нмоль/л						
ТТГ, мМЕ/л	1,64±0,47	1,70±0,46	1,98±0,70	1,51±0,48	11,39±9,60*	2,92±0,19
ДГЭА*, пг/мл	3,5±1,50	2,7±0,8	3,8±2,40	2,1±0,13	5,4±2,30	2,9±0,1

\*p < 0,05

У больных группы «СПЯ» отмечалось значительное уменьшение объема яичников после 3 месяцев терапии КОК (p<0,05), по сравнению с остальными группами, в которых не удалось достичь полной нормализации этих параметров (табл.11).

Таблица 11 - Эхографические показатели размеров яичников после лечения КОК, М±m

Объем яичников	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Правый яичник, мм <sup>3</sup> , М±m	8,9±1,29*	10,9±1,45	14,2±0,99
Левый яичник, мм <sup>3</sup> , М±m	6,0±0,55*	8,7±0,81	9,8±1,1

\* p < 0,05

В группе пациенток с ДЭЗ, которые получали калия йодид в дозе 200 мкг 1 раз в день утром после еды, было зафиксировано статистически значимое уменьшение размеров щитовидной железы (табл.12).

Таблица 12 - Объем щитовидной железы участниц группы «СПЯ и ДЭЗ», n=51, через 6 месяцев терапии калия йодидом (p < 0,05)

Объем щитовидной железы до лечения, см <sup>3</sup>	Объем щитовидной железы после лечения, см <sup>3</sup>
20,96±1,86	13,87±1,23

В случае неэффективности терапевтических методов пациентки с СПЯ направлялись на оперативное вмешательство: лапароскопия, электрокаутеризация яичников и клиновидная резекция яичников, диагностическое выскабливание полости матки под контролем гистероскопии с гистологическим исследованием соскобов эндометрия. Среди участниц нашего исследования, направленных на гистероскопию, железистая или железисто-кистозная гиперплазия эндометрия статистически значимо чаще встречалась у женщин 3-й группы по сравнению с первой, при этом частота была выше у пациенток с ожирением, что свидетельствует о том, что ИР и гиперинсулинемия являются серьезными факторами риска гиперпластических процессов эндометрия.

В результате проведенного лечения среди женщин, которые хотели реализовать свою репродуктивную функцию, максимальная частота маточной

беременности была зарегистрирована в группе «СПЯ» по сравнению с двумя другими группами: у 29 участниц (96,7%) 1-й группы из 30 женщин, у 9 пациенток (27,3%) 2-й группы из 33 женщин и 13 женщин (35,1%) в 3-й группе из 37 участниц ( $p < 0,05$  во всех случаях). В 21,6% случаев была диагностирована угроза прерывания, что соответствует данным об отягощенном акушерском анамнезе у пациенток с СПЯ.

### **Заключение**

Таким образом, полученные в нашей работе данные свидетельствуют о том, что наличие сопутствующих заболеваний щитовидной железы у пациенток с СПЯ ухудшает метаболический профиль, а также снижает эффективность стандартной терапии. Даже эутиреодная патология оказывает негативное влияние на репродуктивную систему больных и возможности консервативной терапии. Аутоиммунные процессы, лежащие в основе патогенеза нарушений функции щитовидной железы, могут играть роль в развитии и прогрессировании СПЯ, как эндокринопатии, ассоциированной с хроническим системным воспалением и нарушенным иммунологическим статусом. Учитывая высокие метаболические риски и неблагоприятный репродуктивный прогноз у больных сочетанной патологией, необходимо использовать междисциплинарный подход в лечении и длительное диспансерное наблюдение.

### **Выводы**

1. Для пациенток с сочетанной патологией синдрома поликистозных яичников и щитовидной железы характерна отягощенная наследственность по эндокринопатиям, неблагоприятный соматический и акушерско-гинекологический анамнез по сравнению с больными без нее. Пациентки с СПЯ и гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита имеют более выраженные проявления клинической и биохимической гиперандрогении.

2. Пациентки с синдромом поликистозных яичников и тиреоидной патологией имеют высокие уровни атерогенных фракций липидов в сочетании с биохимической гиперандрогенией и инсулинорезистентностью на фоне избыточной массы тела и ожирения в сравнении с больными синдромом поликистозных яичников без тиреоидной патологии.

3. У пациенток с синдромом поликистозных яичников и гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита диагностируют более высокие параметры объемов яичников по данным ультразвукового исследования, что для этой категории больных, наряду с возрастом, данными социально-бытового и акушерско-гинекологического анамнеза, клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутное число), а также наличием сопутствующей патологии, может быть прогностически неблагоприятным фактором риска при стимуляции овуляции, неэффективности патогенетической терапии и повышении риска проведения хирургического лечения.

4. Применение комбинированной схемы терапии, направленной на коррекцию гиперинсулинемии и дислипидемии, а также нормализацию гормонального статуса и овариальной функции, позволяет достичь значимых результатов в лечении указанных патологических состояний, однако наличие сопутствующих заболеваний щитовидной железы обуславливает ее недостаточную эффективность и требует пролонгации сроков реабилитационной и предгравидарной подготовки.

### **Практические рекомендации**

1. Пациенткам с синдромом поликистозных яичников и сопутствующими заболеваниями щитовидной железы необходима обязательная оценка липидного, углеводного и гормонального профиля и проведение мер по их коррекции.
2. Пациенткам с синдромом поликистозных яичников репродуктивного возраста с выраженным синдромом хронической ановуляции (высокий процент бесплодия), клинической и биохимической гиперандрогенией и нарушением функции щитовидной железы планирующих беременность необходима персонализированная предгравидарная подготовка, включающая компенсацию основных метаболических и гормональных нарушений, а также профилактику гестационных осложнений.
3. Для повышения эффективности патогенетической терапии синдрома поликистозных яичников требуется активное выявление и лечение тиреоидной патологии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Азизова Е.А. «Клинико-гормональные особенности синдрома поликистозных яичников при патологии щитовидной железы»/А.М.Мкртумян, Е.Н.Андреева // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.(0,410) - 2019.- №12. - С. 46-51. 6/2 с.**
2. «Клинико-гормональные особенности синдрома поликистозных яичников при патологии щитовидной железы»// Сайт «Врачи РФ» май 2019
3. Тезисы «Метаболические нарушения и терапевтические возможности при синдроме поликистозных яичников, ассоциированных с тиреоидной патологией» // 8-ой Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». 2019 г. Москва
4. **Азизова Е.А. «Анализ показателей овариального резерва». Врач. (0,288) - 2017. - №8. - С.73-75.**
5. **Азизова Е.А.«Липидный спектр и гликемический профиль у больных с синдромом поликистозных яичников и патологией щитовидной железы»/ Т.Х.Хашаева // Врач.(0,288) - 2013. - №6. - С. 81-83. 3/1,5 с.**

- 6. Азизова Е.А.«Сравнительный анализ различных показателей овариального резерва»/Т.Х.Хашаева // Уральский медицинский журнал. (0,196)- 2013. - №3 (108). - С.74-77. 4/2с.**

### **Список сокращений и условных обозначений**

АИТ - аутоиммунный тиреоидит  
АТ-ТПО - антитела к тиреопероксидазе  
ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны  
ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат  
ИМТ - индекс массы тела  
ИР - инсулинорезистентность  
ИРИ - иммунореактивный инсулин  
КОК - комбинированные оральные контрацептивы  
ЛГ - лютеинизирующий гормон  
ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности  
ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности  
ЛПОНП - холестерин липопротеинов очень низкой плотности  
ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест  
ПРЛ - пролактин  
СПЯ - синдром поликистозных яичников  
Т – тестостерон  
Св.Т3 – свободный трийодтиронин  
Св.Т4 – свободный тироксин  
ТТГ- тиреотропный гормон  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
ХС - общий холестерин  
НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance- IR