

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Азизова Екатерина Абдулазизовна

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

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Мкртумян Ашот Мусаелович

Научный консультант:

доктор медицинских наук Андреева Елена Николаевна

Москва – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Этиология, патогенез и метаболические особенности СПЯ.....	10
1.2 Диагностика СПЯ.....	15
1.3 Принципы лечения	18
1.4 Взаимосвязь тиреоидной патологии и СПЯ.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Материал исследования.....	28
2.2. Дизайн исследования.....	29
2.3. Методы исследования.....	30
2.4. Статистические методы анализа данных.....	34
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	35
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ.....	48
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	65
Выводы.....	78
Практические рекомендации.....	79
Список сокращений и условных обозначений.....	80
Список литературы.....	81

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее распространенная эндокринопатия среди женщин репродуктивного возраста, требующая обязательного внимания, так как имеет целый ряд последствий, которые являются социально значимыми. Это состояние 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 патологии были предложены несколько систем диагностических критериев. Общепринятыми являются критерии «Роттердама», включающие редкую овуляцию или полное ее отсутствие, клинические признаки гиперандрогении или лабораторное ее подтверждение, ультразвуковая картина поликистозных яичников [1; 17]. Диагноз можно установить уже при наличии двух критериев из 3-х, если исключена другая возможная эндокринопатия.

СПЯ относится к полиэтиологичным нозологиям, однако несомненна роль инсулинорезистентности (ИР) и сопутствующей ей гиперинсулинемии, которые, в свою очередь, будут отрицательно влиять на продукцию белка, связывающего половые стероиды (ГСПГ) при одновременной стимуляции яичникового и надпочечникового стероидогенеза. Все больше обсуждают участие эпигенетических, т.е. внегеномных, факторов (без непосредственного влияния на генетический материал клетки) в инициации и прогрессировании данного заболевания [31; 44].

Часто встречающиеся у больных СПЯ метаболические нарушения, такие как избыточная масса тела или ожирение, перераспределение жировой клетчатки по мужскому типу, расцениваются пациентками как косметическая проблема, что заставляет их обращаться к врачу, однако давно доказано негативное влияние этих состояний на сердечно-сосудистые риски. Наряду с вышеперечисленными изменениями повсеместно встречается дислипидемия (даже у молодых женщин), артериальная гипертензия, сахарный диабет, как исход прогрессирующей ИР, которые регистрируют при СПЯ как компоненты метаболического синдрома [2; 19; 39; 51; 79; 88].

Репродуктивные нарушения при СПЯ помимо гиперандрогении включают гиперсекрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), овуляторную дисфункцию, аберрантное созревание фолликулов и снижение фертильности. Если все же удастся получить беременность у пациенток с СПЯ, имеется повышенный риск акушерских осложнений: гестационный сахарный диабет и гипертензия, преждевременные роды [59; 91]. Кроме того, отдаленные последствия для здоровья

потомства женщин с СПЯ находятся в области повышенного интереса исследователей, поскольку имеющиеся данные указывают на связь материнского заболевания и предрасположенности к неблагоприятным исходам у потомков [35].

По данным литературы последних лет многие исследователи обращают внимание на связь СПЯ и заболеваний щитовидной железы. Распространенность аутоиммунной тиреоидной патологии у женщин составляет 4% и повышается до 15% в случае наличия высоких титров антител к ткани щитовидной железы [64]. Различные нарушения менструального цикла и бесплодие часто сочетаются с аутоиммунными заболеваниями, маркерами которых выступают антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину [76]. В исследованиях было продемонстрировано, что тиреоидные антитела значимо выше у пациенток с бесплодием, одной из причин которого может быть СПЯ, ассоциированный с повышенным риском аутоиммунных тиреоидных процессов. Было установлено пятикратное увеличение частоты аутоиммунного тиреоидита и субклинического гипотиреоза при данном синдроме [23].

Учитывая недостаточно изученную взаимосвязь СПЯ и тиреоидной патологии, частоту встречаемости синдрома и его роль в развитии репродуктивных и метаболических нарушений у женщин, возникает необходимость оценить клинико-лабораторные и инструментальные особенности пациенток, имеющих сопутствующие нарушения функции щитовидной железы.

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 гиподисфункция 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 клиничко-анамнестического 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.

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 выше.

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, дислиппротеинемии, улучшения состояния углеводного обмена и реализации репродуктивной функции женщин, планирующих беременность.

Методология 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 подбирались этио-патогенетическая персонифицированная 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.

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 28.05.2019 года на заседании кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. Евдокимова Минздрава РФ (протокол № 8/19). 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. Основные результаты диссертации были доложены на VIII национальном конгрессе эндокринологов 22-25 мая 2019 г., Москва, 27th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) 21-23 ноября 2019, Париж, Франция.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование рассматривает вопросы влияния тиреоидной патологии на течение синдрома поликистозных яичников, клинических проявлений и персонализации 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».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 94 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.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиология, патогенез и метаболические особенности СПЯ

В 1935 году Stein и Leventhal впервые описали сочетание гирсутизма, аменореи, хронической ановуляции, бесплодия, ожирения и увеличенных кистозных яичников, однако СПЯ до сих пор остается одной из самых противоречивых эндокринопатий [110]. Последующее изучение патогенеза, включающее морфологические, биохимические и генетические исследования, выявило большую клиническую разнородность больных, что поставило под сомнение существование одной формы заболевания. Отсутствие ясного понимания этиологии и патогенеза, а также многообразие клинических вариантов требует индивидуального подхода в рамках персонализированной медицины.

СПЯ представляет собой сложный комплекс репродуктивных, метаболических и психологических нарушений. Высока частота обращения молодых женщин на прием к гинекологу, дерматологу и другим специалистам в связи с овуляторной дисфункцией, проявлениями андрогензависимой дермопатии, невозможностью снизить вес [3; 17]. Самым тяжело протекающим подтипом СПЯ считают классический фенотип, так как в этом случае мы видим все 3 «роттердамских критерия». Неандрогенный фенотип подразумевает наличие поликистозных яичников по данным УЗИ и ановуляцию; гиперандрогению и ановуляцию объединяют в ановуляторный фенотип, сочетание гиперандрогении и ультразвуковой картины поликистозных яичников – в овуляторный [39].

Наиболее опасными осложнениями синдрома являются атипические изменения в эндометрии, сахарный диабет и другие углеводные расстройства, а также кардиоваскулярные заболевания и психоэмоциональные нарушения, серьезно снижающие качество жизни пациенток. Примерно 50% больных страдают избыточным весом или ожирением, наряду с такими патологическими изменениями, как гипергликемия, высокий индекс инсулинорезистентности

(НОМА-IR), повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [122]. Пациентки с классическим фенотипом находятся в особой группе риска, так как указанные отклонения максимально выражены. Неандрогенный фенотип принято считать самым благоприятным в отношении метаболических нарушений [78].

Этиология СПЯ до сих пор точно не установлена, существует несколько теорий происхождения. Эволюционная теория, основанная на преимуществах выживаемости, актуальна для метаболических нарушений, таких как ожирение и сахарный диабет, но может быть применима и для СПЯ. Согласно этой теории, в древние времена люди подвергались воздействию чрезвычайно стрессовых условий окружающей среды, характеризующихся почти непрерывной физической активностью, диетой, богатой сложными углеводами и белками, ограниченной по жирам, длительными периодами голода, частыми травмами и инфекциями. В таких условиях комбинация генотипов и фенотипов, сопровождающихся ИР, могла иметь преимущества для выживания, что облегчало их выбор во время эволюции. Однако в прошлом веке доступ к продовольствию во многих странах стал неограниченным, число случаев травматизма и эпидемий уменьшилось, а продолжительность жизни значительно увеличилась; поэтому защитные механизмы этих генотипов и фенотипов более не являются полезными, что приводит к резкому увеличению распространенности ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. ИР могла сыграть важную роль в этой теории. Более того, косегрегация, т.е. совместное наследование двух признаков, инсулинорезистентных генотипов и фенотипов и СПЯ, может объяснить частую взаимосвязь этих состояний; в эволюционном аспекте наличие синдрома должно было обеспечить преимущества в процессе выживания для подкрепления этой теории. Указанные особенности можно предположить у пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников, при которой развивается надпочечниковая гиперандрогения, что, в свою очередь, можно экстраполировать на больных СПЯ, как модель яичниковой патологии синтеза андрогенов [44; 123].

Наследственная предрасположенность к СПЯ и связанным с ним признакам, которые предполагают генетическую основу этих расстройств, можно проследить на протяжении поколений. Однако, несмотря на огромное количество исследований в области генома, поиск генов, ответственных за эту ассоциацию, оказался в основном безрезультатным: были выявлены только нескольких генетических вариантов и мутаций в разных популяциях больных, на долю которых приходится около 10% наследуемости. Учитывая многофакторный патогенез СПЯ, генетические факторы у женщин могут реализоваться при определенных условиях окружающей среды. Особенности образа жизни в семье, пищевые привычки и профиль физических нагрузок могут серьезно отличаться в зависимости от страны проживания и расы, что определяет симптоматическую неоднородность заболевания. Гены, ответственные за развитие синдрома, могут различаться в зависимости от изучаемой популяции. Эти различия могут частично объяснить неоднократные трудности в воспроизведении ассоциации СПЯ с геномными вариантами и локусами в популяциях различного происхождения [15; 30; 39].

Семейная предрасположенность к СПЯ может быть связана с некоторыми факторами окружающей среды, которые присутствуют только в семьях, где есть больные, тем самым иницируя эпигенетические механизмы, то есть стабильно наследуемые фенотипы, возникающие в результате изменений в хромосоме без фактических изменений в последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эпигенетические механизмы могут активироваться внутриутробно и в период детства под влиянием химических веществ окружающей среды и некоторых лекарств, в процессе старения и при изменении пищевого поведения, что будет способствовать формированию СПЯ [39].

Хотя влияние задержки внутриутробного развития на последующее формирование синдрома является спорным, так как поликистозные яичники наблюдаются в том числе у женщин, родившихся с весом выше среднего, от матерей с избытком андрогенов и ожирением, существует множество экспериментальных доказательств того, что раннее пренатальное воздействие избытка андрогена приводит к характерному фенотипу у потомства. Он

характеризуется гиперсекрецией ЛГ в результате снижения чувствительности гипоталамуса к стероидам, действующим по принципу отрицательной обратной связи, и относительной ИР вследствие развития абдоминального ожирения. Следовательно, гиперандрогения может отрицательно влиять на женщин, начиная с внутриутробного периода и раннего детства до взрослого возраста и заканчивая менопаузальным периодом. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что «избыток андрогенов и ИР сохраняются у женщин с СПЯ и после наступления менопаузы, но клинические проявления могут ослабляться после снижения функции яичников» [45; 75].

Воздействие экологических токсинов – эндокринных дизрапторов, которые имитируют действия эндогенных гормонов, и конечные продукты гликирования, могут программировать репродуктивную функцию и метаболизм, приводя к СПЯ и сопутствующим нарушениям, особенно в том случае, если воздействие длительное и происходит внутриутробно, в период младенчества или детства [10]. Схожий эффект может иметь воздействие определенных фармацевтических препаратов во время критических периодов развития, например, вальпроата, применение которого часто ассоциируется с СПЯ-подобным фенотипом у женщин в пременопаузе и индуцирует аналогичные геномные и молекулярные изменения в культурах тека-клеток. Важно отметить, что блокирование эпигенетических воздействий и поддержание здорового образа жизни у женщин с СПЯ может снизить ИР и устранить ее последствия, что благоприятно отразится на потомстве, улучшит метаболическую среду во время беременности и в некоторой степени позволит предотвратить негенетическое наследование СПЯ и сопутствующих метаболических нарушений [104; 125].

ИР и компенсаторная гиперинсулинемия способствуют избыточному синтезу андрогенов, так как инсулин обладает гонадотропин-подобным действием на яичник, «облегчает» секрецию андрогенов в надпочечниках и модулирует пульсацию ЛГ, что приводит к формированию СПЯ. Выделяют эндогенное повышение инсулина: при ожирении, гестационном сахарном диабете, сахарном диабете 2 типа, на фоне синдрома HAIR-AN, при патологиях, вызванных

мутациями в гене, который кодирует рецептор инсулина или при аутоантителах к рецептору инсулина, инсулиномах, а также экзогенное: при сахарном диабете 1 типа [41; 73; 81; 83]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что ИР и гиперинсулинемия являются основными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе патогенеза СПЯ. Однако тот факт, что заболевание не проявляется у всех женщин с ИР и гиперинсулинемией, и то, что ИР не повсеместна у больных, противоречит этой теории. Для запуска избыточного синтеза андрогенов может требоваться инсулин или другие факторы [78]. При этом гиперандрогения не только является основной причиной олиго-ановуляции и косметических проявлений синдрома, но и способствует усилению ИР и метаболических нарушений [38]. Геномные и протеомные профили висцеральной жировой ткани у женщин с СПЯ значительно отличаются от показателей здоровых женщин и схожи с параметрами мужчин, указывая на то, что избыток андрогенов приводит к нарушению функции жировой ткани [74].

Escobar-Morreale H.F. (2018 г.) предположил, что при СПЯ развивается порочный круг: гиперандрогения способствует висцеральному ожирению, индуцируя ИР и компенсаторную гиперинсулинемию, что облегчает секрецию андрогенов яичниками и надпочечниками. Согласно этой теории, женщины с более выраженной дисфункцией яичников, как с точки зрения избытка андрогенов, так и овуляторной и менструальной дисфункции, предположительно, будут иметь более выраженную ИР, и это находит подтверждение в других работах [39].

В некоторых случаях одна только гиперандрогения может быть ответственна за формирование СПЯ без участия каких-либо других факторов (например, у женщин с нормальным весом без признаков висцерального ожирения или сниженной чувствительности тканей к инсулину). В других случаях абдоминальное ожирение, ИР и/или гиперинсулинемия вызывают очень мягкое изменение стероидогенеза у больных. Для пациентов с вторичными формами синдрома (например, при ожирении) после устранения метаболических нарушений клиническая симптоматика может полностью купироваться [89]. Самый тяжелый фенотип развивается у пациенток с выраженным ожирением и/или избытком

мужских половых гормонов. Однако не у всех женщин с ожирением и ИР развивается СПЯ; поэтому предпосылкой для развития заболевания будет повышенная секреция андрогенов [42]. Генетическая предрасположенность также может запускать аномальный синтез стероидов, что объясняет семейную форму синдрома [116].

Исследования последних лет говорят о высокой распространенности патологии обмена витамина D у пациенток с СПЯ, в группе риска находятся женщины с индексом массы тела более 25 кг/м². Было высказано предположение, что этот гормон может способствовать развитию метаболических нарушений: ИР и нарушенной толерантности к глюкозе [115]. Исследования подтверждают связь витамина D и массы тела, ИР, бесплодия и гирсутизма при СПЯ [66]. Об участии витамина D в патогенезе СПЯ свидетельствуют корреляционные взаимосвязи между уровнем 25(OH)D, тестостероном, ГСПГ и соотношением ЛГ/ФСГ [120]. Дефицит этого гормона может также влиять на фертильность пациенток: известно, что ЛГ стимулирует экспрессию антимюллерового гормона (АМГ) зернистыми клетками, но рецепторы АМГ были также обнаружены в центральной нервной системе, что позволяет предположить экстраовариальные эффекты АМГ [118]. Установлена регуляторная функция витамина D по отношению к синтезу АМГ в различных клетках (например, гранулезных) [124].

1.2 Диагностика СПЯ

Оценка клинических проявлений гиперандрогении. Первые проявления избытка андрогенов чаще начинаются в пубертате и медленно прогрессируют в подростковом возрасте. Это может иметь серьезные последствия для психосоциальной сферы пациенток. Жалобы на избыточный рост волос и/или алопецию должны обязательно учитываться независимо от клинической тяжести. Для оценки гирсутизма, как самого надежного маркера избытка андрогенов, используют стандартизованную визуальную шкалу Ферримана-Голлвея. Акне (в отсутствие биохимической гиперандрогении), не связанное с менструальной

дисфункцией, не имеет репродуктивных последствий в общей популяции, а алопеция довольно редко встречается у женщин с функциональными причинами повышенного синтеза мужских половых гормонов, таких как СПЯ, и обусловлена рядом причин, не связанных с гиперандрогенией [105; 113]. Если клинические признаки повышенного уровня андрогенов отсутствуют или слабо выражены, рекомендуется лабораторная оценка профиля андрогенов.

Для оценки *биохимической гиперандрогении* рекомендуется использовать расчетный уровень свободного тестостерона, свободный индекс андрогенов или расчетный биодоступный тестостерон. Наиболее информативным методом определения общего или свободного тестостерона является жидкостная хроматография-масс-спектрометрия. Показатели андростендиона и дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭАС) имеют меньшее диагностическое значение при СПЯ. Прямое определение свободного тестостерона иммуноферментным анализом не обладает достаточной чувствительностью и точностью. Индекс свободных андрогенов, который рассчитывается как соотношение между общим уровнем тестостерона и ГСПГ, возможно самый чувствительный способ измерения гиперандрогении при СПЯ в такой ситуации [17]. Если пациентка принимает гормональные контрацептивы, исследование андрогенного профиля не будет информативным вследствие повышенного уровня ГСПГ и изменения гонадотропин-зависимой продукции андрогенов, поэтому рекомендуется отмена препарата не менее чем на три месяца. В случае выраженного повышения гормонов необходимо исключить опухолевый генез гиперандрогении, особенно при быстром прогрессировании клинической картины [113].

Овуляторная дисфункция манифестирует достаточно рано после наступления менархе в форме олигоменореи или аменореи, при этом в перименопаузе ритм менструаций может восстанавливаться самостоятельно. При длительной аменорее необходимо исключить беременность. Реже олиго-ановуляция приводит к полименорее. В некоторых случаях проводится дифференциальная диагностика неандрогенного фенотипа СПЯ и функциональной гипоталамической аменореи,

особенно у пациенток с низким весом или у тех, кто активно занимается спортом [113].

Поликистозная морфология яичников. Ультразвуковая оценка морфологии яичников должна проводиться с использованием строгих критериев, поскольку мультифолликулярные яичники могут присутствовать у здоровых женщин, особенно в подростковом возрасте. В настоящее время для диагностики поликистозных яичников требуется наличие объема яичника ≥ 10 мл (критерий используется при частоте датчика < 8 мГц) и/или 25 фолликулов в яичнике (частота датчика ≥ 8 мГц) [32]. Роль АМГ в качестве маркера поликистозных яичников по-прежнему остается предметом дискуссий из-за отсутствия референсных значений [113].

Исключение других заболеваний, имеющих сходную симптоматику с СПЯ. В качестве дифференциальной диагностики у всех пациенток необходимо исключать андроген-продуцирующие опухоли надпочечников и яичников при быстром развитии клинических проявлений гиперандрогении, вирилизации или дефеминизации. УЗИ надпочечников и яичников позволяет уточнить локализацию образований, но в некоторых случаях может потребоваться селективный венозный забор или диагностическая лапароскопия. Гиперкортицизм имеет характерную клиническую симптоматику, что позволяет исключить эту патологию на первичном этапе. Определение 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови используют для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, пролактин – для гиперпролактинемии, ТТГ – при подозрении на тиреоидную патологию и ФСГ – для преждевременной недостаточности яичников [24; 113].

Оценка кардиометаболического риска. Учитывая высокую распространенность абдоминального ожирения и ИР у пациенток с СПЯ, необходимо проводить оценку кардиометаболических рисков на первичном приеме: рассчитать индекс массы тела (ИМТ), измерить окружность талии и артериальное давление (в дальнейшем давление должно измеряться при каждом визите). Acanthosis nigricans – потемнение и утолщение кожи в складках, подмышечных впадинах, в области паха и шеи, является признаком ИР, но редко

встречается у пациенток без ожирения [122]. Всем больным СПЯ с избыточным весом и ожирением, независимо от возраста, необходимо исследовать липидный профиль для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний [113].

Диагностика нарушений углеводного обмена. Количественная оценка ИР возможна только с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпя, технически сложного теста, который не используется в обычной клинической практике. Альтернативой является измерение глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина HbA1c, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Повторная оценка должна проводиться каждые один-три года, в зависимости от наличия других факторов риска сахарного диабета, к которым относят: ИМТ ≥ 25 кг/м²; повышение глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе или гестационный сахарный диабет в анамнезе; семейный анамнез по сахарному диабету 2 типа или гипертонии. ПГТТ следует проводить всем больным СПЯ при планировании беременности или при обращении по поводу бесплодия, учитывая высокий риск гипергликемии и связанных сопутствующих состояний при беременности. Рекомендуется выполнение ПГТТ всем женщинам с СПЯ на 24-28 неделе беременности [113].

Психоэмоциональные нарушения, особенно депрессия и сексуальная дисфункция, широко распространены у женщин с СПЯ. Ожирение, бесплодие, гирсутизм, иногда – использование гормональных препаратов, могут самостоятельно усугублять депрессивные и тревожные симптомы и другие аспекты эмоционального благополучия. Поэтому необходимо проводить скрининг для выявления этих состояний и при подтверждении направить к психологу/психотерапевту [8; 61; 113].

1.3 Принципы лечения

Целью лечения больных СПЯ является коррекция гиперандрогении, олиговуляции и ИР с обязательной профилактикой или лечением ожирения. Учитывая хроническое течение заболевания наблюдение пациенток должно быть

долгосрочным и максимально быстро адаптироваться к обстоятельствам, личным потребностям и ожиданиям пациенток. Важно отметить, что универсального лечения СПЯ не существует, его следует подбирать индивидуально в зависимости от фенотипа и репродуктивных планов женщины. Патогенетической лекарственной терапией синдрома является использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК), гестагенов, метформина, кломифена цитрата. Необходимо применять комплексный подход к ведению пациенток с включением медикаментозной терапии, модификации образа жизни, косметического лечения и психологического консультирования [5; 6; 7; 113].

Коррекция гиперандрогении. Кожные проявления избытка андрогенов у женщин с СПЯ часто требуют сочетания косметических методов и КОК в зависимости от тяжести и психологических последствий. Лекарственные препараты на основе ретиноидов и антибиотиков для лечения акне и миноксидил для лечения алопеции могут использоваться только у женщин, не планирующих беременность. Препаратами выбора при лечении гирсутизма являются КОК с антиандрогенными прогестагенами, антиандрогены (ципротерона ацетат, спиронолактон, флутамид и ингибиторы 5 α -редуктазы), а для акне – ретиноиды. Улучшение состояния кожи и волос оказывает положительное влияние на качество жизни пациенток [12; 70; 130].

Коррекция ИР и ожирения. Всем пациенткам с СПЯ следует рекомендовать соблюдение принципов здорового образа жизни, включающих рациональное сбалансированное питание и регулярную физическую активность. У больных с избыточной массой тела или ожирением достижимые цели, такие как потеря от 5 до 10% от исходной массы тела в течение шести месяцев, дают значительные клинические улучшения кардиометаболического профиля, проявлений гиперандрогении и репродуктивной функции [9; 113]. Лекарственная терапия ожирения у женщин с СПЯ возможна согласно инструкции препаратов с зарегистрированными показаниями [113]. Альтернативной методикой у пациенток с критической степенью ожирения является бариатрическая хирургия: мета-анализ 2017 года показал, что хирургически индуцированная потеря веса у женщин с

морбидным ожирением и СПЯ привела к значительному снижению уровня общего и свободного тестостерона в сыворотке крови, купированию гирсутизма и менструальной дисфункции у 96% пациенток [42].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2016 года сенситайзер к инсулину метформин рекомендовано использовать у женщин с СПЯ при нарушениях углеводного обмена и неэффективности модификации образа жизни и для пациенток с СПЯ и нарушениями менструального цикла, которым нельзя назначить гормональные контрацептивы, как терапию 2-й линии [1]. В Международных клинических рекомендациях по ведению больных с СПЯ 2018 года метформин рекомендован для снижения веса и улучшения метаболических исходов при ИМТ ≥ 25 кг/м², в группах повышенного риска нарушений углеводного обмена и в определенных этнических группах. Комбинация метформина и КОК названа «золотым стандартом» лечения женщин с СПЯ [113].

Доказательства эффективности тиазолидиндионов или инозитола ограничены и требуют уточнения. Коррекция артериальной гипертензии или дислипидемии проводится по стандартным схемам, однако учитывая молодой возраст женщин с СПЯ терапию рекомендуется проводить только при подтверждении данных нарушений. Так как многие препараты обладают тератогенным эффектом необходимо обеспечить пациентку надежной контрацепцией [12; 21; 113].

Терапия олиго-ановуляции. Клинические последствия олиго-ановуляции у женщин СПЯ включают менструальную дисфункцию и снижение фертильности. При тяжелых нарушениях ритма менструаций повышается риск гиперплазии и рака эндометрия, а также бесплодия. У женщин с частотой менструального кровотечения менее четырех раз в год, которые не планируют беременность, для предотвращения гиперплазии эндометрия могут использоваться КОК, циклическое или непрерывное введение гестагенов. Для лечения гиперандрогении и/или нерегулярных менструаций следует рекомендовать КОК у взрослых женщин и подростков с четким диагнозом СПЯ. Препарат, содержащий 35 мкг этинилэстрадиола и ципротерона ацетат не следует рассматривать в качестве терапии первой линии из-за выраженных побочных эффектов, в том числе

повышения тромбоземболических рисков. Назначение КОК проводится согласно критериям приемлемости контрацепции ВОЗ. В тех случаях, когда КОК противопоказаны или отмечается плохая переносимость, можно рассматривать антиандрогены для лечения гирсутизма и андрогенной алопеции при наличии других эффективных форм контрацепции [113].

Если пациентка с СПЯ планирует беременность, необходимо исключить мужской фактор бесплодия на первом этапе. При подтверждении этой патологии следует направить женщину на консультацию к репродуктологу. Если подозревается только женский фактор бесплодия и присутствует умеренная менструальная дисфункция, необходимо тщательно оценить овуляцию перед началом приема препаратов для улучшения фертильности, так как высока вероятность спонтанного зачатия при регулярной половой жизни. Когда овуляция отсутствует, рекомендуется ее индукция с помощью кломифенцитрата как препарата первой линии. Метформин можно использовать в качестве альтернативного метода у женщин с СПЯ, ановуляторным бесплодием и другими факторами инфертильности для стимуляции овуляции, однако его эффективность может быть ниже стандартной терапии. Сочетание кломифенцитрата и метформина может быть использовано у пациенток с кломифен-резистентностью. Сенситайзер инсулина снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников при применении стимуляции с гонадотропинами, которые наряду с лапароскопическим дреллингом являются терапией второй линии при бесплодии [16; 18].

1.5 Взаимосвязь тиреоидной патологии и СПЯ

В последние годы ученые обратили внимание на возможную связь СПЯ и аутоиммунных заболеваний: у пациенток было обнаружено повышение антител к гистонам и двухцепочечной ДНК – маркерам аутоиммунных процессов [55]. Gleicher и соавт. предположили, что функциональные аутоантитела могут

способствовать развитию СПЯ за счет гиперфункции фолликулярного рекрутинга в яичниках, аналогичной гипертиреозу при болезни Грейвса [50]. Однако концепция аутоиммунной этиологии не подтверждается другими исследованиями, описывающими сходную распространенность антиовариальных антител у женщин с СПЯ и в контроле. Это может говорить о системной иммунной активации неорганическими специфическими аутоантителами, что объясняет связь между синдромом и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, которые являются наиболее распространенной формой аутоиммунной патологии [106; 108]

Оценка функции щитовидной железы является одним из основных исследований при постановке диагноза СПЯ у женщин с менструальной дисфункцией и сопутствующей тиреоидной патологией [23]. Многие авторы обнаружили, что аутоиммунный тиреоидит, субклинический и манифестный гипотиреоз в 5 раз чаще встречаются при СПЯ, а наличие антител к щитовидной железе ассоциировано с бесплодием [56; 85]. Гипер- или гипофункция щитовидной железы может оказывать прямое влияние на яичники либо опосредованное через активацию аутоиммунных процессов. Кроме того, недавний метаанализ продемонстрировал, что наличие субклинического гипотиреоза у больных СПЯ приводит к метаболическим нарушениям: повышению уровня ЛПНП, триглицеридов и ИР, оцененной с помощью модели НОМА-IR [92; 101].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), или тиреоидит Хашимото, является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, которое встречается у 5-20% женщин репродуктивного возраста, и связано с хроническим воспалением ткани щитовидной железы, что впоследствии может привести к гипотиреозу. У большинства пациентов выявляют АТ-ТПО и/или антитела к тиреоглобулину, а также типичную ультразвуковую картину. Кроме того, АИТ часто остается недиагностированным, т.к. он может присутствовать без дисфункции щитовидной железы в течение многих лет [37].

Хотя нет очевидной ассоциации между основными причинами гипотиреоза и СПЯ, эти заболевания имеют много общих черт, таких как хроническая ановуляция, снижение ГСПГ, повышение тестостерона, ЛГ и холестерина [80].

Взаимосвязь щитовидной железы и яичников была обнаружена *in vitro*: тиреоглобулин и рецептор к ТТГ с помощью иммуногистохимии были найдены в лютеиновых клетках коров. Человеческий хорионический гонадотропин обладает ТТГ-подобным эффектом, и активность щитовидной железы влияет на функциональность репродуктивной оси, а уровень ТТГ повышается при синдроме гиперстимуляции яичников и СПЯ [37].

Гиперандрогения при СПЯ ассоциирована со снижением количества элементов иммунной системы, повышением активности Т-супрессорных клеток, Т1-хелперов и активацией CD8 [98]. Прогестерон тоже обладает регуляторной функцией на иммунную систему: он ингибирует пролиферацию макрофагов, синтез интерлейкина-6 и продукцию периферических антител [93]. Данные *in vivo* и *in vitro* показывают, что данный гормон обладает некоторой способностью подавлять пролиферацию CD4+ Т-клеток и ответ Т1-хэлперов [57]. Для женщин с СПЯ характерны ановуляторные циклы с низким уровнем прогестерона и недостаточностью лютеиновой фазы, а также более высокое соотношение эстроген/прогестерон, что может повысить восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям. Это состояние может быть вызвано стимулирующим действием эстрогенов на иммунную систему. И хотя результаты исследований показывают, что андрогены потенциально обеспечивают защиту от аутоиммунных процессов, влияние мужских половых гормонов, вероятно, недостаточно для предотвращения аутоиммунной агрессии у больных СПЯ [47]. Некоторые данные свидетельствуют о возможной связи высокого уровня эстрогенов со многими видами аутоиммунных заболеваний, а дисбаланс женских половых гормонов и прогестерона может способствовать увеличению частоты АИТ. При этом у больных СПЯ была обнаружена системная воспалительная реакция с высоким уровнем циркулирующего С-реактивного белка. У здоровых женщин прогестерон после овуляции может блокировать влияние эстрогенов на иммунную систему, но отсутствие такого ингибирования у больных приведет к чрезмерной стимуляции иммунной системы [40].

Возможные патофизиологические механизмы формирования кист в яичниках у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом аналогичны процессу, идущему при СПЯ. В одной из работ первоначальный размер яичников у пациентов с гипотиреозом (с или без поликистозной структуры) был значительно больше по сравнению с контролем. Некоторыми исследователями была отмечена взаимосвязь поликистозных яичников и гипофункции щитовидной железы, при этом стоит отметить, что патологическая ультразвуковая картина улучшалась после проведения заместительной гормональной терапии левотироксином, а это говорит в пользу роль первичного гипотиреоза как пускового фактора в инициации яичниковой гиперандрогении [80]. Также на фоне терапии левотироксином наблюдается снижение уровня пролактина в крови, что подтверждает связь тяжелого гипотиреоза и увеличения яичников и гипофиза, и в таких ситуациях оправдана консервативная тактика с компенсацией гипофункции щитовидной железы [62].

Вероятным подтверждением связи тиреоидной патологии и СПЯ является увеличение ИМТ и ИР в обоих случаях. Lim S. и соавт. обнаружили прямую взаимосвязь между ТТГ и ИМТ (при ожирении уровень ТТГ может быть повышенным), при этом точный механизм связи не установлен [72]. По данным литературы существует связь между тиреоидной функцией и чувствительностью тканей к инсулину, изменениями липидного профиля и метаболических параметров. В исследовании Dittrich R. и соавт. женщины с ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л имели значительно более высокий ИМТ, концентрацию инсулина натощак, индекс НОМА-IR, уровень общего тестостерона, свободные индексы андрогенов и низкую концентрацию ГСПГ по сравнению с женщинами с уровнем ТТГ $< 2,5$ мМЕ/л, что позволило обозначить эту цифру, как порог для прогнозирования ИР у пациентов с СПЯ [34].

Метаболические изменения, наблюдаемые при АИТ и СПЯ достаточно гетерогенны, но часто связаны между собой. Интересно, что они более выражены при болезни Хашимото у пациентов с манифестным или субклиническим гипотиреозом, по сравнению с пациентами с эутиреозом на фоне заместительной

терапии левотироксином, что обуславливает их связь, в первую очередь, с дисфункцией щитовидной железы, а также улучшение показателей на фоне нормализации уровня гормонов [28]. Было продемонстрировано, что уровень холестерина, триглицеридов, ЛПНП повышается при концентрации ТТГ в референсном диапазоне. Кроме того, было проведено исследование, согласно которому ИМТ положительно коррелирует с концентрацией ТТГ и отрицательно с уровнем свободного Т4. Авторы обнаружили, что влияние функции щитовидной железы на ИМТ аналогично воздействию курения и физической активности [65].

Метаболические нарушения при АИТ зависят от степени выраженности отклонений тиреоидной функции, точно также, как выраженность ИР и наличие сердечно-сосудистых рисков зависит от фенотипа СПЯ. Наличие регулярных менструальных циклов обеспечивает значительно лучший метаболический профиль пациенток, по сравнению с женщинами с олиго- и аменореей [109]. Концентрация ТТГ у пациентов с СПЯ коррелирует с ИМТ, окружностью талии, диастолическим артериальным давлением, уровнем холестерина ЛПНП и уровнем триглицеридов [14].

Терапия метформином приводит к значительному снижению ТТГ у пациентов с СПЯ, ожирением и гипотиреозом без существенных изменений в уровне свободного Т3 и Т4, что можно связать с центральным механизмом действия препарата, при этом у больных с эутиреозом такой эффект не наблюдается [103; 111]. По данным Ott J. и соавт. у пациенток с СПЯ и высоким титром АТ-ТПО была выявлена низкая эффективность комбинированной терапии метформином и кломифенцитратом [87].

В эксперименте (у обезьян) было продемонстрировано наличие рецепторов ТТГ и тиреоидных гормонов в матке и доказано влияние длительной терапии эстрогенами и эстроген-гестагенными препаратами на их экспрессию. Экспрессия рецепторов ТТГ обнаружена и в эндометрии человека, а максимальная экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов в слизистой оболочке матки была обнаружена перед овуляцией. Гормоны щитовидной железы регулируют в эндометрии синтез белковой мРНК, в том числе ингибирующий фактор лейкемии LIF, который

участвует в процессе имплантации, и транспортер глюкозы GLUT1. В фолликулярной жидкости обнаружен свободный Т3. ТТГ и его рецепторы были найдены в фолликулах яичников, клетках гранулезы, яичниковом эпителии и ворсинах синцитиотрофобласта. Кроме того, в плаценте присутствуют мембранные транспортеры для Т3 и Т4, ферментов дейодиназы 2 и 3 типа, которые регулируют активность гормонов щитовидной железы в плаценте, и транстиретин. Исследования *in vitro* на ооцитах крупного рогатого скота и эмбрионах свидетельствуют о том, что тиреоидные гормоны играют роль в процессе имплантации: фолликулы и эмбрионы, культивируемые в среде, обогащенной этими гормонами, показали лучшие результаты в образовании бластоцисты, способности имплантации, снижении скорости апоптоза и жизнеспособности после криоконсервации [29; 65].

Достаточно высокая частота различных гестацонных осложнений и осложнений в послеродовом периоде, а также самопроизвольного прерывания беременности и бесплодия регистрируется при аутоиммунном поражении щитовидной железы, сопровождающемся отклонениями в показателях тиреоидных гормонов [64; 76]. Уровень фертильности женщин, которым проводилось лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, с АИТ и без него был сопоставим; однако частота выкидышей была значительно выше среди женщин с АИТ (53% и 23%, соответственно) [96]. В группе женщин с ТТГ $\leq 2,5$ мкМЕ/мл частота наступления беременности после вспомогательных репродуктивных технологий достигала 22,3%, тогда как в группе с ТТГ $> 2,5$ мкМЕ/мл – 8,9% [82]. В мета-анализе Thangartinam S. и соавт. показали, что антитиреоидные антитела увеличивают риск выкидыша в 3 раза и риск преждевременного родов в 2 раза, а лечение левотироксидом может снизить эти риски на 50% [114]. Точный механизм, который объясняет, как антитиреоидные антитела влияют на рождаемость, пока не выяснен. Возможно, эти антитела являются вторичным проявлением общего иммунного дисбаланса. Другим объяснением может быть факт планирования беременности среди участниц в более старшем возрасте, что является независимым фактором риска [69]. С другой

стороны, в проспективном когортном исследовании с участием 1228 здоровых женщин с выкидышами в анамнезе не было обнаружено связи между уровнем $\text{TТГ} \geq 2,5$ мМЕ/л и нормальным уровнем свободного Т4 или наличием антитиреоидных антител с фертильностью, частотой беременности и живорождением [95].

Таким образом, учитывая отсутствие единого понимания патогенеза СПЯ, высокую частоту нарушений функции щитовидной железы и сочетание ее с дисфункцией яичников, возникает необходимость тщательного анализа взаимосвязи указанных заболеваний для разработки и внедрения новых подходов в медикаментозной коррекции и профилактике с целью преодоления инфертильности у пациенток.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

С учетом поставленных задач было проведено обследование 154 женщин от 18 до 40 лет с СПЯ, не имевших нарушений функции щитовидной железы на момент постановки основного диагноза, обратившихся в отделение гинекологии РКБ и Республиканский эндокринологический центр, г. Махачкала в период с 2008 по 2010 гг.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз СПЯ;
- возраст: 18-40 лет;
- исключен трубно-перитонеальный, шеечный и мужской фактор бесплодия;
- отсутствие любой гормональной терапии в течение 6 месяцев перед исследованием;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- противопоказания к проводимой терапии;
- период беременности и лактации;
- гиперпролактинемия;
- хронические экстрагенитальные заболевания в стадии обострения;
- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем).

Для постановки диагноза СПЯ использовались критерии «Роттердама» (2003г., ESRHE/ASRM), которые включают: редкую овуляцию или полное ее отсутствие, клинические признаки гиперандрогении или лабораторное ее подтверждение, ультразвуковая картина поликистозных яичников (объем яичников $\geq 10 \text{ см}^3$, наличие 10 фолликулов и более в одном срезе). Диффузный эндемический зоб (ДЭЗ) и гипотиреоз в исходе хронического АИТ были впервые

диагностированы при обращении. С учетом указанных критериев включения и исключения проводился сплошной набор пациенток, которые составили изучаемую выборку.

2.2. Дизайн исследования

1 часть исследования заключалась в формировании 3-х групп в зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии: в 1-ю группу вошли 51 женщина, не имевшие сопутствующих заболеваний щитовидной железы, 2-я группа состояла из 51 человека с ДЭЗ, 3-я группа (52 человека) включала пациенток с гипотиреозом в исходе хронического АИТ (рис.1). Проведено комплексное обследование каждой участницы. Средняя продолжительность заболевания СПЯ у женщин 1-й группы была $4,0 \pm 0,8$ года, 2-й группы – $5,8 \pm 1,6$ лет, 3-й – $4,2 \pm 0,3$ лет.

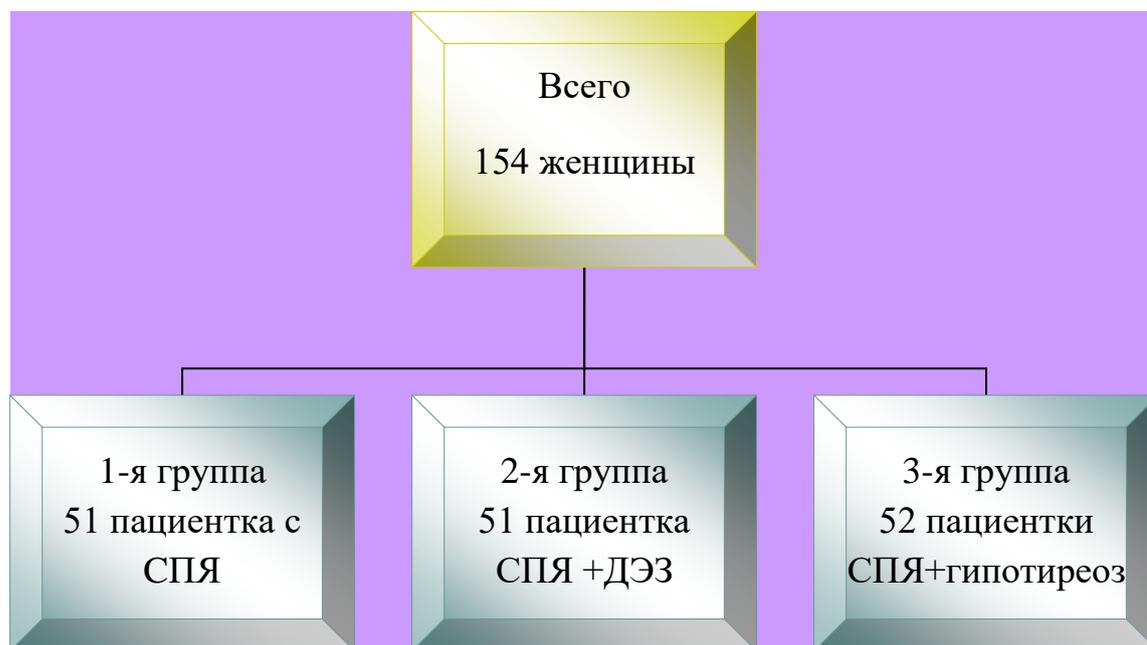


Рисунок 1 - Распределение обследованных женщин по группам

2 часть исследования состояла в подборе комплексной терапии с учетом выявленных нарушений функции щитовидной железы, а также метаболических нарушений (КОК, метформин, статины, левотироксин, калия йодид). Локальный этический комитет ДГМУ постановил, что планируемая научная работа

соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики. Письменное согласие на участие в исследовании было получено у каждой пациентки.

2.3. Методы исследования

Наша исследовательская работа состояла из следующих лечебно-диагностических мероприятий:

- сбор анамнеза;
- биохимический и гормональный анализ крови, ПГТТ;
- УЗИ щитовидной железы, яичников и матки с доплеровским исследованием кровотока;
- лапароскопия, гистероскопия (по показаниям при отсутствии эффективности консервативной терапии);
- подбор комплексной терапии.

При сборе анамнеза учитывали следующие показатели: особенности менструальной и репродуктивной функций, периода детства и полового созревания, возраст менархе, имеющиеся гинекологические и сопутствующие заболевания, операции, количество беременностей, аборт и родов, социально-бытовые условия, характер питания, аллергические заболевания, семейный анамнез).

Каждая участница прошла физикальный осмотр, был рассчитан ИМТ по формуле Кетле: отношение массы тела к значению роста в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Степень гирсутизма оценивалась по шкале Ферримана-Голлвея в баллах по 9 зонам: 7 зон в передней части тела и 2 зоны – в задней части. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте», «критерии оценки степени тяжести гирсутизма: легкая (до 15 баллов), умеренная (16-25 баллов) и тяжелая (выше 25 баллов)» [1].

Во время гинекологического осмотра проводилась пальпация матки и

придатков per rectum и per vaginum, определялось состояние шейки матки.

При пальпации щитовидной железы оценивались размеры (классификация ВОЗ, 2001), консистенция, подвижность, наличие очаговых образований, болезненность, состояние лимфоузлов.

Гормональное исследование

Гормональные показатели определялись в лаборатории Республиканской клинической больницы и Республиканского эндокринологического центра г.Махачкала. Пациентки приходили утром натощак, после не менее чем 12-часового голодания, проводился забор крови из срединной локтевой вены. У всех участниц определяли содержание ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола, прогестерона, общего тестостерона, ДГЭАС, ГСПГ, свободных Т3 и Т4, АТ-ТПО в сыворотке крови на 2-3 день естественного или индуцированного препаратами прогестерона менструального цикла до 9 часов утра. Радиоиммунологический набор «ORION» (Франция) использовали для определения показателей ЛГ, ФСГ и ПРЛ. С помощью диагностического набора «Immunotech» (Чехия) был определен уровень эстрадиола, прогестерона и общего тестостерона. При повышении ТТГ выше референсного уровня (0,4 - 4,0 мМЕ/л) при нормальных значениях св.Т3 и св.Т4 повторно проводился анализ крови на ТТГ через 2-3 месяца. Повторное повышение ТТГ расценивали как стойкий субклинический гипотиреоз. ТТГ ≥ 10 мМЕ/л и снижение св.Т4 расценивали как манифестный гипотиреоз.

Биохимические методы исследования

Всем участницам одновременно с исследованием гормональных показателей была проведена оценка липидного профиля: определен уровень общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП, ЛПВП, триглицериды. Вышеперечисленные параметры были исследованы на анализаторе «Ultra-905» «KONE» (Финляндия) и системе электрофореза «Парагон» фирмы «Beckman».

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ (2016 г.), Клиническим рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2014 г.), Международному протоколу по ведению пациенток с СПЯ (2018 г.) всем

участницам проводился 2-х часовой ПГТТ с 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды, с учетом следующих показаний: ИМТ > 25 кг/м² (у азиатов > 23 кг/м²), наличие в анамнезе нарушения гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе или гестационного сахарного диабета, наследственный 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 часов, с последующим расчетом индекса НОМА-IR по формуле: [ИРИ (мкЕд/мл)*глюкоза (ммоль/л)]/22,5. За верхнюю границу нормы индекса НОМА-IR было принято значение 2,7. Больным, получавшим терапию метформином, ПГТТ проводился повторно после 6 месяцев лечения. Уровень ИРИ определяли с помощью тест-систем «ИБОХ» (Беларусь).

УЗИ матки и яичников производилось на 5-7 и на 21-24 день менструального цикла специалистами МУП РОДДОМ №2 и Перинатального центра с помощью аппаратов фирмы «Aloka 3500», «Aloka 4000» (Япония), «Voluson I». Гинекологическое УЗИ проводили с помощью трансвагинального датчика с частотой 5,0-6,5 МГц с определением размеров матки и яичников. Объем яичника в см³ рассчитывали согласно общепринятой формуле: длина*ширина*толщина*0,523 (постоянный коэффициент).

УЗИ щитовидной железы проводилось с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц на аналогичных приборах специалистами Республиканского Диагностического Центра. Учитывали эхогенность щитовидной железы, однородность ее структуры. Формула Бруна была использована для определения объема органа в см³: $VO = ([д+ш+т] \text{ левой доли} + [д+ш+т] \text{ правой доли}) \times 0,479$, где д – длина, ш – ширина, т – толщина, в сантиметрах. За нормальный показатель был принят объем до 18 см³.

Лапароскопия, гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием была выполнена 51 больной, 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 дриллингом 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.Т4 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.

КОК с 20 или 30 мкг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона назначали при наличии гиперандрогении, увеличения объема яичников $> 10 \text{ см}^3$, с 1-го по 5-й день менструального цикла, на 3 месяца, и ципротерона ацетат 20 мг в сутки в 1-ю фазу цикла (с 1 по 10 день менструального цикла) общим курсом 3 месяцев, в различных комбинациях. В дальнейшем при подтверждении объемов яичников по данным УЗИ $< 10 \text{ см}^3$, проводилась стимуляция созревания яйцеклетки с помощью кломифен-цитрата в дозе от 50 до 100 мг, начиная с пятого дня цикла в течение пяти дней, не более трех стимуляций. В терапию был включен хорионический гонадотропин на 10-12 дни цикла в суммарной дозе от 5000 до 10000 ед. При обнаружении по данным УЗИ яичников на 21-23 день цикла признаков овуляции (желтого тела), терапию расценивали как эффективную.

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 ≥ 25 кг/м², а также при диагностике нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе) в дозе 2000 мг ежедневно (1000 мг x 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев.

2.4. Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с помощью пакета программ SPSS 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

ЖЕНЩИН

Всего в исследовании приняло участие 154 пациентки с СПЯ, которые были разделены на группы: 1 группа (51 участница, средний возраст $26,5 \pm 4,1$ лет) – СПЯ без сопутствующей тиреоидной патологии, 2 группа (51 пациентка, средний возраст $25,7 \pm 4,9$ лет) – СПЯ в сочетании с ДЭЗ и 3 группа (52 пациентки, средний возраст $25,1 \pm 5,1$ лет) – СПЯ и гипотиреоз. Статистически значимых отличий между группами по среднему возрасту не выявлено.

Чаще всего пациентки обращались с жалобами на нарушения менструального цикла, акне, избыточный рост волос на лице и теле, отсутствие беременности в течение 12 месяцев при регулярной половой жизни без предохранения, избыточную массу тела (табл. 1). У больных с гипотиреозом отмечались жалобы на сонливость (26 человек), снижение памяти (31 человек), запоры (16 человек), сухость кожных покровов (33 человека).

Таблица 1 - Жалобы и их частота среди обследованных женщин

Жалобы	Группы			Всего	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p ₁₋₂
	1 группа «СПЯ»	2 группа «СПЯ и ДЭЗ»	3 группа «СПЯ и гипотиреоз»		критерий U-Манна-Уитни		
Нарушения менструального цикла, n (%)	33 (27)	40 (32,8)	49 (40,2)	122 (79,2)	0,020	0,001	0,126
Гирсутизм, n (%)	14 (20,6)	21 (30,9)	33 (48,5)	68 (44,4)	0,031	0,001	0,126
Акне вульгарные, n (%)	6 (11,8)	8 (28,6)	14 (50,0)	28 (18,2)	0,182	0,053	0,540
Бесплодие, n (%)	34 (45,3)	22 (29,3)	19 (25,3)	75 (48,7)	0,445	0,002	0,023
Прибавка в весе, n (%)	4 (13,3)	14 (46,7)	12 (40,0)	30 (19,5)	0,570	0,034	0,008

При физикальном осмотре стержневые волосы визуализировались на бедрах, промежности, молочных железах, над верхней губой. 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 всех участниц исследования 107 женщин (69,5%) были городскими жительницами, 47 (30,5%) – приезжие из районов. Социально-бытовые условия у 49,4% пациенток были удовлетворительными, 30,5% – жили в хороших условиях, а 20,1% – в неудовлетворительных.

При анализе анамнестических данных обращала на себя внимание наследственность, отягощенная эндокринными заболеваниями и ожирением, нарушениями менструального цикла по 1 степени родства во всех группах (табл. 2). Наиболее отягощенная наследственность была зарегистрирована в 3-й группе у 30 пациенток (38%). 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 ($p<0,05$).

Таблица 2 – Наследственный анамнез больных СПЯ

Заболевания		Группы		
		1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ»,	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Эндокринные заболевания, n (%)	у матери	14	24 (48)	11 (21)
	у отца	2 (4)	3 (6)	6 (12)
Ожирение, n (%)		14 (28)	16 (32)	10 (20)
Нарушения менструального цикла у матерей или сестер, n (%)		16 (32)	10 (12)	6 (12)
Эндокринные заболевания у сестер, братьев, n (%)		2 (4)	7 (14)	2 (4)
Аллергические заболевания, n (%)		4 (8)	6 (12)	6 (12)
Гирсутизм, n (%)		14 (28)	10 (20)	12 (24)
Гипертоническая болезнь, n (%)		13 (26)	0 (0)	8 (16)
Злокачественные новообразования по I и II степени родства, n (%)		3 (6)	2 (4)	3 (6)
Первичное бесплодие по материнской линии, n (%)		10 (20)	5 (10)	6 (12)
Сахарный диабет, n (%)		8 (16)	4 (8)	10 (20)
Заболевания щитовидной железы	ДЭЗ, n (%)	2 (4)	7 (14)	12 (24)
	Узловой зоб, n (%)	2 (4)	5 (10)	8 (16)
	Гипотиреоз, n (%)	0 (0)	2 (4)	3 (6)

Менархе среди участниц исследования наступило в возрасте 11-18 лет. Чаще всего первая менструация приходила в 13-14 лет (наиболее многочисленная когорта, 36,4% случаев), при этом статистически значимой разницы по группам не установлено. В 1-й группе средний возраст менархе ($14,7 \pm 1,2$ лет у 37,5%) оказался выше по сравнению со 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$) (табл.3).

Таблица 3 - Возраст наступления менархе в группах наблюдения

Возраст менархе	Группы			Всего
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52	
11-13 лет, n (%)	6 (11,8)	15 (29,4)	10 (19,2)	31 (20,1)
13-14 лет, n (%)	17 (33,3)	19 (37,3)	20 (38,5)	56 (36,4)
14-15 лет, n (%)	19 (37,5)	12 (23,5)	14 (26,9)	45 (29,2)
после 15 лет, n (%)	9 (17,6)	5 (9,8)	8 (15,4)	22 (14,3)

Как показали наши наблюдения, жалобы на прибавку массы тела в группах наблюдения встречались достаточно часто, со статистически значимой разницей между группой «СПЯ» и группами сочетания СПЯ и тиреоидной патологии ($p \leq 0,05$) (рис.2). Наиболее часто прибавка веса имела место у пациенток с СПЯ и ДЭЗ. У 40% женщин излишняя масса тела отмечалась с детства, а у 60% наблюдалась постепенная прибавка массы тела.

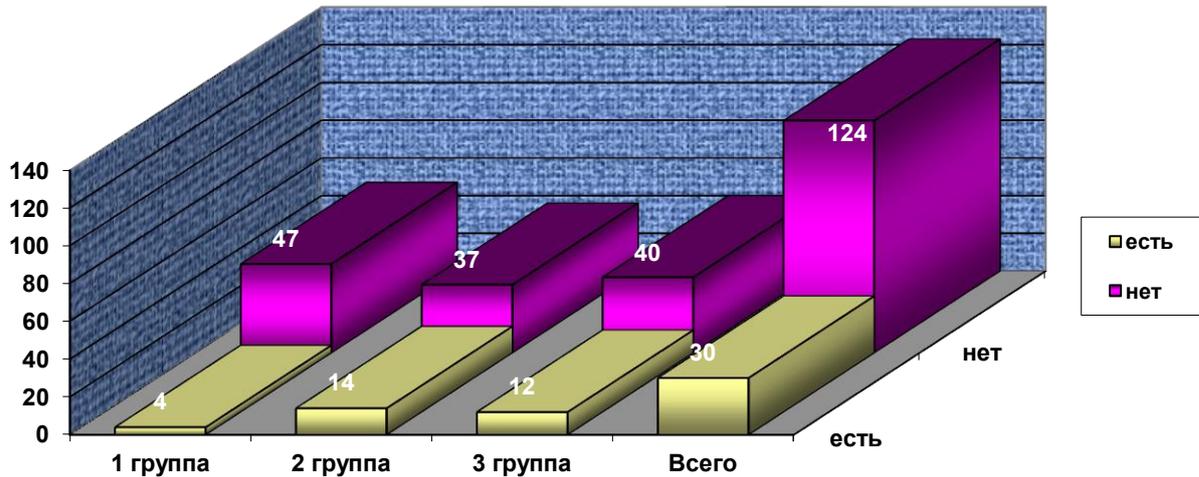


Рисунок 2 - Распределение частот жалоб на прибавку массы тела в группах наблюдения

В таблице 4 представлены показатели ИМТ, частота различных степеней ожирения, нормальной и избыточной массы тела у больных.

Таблица 4 – ИМТ участниц, частота различных степеней ожирения по группам

Показатель	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=51
ИМТ, $M \pm m$	28,9±0,70	28,0±0,02	30,2±0,10
Ожирение I, n (%)	6 (11,8)	7 (13,7)	12 (23,1)
Ожирение II ст, n (%)	7 (13,7)	8 (15,7)	7 (13,5)
Ожирение III ст, n (%)	2 (3,9)	2 (3,9)	2 (3,8)
Избыточная масса тела, n (%)	15 (29,4)	13 (25,5)	10 (19,2)
Нормальная масса тела, n (%)	21 (41,2)	21 (41,2)	21 (40,4)

При анализе характера питания согласно дневнику питания с подсчетом среднего суточного содержания белков, жиров и углеводов было установлено, что 81 женщина питается сбалансировано, а 73 пациентки, напротив, питаются высококалорийными продуктами, употребляют в избытке жареные, острые блюда, а также

легкоусваиваемые углеводы. Основная масса таких пациенток приходится на вторую группу – 29 человек (39,7%) (рис. 3).

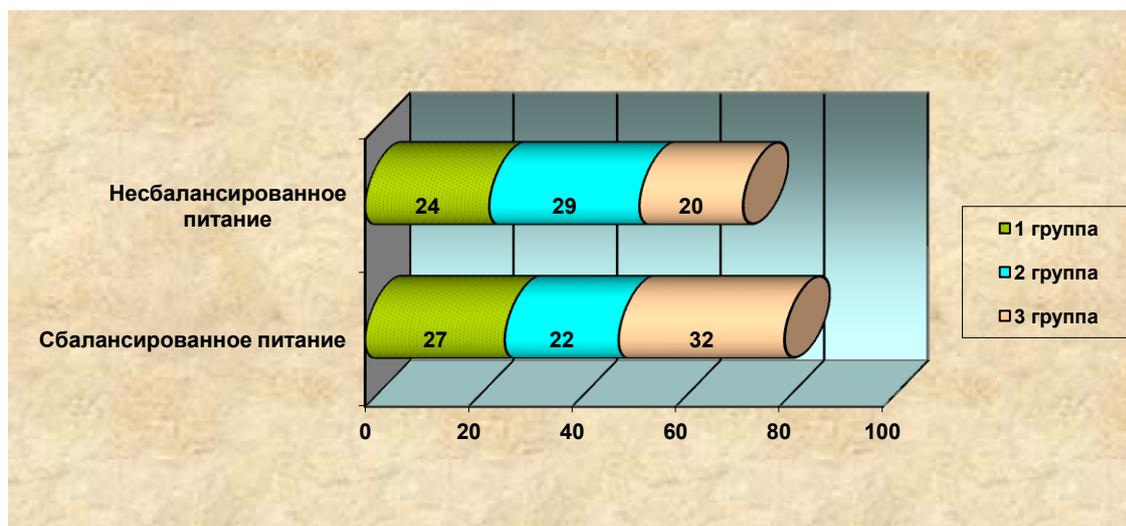


Рисунок 3 - Характер питания в группах наблюдения (абс. число)

Представляет интерес вопрос влияния характера питания на степень ожирения, ИМТ и массу тела женщины. Для решения этой задачи нами был использован дисперсионный анализ ANOVA, который показал, что это влияние статистически значимо (табл. 5).

Таблица 5 - Влияние характера питания на степень ожирения, ИМТ и массу тела (дисперсионный анализ ANOVA)

Параметр	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Степень ожирения	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ИМТ	p=0,019	p<0,001	p=0,005
Масса тела	p<0,001	p<0,001	p=0,006

В таблице 6 представлены данные по сопутствующей экстрагенитальной патологии участниц исследования.

Таблица 6 – Сопутствующая экстрагенитальная патология участниц исследования

Заболевания	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 гипертензия, 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)

Заболевания	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Дискенезия 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

Хотя участницы нашего исследования были репродуктивного возраста, среди них довольно часто встречались такие соматические патологии, как 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 ($p \leq 0,05$).

106 (69,3%) участниц состояли в браке, из них регулярной половой жизнью жили 100 женщин (94,3%) (рис.4). Все они страдали бесплодием: у 65 пациенток (42,5%) было диагностировано первичное бесплодие, а у 35 (22,7%) – вторичное. Имелись отличия в частоте первичного бесплодия в группах обследования: в 1-й группе оно было первичным у 17 женщин (26,2%), в группе с СПЯ и ДЭЗ первичное бесплодие отмечалось у 22 участниц (33,8%) и в 3-й группе – у 26 пациенток (40%). Что касается вторичного бесплодия, то частота его в группах была сопоставима – соответственно, у 13 (37,1%), 11 (31,4%) и 11 женщин (31,4%). Изучение влияния места жительства на бесплодие у замужних пациенток показало, что первичное бесплодие встречалось чаще у городского населения ($p=0,006$), а вторичное – у жительниц районов ($p=0,016$). При изучении корреляционной связи гирсутизма с

бесплодием с помощью дисперсионного анализа ANOVA выявлено статистически значимое влияние гирсутного числа на развитие первичного бесплодия ($p=0,032$).

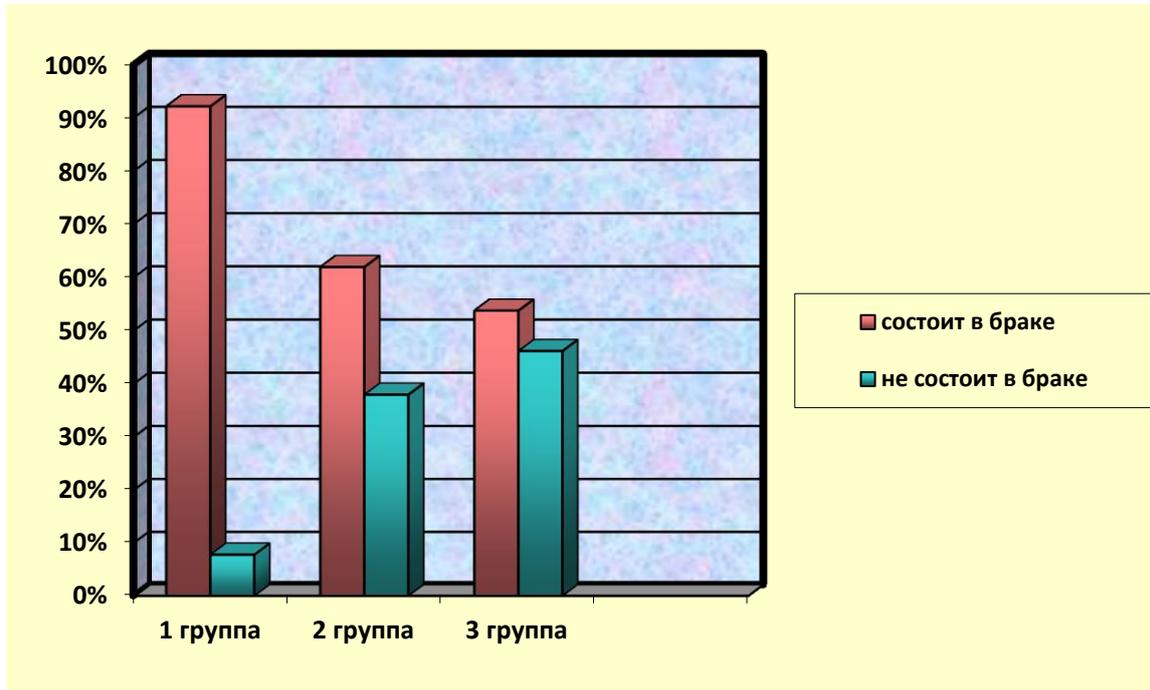


Рисунок 4 - Частота женщин, состоящих в браке, %

В таблице 7 представлены данные репродуктивного анамнеза участниц исследования. Число женщин, у которых в анамнезе имелись беременности и роды, в 1-й группе было выше, чем в группах сочетания СПЯ и заболеваний щитовидной железы.

Таблица 7 – 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

Из гинекологических заболеваний у пациенток 1-й группы чаще всего встречались инфекции, передающиеся половым путем, и патология шейки матки ($p \leq 0,05$) (табл. 8).

Таблица 8 – Гинекологический анамнез участниц исследования

Заболевания	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Инфекции, передающиеся половым путем, n (%)	14 (27,4)	8 (15,6)	7 (13,4)
Эндометриоз, n (%)	2 (3,9)	4 (7,8)	3 (5,7)
Гиперпластические процессы эндометрия, n (%)	2 (3,9)	2 (3,9)	3 (5,7)
Миома, n (%)	2 (3,9)	0	1 (1,9)
Заболевания придатков матки, n (%)	14 (27,5)	14 (27,5)	16 (30,8)
Патология шейки матки, n (%)	18 (35,3)	10 (20)	10 (20)
Кольпит, n (%)	28 (54,9)	27 (52,9)	25 (49)
Гинекологические операции, n (%)	18 (35,3)	19 (37,3)	15 (28,8)
Первичное бесплодие, n (%)	17 (33,3)	22 (44)	26 (50)
Вторичное бесплодие, n (%)	13 (25,5)	11 (21,6)	11 (21,6)

Для сравнения различных показателей между собой и исследования их значимости в качестве прогностических критериев для исходов лечения бесплодия нами были изучены корреляции следующих показателей: возраст, нарушения менструального цикла, возраст менархе, клинические признаки гиперандрогении, степень гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея, ИМТ, количество искусственных прерываний беременности, наличие внематочной беременности, место жительства и социально-бытовые условия, характер питания, семейный анамнез, сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, влияние соматической и гинекологической патологии, хирургические вмешательства.

В результате проведенного корреляционного анализа определена положительная связь возраста и отсутствия беременностей в анамнезе ($p=0,047$). Такие показатели как возраст больных ($p=0,013$), место проживания ($p=0,049$), плохие условия жизни ($p=0,019$), гирсутное число ($p=0,047$) значимо влияли на распространенность первичного бесплодия. Частота вторичного бесплодия и место проживания женщины ($p=0,016$), перенесенная внематочная беременность, хирургические вмешательства ($p=0,016$), число аборт ($p=0,001$), гирсутное число ($p=0,050$), ИМТ ($p=0,040$), сопутствующие заболевания ($p=0,027$) имели положительную корреляционную связь. Среди наших участниц с сопутствующими патологиями вторичное бесплодие встречалось чаще ($p=0,027$). Анамнез по хирургическим вмешательствам, в том числе, оказывал значимое влияние на распространенность вторичного бесплодия ($p=0,016$). Не установлено корреляционной связи бесплодия и характера питания, менструальной дисфункции, семейного анамнеза, возраста первой менструации.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

Согласно поставленным задачам у всех участниц исследования был оценен биохимический и гормональный профиль, выполнен ПГТТ.

Результаты исследования липидного профиля представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Особенности липидного профиля участниц исследования

Показатель	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=51
Нормолипидемия, n	27 (63,0)*	25 (49,1)	28(34,6)
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*
Триглицериды, 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,	0,32±0,05	0,59±0,04	0,68±0,07**

*p<0,05, ** p<0,001

Как видно из таблицы 9, сопутствующий гипотиреоз у пациенток с СПЯ оказывал влияние на средний уровень ХС, который статистически значимо был выше по сравнению с другими группами. Несмотря на различия в показателях среднего уровня ХС в 1-й и 2-й группах, статистической значимости они не достигли.

Степень повышения ХС условно была разделена на умеренную (показатели в пределах 5,0–6,5 ммоль/л) и выраженную гиперхолестеринемию (уровень ХС более 6,5 ммоль/л). Исходя из описанной градации выраженное повышение было зарегистрировано среди 8 женщин (15,3%) СПЯ и гипотиреозом, у 2 больных (3,9%) с СПЯ и ДЭЗ и 1 пациентки (1,9%) группы «СПЯ». У больных СПЯ и

гипотиреозом показатель среднего уровня триглицеридов был значимо выше, чем у пациенток других групп ($p < 0,001$). Схожие изменения были обнаружены среди наших участниц и в уровнях ЛПНП и ЛПОНП.

Результаты из таблицы 9 позволяют заключить, что для СПЯ характерны сниженные показатели липидов антиатерогенных фракций (ЛПВП), наряду с высокими значениями атерогенных форм холестерина (ЛПНП и ЛПОНП), однако наличие сопутствующей тиреоидной патологии может усугублять имеющиеся нарушения. Самый минимальный параметр ЛПВП определен в группе «СПЯ и гипотиреоз» в сравнении с другими участницами ($p < 0,05$).

При исследовании углеводного обмена в сыворотке крови больных СПЯ выявлены широкие колебания базальных уровней ИРИ: у больных с патологией щитовидной железы от 7,8 до 75,2 мкЕД/мл, у пациенток группы «СПЯ» в пределах 6,7–34,1 мкЕД/мл. Сравнительная оценка содержания ИРИ обследованных показала, что его средний тощачовый показатель 1-й группы статистически значимо не отличается 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.10). Исходная гиперинсулинемия (ИРИ > 25 мкЕД/мл) была диагностирована у 2 больных (3,9%) группы «СПЯ». Несколько большая ее частота отмечалась во 2-й группе - 3 женщины (5,9%). В группе «СПЯ и гипотиреоз» частота гиперинсулинемии составила 11,5% (6 человек). 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).

Таблица 10 – Базальный средний показатель глюкозы и ИРИ среди участниц исследования, ($M \pm m$)

Показатель	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6±1,15	5,2±0,84*	5,92±1,06*
ИРИ натощак, мкЕД/мл	12,3±1,12	12,5±1,23	21,3±1,68*

* $p < 0,05$

Как видно из таблицы 11, 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).

Таблица 11 - Показатели гликемии и ИРИ на фоне ПГТТ, М±m

Показатель	Группа					
	1 группа «СПЯ», n=51		2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51		3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52	
	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/мл	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/мл	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/мл
0 мин.	5,5±1,15	12,6±1,31	5,3 ±0,84	13,3±1,23	5,92±1,6*	21,3±1,648*
30 мин.	7,6±4,4	67,8±4,57	7,2 ±1,08	79,7±7,07	7,5±2,81	110,2±10,12*
60 мин.	7,0±4,86	67,1±4,64*	7,3 ±1,23	85,9±6,27	7,8±5,34*	120,4±7,89*
90 мин.	6,9±6,22	67,5±6,35	6,3 ±1,25	89,7 ±8,21*	6,1±5,39	120,7±11,51*
120 мин.	6,2±5,46	44,8±3,85	5,9 ±1,06	64,4±7,5*	6,3±4,57*	96,2±11,19

* p<0,05

Нарушенная толерантность к глюкозе была диагностирована у 3 пациенток 1-й и 2-й групп (5,9%) и 4 женщин (7,8%) в 3-й группе (показатели были сопоставимы).

Нами была показана корреляция между базальным уровнем ИРИ и ИМТ ($r=0,476$, $p<0,05$), между концентрацией глюкозы натощак и ИМТ ($r=0,358$, $p<0,05$). Полученные нами результаты гормонального профиля представлены в таблице 12. Средние показатели уровня ЛГ, ПРЛ, общего тестостерона и ДГЭАС были значимо выше в группе «СПЯ и гипотиреоз», а ГСПГ – самый минимальный, тогда как в группах «СПЯ» и «СПЯ и ДЭЗ» они статистически значимо не различались.

Учитывая аутоиммунный генез гипотиреоза участниц в 3-й группе уровень АТ-ТПО оказался самым высоким

Таблица 12 - Гормональный статус обследованных женщин, $M \pm m$

Показатель	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*
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*

* $p < 0,05$

Данные УЗИ щитовидной железы представлены в таблице 13 и таблице 14. Как видно из таблицы 13, наибольший объем органа оказался во 2-й группе ($p < 0,05$). Различные эхографические патологические изменения структуры щитовидной железы зарегистрировали в группе «СПЯ и гипотиреоз» (табл.14).

Таблица 13 - Объем щитовидной железы участниц исследования

Группа	Объем щитовидной железы, см ³
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 14 - 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

Ультразвуковая картина органов малого таза в первую фазу цикла значительно отличалась между группами (таблица 15).

Таблица 15 - Ультразвуковые параметры яичников и матки обследованных больных на 5-7 день менструального цикла

Параметры	Группы					
	1 группа «СПЯ», n=51		2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51		3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52	
	Правый яичник	Левый яичник	Правый яичник	Левый яичник	Правый яичник	Левый яичник
Средний объем яичников, мм ³ , M±m	12,8±1, 1	13,6±0, 7	13,0±0, 4	13,1± 1,2	14,9±1, 1*	13,4±0 ,8*
Средняя толщина эндометрия, мм	6,85		6,97		6,03	
Среднее число фолликулов, n, M±m	14±0, 12	13±0,7	12±0,8	13±0, 7	15±0,9	14±0,8

*p<0,05

Увеличение объема яичников выявлено у большинства больных (140 женщин, 91,3%) с СПЯ. При сочетании СПЯ с гипотиреозом средний показатель объема яичников был наибольшим ($14,9 \pm 1,1 \text{ см}^3$ и $13,4 \pm 0,8 \text{ см}^3$) в сравнении с женщинами группы «СПЯ» и группы «СПЯ и ДЭЗ». В 1-й и 2-й группах статистически значимых различий в среднем объеме яичников не выявлено. Толщина эндометрия была наименьшей в группе сочетания СПЯ и гипотиреоза, хотя эти различия были статистически не значимы ($p > 0,05$). По количеству антральных фолликулов в одном срезе группы также не различались. При ультразвуковом исследовании во 2 фазу менструального цикла (21-24 день) признаков свершившейся овуляции не обнаружено ни у одной участницы исследования.

В таблице 16 представлены данные о сопутствующей гинекологической патологии, выявленной при УЗИ органов малого таза. В 1-й группе статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались аднексит и хронический эндометрит, во 2 группе – эндометриоз, в группе с гипотиреозом – аномалии развития. Гипоплазия матки и кисты яичника чаще диагностированы в группах с сочетанной патологией, чем в группе «СПЯ».

Таблица 16 - Сопутствующие гинекологические заболевания в группах наблюдаемых женщин

Нозологические формы	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Аднексит, n (%)	6 (11,8)*	2 (3,9)	2 (3,8)
Хронический эндометрит, n (%)	1(1,9)	0	1 (1,9)
Аномалии развития матки, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)*
Гипоплазия матки, n (%)	3 (5,9)	6 (11,7)	7 (13,7)*
Кистозные образования яичников, n (%)	2(3,9)	5 (9,8)*	5 (9,6)*
Миома матки, n (%)	1(1,9)	0	0
Эндометриоз, n (%)	1(1,9)	3 (5,9)*	1 (1,9)

*p<0,05

Для оценки прогностического влияния различных параметров на исходы лечения бесплодия (возраст, объем яичников, число антральных фолликулов) мы провели корреляционный анализ, в результате которого обнаружена прямая связь различной силы между возрастом ($r=0,224$, $p=0,02$), объемом яичников ($r=0,451$, $p<0,001$), количеством антральных фолликулов ($r= 0,522$, $p<0,001$) и количеством беременностей.

Результаты лечения

На основании проведенного обследования пациенткам была подобрана патогенетическая терапия, направленная на коррекцию всех выявленных нарушений. Мониторинг клинических, гормональных и ультразвуковых параметров проводился через 3 месяца, метаболических – через 6 месяцев.

Больным с нарушенной толерантностью к глюкозе, избыточной массой тела или ожирением был назначен метформин и диетотерапия на 6 месяцев. Пациентки 1-й

группы снизили вес более значимо по сравнению с участницами из 3-й группы: $11,6 \pm 0,97$ кг и $7,41 \pm 0,71$ кг, соответственно ($p < 0,05$). Снизить вес более чем на 5% удалось большинству участниц: 30 больным в 1-й группе, 21 пациентке во 2-й группе и 20 больным 3-й группы (разница статистически незначима, $p > 0,05$). Снижение веса более 10% от исходного 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, $p < 0,05$. Показатели ИМТ по группам после лечения метформин+диета представлены в таблице 17.

Таблица 17 - 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, кг/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. Положительный эффект терапии, направленной на снижение массы тела и нормализацию липидного профиля, был зарегистрирован во всех группах участниц исследования. Это отразилось в статистически значимом снижении уровня ХС, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и повышении показателя ЛПВП. Количество пациенток с высоким уровнем ХС базально в 1-й группе (13 больных, 43,3%) после лечения снизилось в 4 раза, в то время как в 3-й группе (12 больных, 40,0%) – только в 2 раза. После проведенного курса терапии гипертриглицеридемия во 2-й группе отмечена у 6,7% больных, (частота снизилась в 2,5 раза), а в 3-й группе – у 10% больных (двукратное снижение). На фоне 6-месячной терапии уровень ХС у больных группы «СПЯ» уменьшился на 18,0%, триглицеридов – на 33,3%, почти в 2 раза больше, чем у женщин с СПЯ и гипотиреозом – соответственно, на 10,2% и на

25,0%. При этом статистически значимое увеличение уровня ЛПВП было отмечено только в 1-й группе (табл.18).

Таблица 18 - Особенности липидного профиля участниц исследования 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±0,11*	4,40±0,15*	4,91±0,15
Триглицериды, ммоль/л	1,01±0,07*	0,91± 0,06*	1,20±0,10
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,05*	1,31±0,06	1,21±0,07
ЛПНП, ммоль/л	2,40± 0,08*	2,60±0,19*	3,01±0,17
ЛПОНП, ммоль/л	0,43±0,03	0,40 ±0,03*	0,48± 0,09

* $p < 0,05$

После 6 месяцев приема метформина было установлено статистически значимое снижение уровня глюкозы в ходе ПГТТ у пациенток группы «СПЯ», а в 3-й группе отмечалась лишь тенденция к уменьшению ее значения: к концу терапии НТГ было выявлено 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 – $4,2 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Данные ПГТТ после лечения метформин+диета представлены в таблице 19.

Таблица 19 – 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/мл	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±11,88*	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±0,34	57,9±5,31

*p < 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.

Комплексная терапия, включающая КОК с дроспиреноном, ципротерона ацетат, левотироксин, в течение 3-х месяцев привела к существенным изменениям в гормональном профиле. 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.20).

Таблица 20 - Сравнительная оценка содержания уровня гормонов до и после лечения, $M \pm m$

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±1,8 0	5,28±0,4 6	12,73±1,1 0	7,32±0,6 2	19,79±1,8 0	10,06± 1,7
ФСГ, мМЕ/л	5,21±0,48	4,70±0,3 6	5,98±0,50	6,07±0,5 6	7,8±0,65	4,85±0, 51
ПРЛ, нг/мл	11,4±1,09	8,3±0,64	10,15±0,9 6	10,0±1,0 7	20,5±1,78	11,1±1, 03
Эстрадиол*, пг/мл	131±9,50	164±13, 3	117±10,4 0	140,81±3 ,9	108±9,78	126,73 ±7,2
Прогестерон* , нг/мл	0,63±0,07	3,07±0,2 5	2,34±0,22	3,23±0,2 6	0,91±0,07	1,48±0, 29
Общий тестостерон*, нмоль/л	2,09±0,19	0,96±0,0 5	2,38±0,21	1,04±0,1 5	3,6±0,31	1,05±0, 013
ТТГ, мМЕ/л	1,64±0,47	1,70±0,4 6	1,98±0,70	1,51±0,4 8	11,39±9,6 0*	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 объемов яичников до нормального уровня после 3 месяцев терапии КОК ($p < 0,05$), по сравнению с остальными группами, в которых не удалось достичь полной нормализации этих параметров (табл.21).

Таблица 21 - Эхографические показатели размеров яичников после лечения КОК, $M \pm m$

Объем яичников	Группы		
	1 группа «СПЯ», n=51	2 группа «СПЯ и ДЭЗ», n=51	3 группа «СПЯ и гипотиреоз», n=52
Правый яичник, см ³	8,9±1,29*	10,9±1,45	14,2±0,99
Левый яичник, см ³	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.22).

Таблица 22 - 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 ³	Объем щитовидной железы после лечения, см ³
20,96±1,86	13,87±1,23

В тех случаях, когда женщина планировала беременность, не было эффекта от консервативной терапии в течение года, возникало подозрение на эндометриоз или спаечный процесс, пациенткам проводилось хирургическое лечение.

Больным с подозрением на патологию эндометрия было выполнено диагностическое выскабливание полости матки под контролем гистероскопии с гистологическим исследованием соскобов эндометрия. В 1-й группе патология эндометрия была выявлена у 16 женщин (31,4%), во 2-й группе – у 20 (39,2%), в 3-й

группе – у 15 пациенток (29,4%). Железистую или железисто-кистозную гиперплазию эндометрия статистически значимо чаще диагностировали у женщин группы «СПЯ и гипотиреоз» (42,9% случаев) по сравнению с группой «СПЯ» (21,4% случаев), $p < 0,05$. Разница в частоте железистой и аденоматозной гиперплазии эндометрия у больных 1-й и 2-й групп была статистически незначимой (соответственно, 26,3% и 21,4% случаев), $p > 0,05$. У пациенток с нормальной массой тела статистически значимо реже встречалась как железистая, так и аденоматозная гиперплазия эндометрия (соответственно, 11,1% и 11,1% случаев), в отличие от больных СПЯ и ожирением (38,1%), $p < 0,05$. Наряду с гиперплазией эндометрия у пациенток 3 группы отмечалась высокая частота полипов эндометрия – 32,1%, которые встречались на фоне неизмененного эндометрия, хронического эндометрита или гиперплазии. Во время лапароскопии был произведен дреллинг яичников, клиновидная резекция или декорткация яичников.

В результате проведенного лечения среди женщин, которые хотели реализовать свою репродуктивную функцию, маточная беременность наступила 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, желавших получить беременность ($p < 0,05$ во всех случаях). У части пациенток (11 женщин) была зафиксирована угроза прерывания беременности на ранних сроках, что послужило показанием для назначения микронизированного прогестерона и спазмолитиков. У 1 женщины, несмотря на проводимую терапию, зарегистрирована замершая беременность. За время наблюдения в перинатальном центре гестационных нарушений углеводного обмена не выявлено.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клинические проявления СПЯ варьируют в зависимости от фенотипа, при этом отсутствуют специфичные только для данного заболевания признаки. Нарушение менструального цикла встречается у 80-90% всех пациенток и проявляется редкими, нерегулярными менструациями, с тенденцией к постепенному увеличению межменструального промежутка до 2-3 месяцев, с развитием в дальнейшем аменореи. Изменения могут выражаться в ациклических кровотечениях разной длительности на фоне регулярного или нарушенного по типу опсоменореи цикла [1]. При лабораторном обследовании у больных могут находить высокий уровень тестостерона и низкие значения ГСПГ, а это, в свою очередь, усиливает клинические проявления андрогензависимой дермопатии. Для некоторых пациенток будет характерно повышение ЛГ, однако данный факт, как и повышенные значения соотношения ЛГ к ФСГ, не являются критериями постановки диагноза. Частым явлением при поликистозе яичников является вторичная гиперпролактинемия (15-30% женщин испытывают указанные нарушения), примерно у каждой второй больной находят повышение уровня надпочечниковых андрогенов [102].

Дисфункция яичников, развивающаяся при СПЯ, может быть следствием метаболических и гормональных нарушений, а также системного хронического воспаления. Активно изучаются механизмы аутоиммунных процессов, способы их регуляции и возможное участие в патогенезе данного синдрома. В одном из ранних проспективных исследований, где изучалась частота аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при СПЯ (2004 год), приняли участие 175 пациенток и 168 здоровых участниц (средний возраст – 28 лет): при анализе 27% пациентов основной группы и 8,3% женщин в контроле имели высокий титр АТ-ТПО и/или антител к тиреоглобулину, при этом среди 1-й группы выявили более высокие уровни ТТГ. Характерные ультразвуковые признаки АИТ наблюдались у 42,3% пациенток с СПЯ и только у 6,5% участниц контрольной группы [58]. В другом

исследовании были получены схожие результаты: распространенность АИТ у больных СПЯ составила 27% (средний возраст 24 года) по сравнению с 8% случаев в контроле [49]. Novais J. и соавт. продемонстрировали в своей работе, что распространенность субклинического гипотиреоза у женщин с СПЯ составила 16,9% и 6,2% в группе контроля, при этом не выявлено различий по распространенности АИТ [85]. В мета-анализе Du D. и соавт. установили, что распространенность АИТ, положительных АТ-ТПО и антител к тиреоглобулину была достоверно выше у пациенток с СПЯ, чем в контрольных группах [37].

С учетом имеющихся литературных данных на сегодняшний день и отсутствия единой концепции патогенетических механизмов гормональных отклонений у пациенток с СПЯ и сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, возникла необходимость настоящей исследовательской работы.

Согласно разработанным задачам в исследование были включены 154 больные СПЯ, которые были распределены на группы: первая группа имела диагноз только СПЯ (51 человек), во второй группе имелось сочетание СПЯ и ДЭЗ (51 пациентка), а в третьей – СПЯ и гипотиреоз (52 женщины). На момент постановки диагноза СПЯ участницы не имели нарушений функции щитовидной железы.

Для всех пациенток были характерны типичные жалобы СПЯ: менструальная дисфункция, клинические проявления гиперандрогении, ожирение и отсутствие беременности у женщин, живущих половой жизнью.

Клиническими проявлениями гиперандрогении являются различные варианты дермопатий в виде акне или гирсутизма. По данным литературы частота акне у женщин с СПЯ в 3 раза выше, чем у здоровых лиц и составляет 10-34% случаев. Наиболее характерная локализация высыпаний - на лице, груди и спине [60]. Еще одним ярким проявлением дермопатий является гирсутизм, встречающийся у 70% пациенток [113]. Избыточный рост волос часто становится главной причиной снижения качества жизни, депрессивных расстройств, раздражительности, повышенной возбудимости, быстрой утомляемости, снижения внимания, расстройств сна, потливости и сердцебиения [6; 7; 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.

Изучение семейного анамнеза показало, что у женщин с СПЯ и гипотиреозом была наиболее отягощенная наследственность по эндокринным заболеваниям и ожирению. Для больных 2-й и 3-й групп с сочетанной патологией была характерна одинаковая частота заболеваний щитовидной железы, а статистически значимой разницы по ожирению у родственников среди всех групп не обнаружено – это может объяснить вклад наследственного фактора в развитие метаболических и гормональных нарушений, и позволит проводить поиск генов-кандидатов, ассоциированных с данным синдромом и аутоиммунными патологиями. Стоит отметить, что эндокринными заболеваниями статистически значимо чаще страдали матери женщин с СПЯ и ДЭЗ, в связи с чем можно предположить наличие предрасположенности к эндокринной патологии, передающейся по материнской линии, и эпигенетических факторов, действующих во время внутриутробного развития, в том числе, имеющий место в нашем регионе дефицит йода, повлекший за собой развитие ДЭЗ у матери. В ряде работ у родственников первой степени зарегистрировано более частое появление признаков СПЯ. В случае, если имеются родственники с сахарным диабетом 2 типа, у больных СПЯ отмечают трехкратное увеличение распространенности ИР по сравнению с женщинами без отягощенного семейного анамнеза [77].

В этиологии аутоиммунных тиреоидных патологий подчеркивается роль генетических, иммунологических и экологических причин, а также недостаток йода. Исследования генетической наследственности семей братьев и сестер пациентов с АИТ выявили сильную взаимосвязь: риск АИТ у детей братьев и сестер пациента с АИТ увеличивается в 32 и 21 раз, соответственно [33; 36; 128]. Предполагается наличие общих генетических и аутоиммунных факторов у СПЯ и заболеваний щитовидной железы, таких как, фактор роста опухоли- β , регуляторные Т-клетки, гипофункция тимуса и половых стероидов [65].

Анализ возраста менархе выявил, что чаще всего менархе наступало в возрасте 13-14 лет среди участниц трех групп, что соответствует среднему возрасту в популяции, и статистически значимой разницы не выявлено.

Пациентки с сочетанной патологией чаще жаловались на прибавку массы тела в отличие от участниц группы «СПЯ». Избыточный вес и отложение жировой клетчатки по мужскому типу встречаются примерно у 35-60% женщин с СПЯ. Ожирение, особенно по абдоминальному типу, несомненно, является клиническим предиктором метаболических нарушений, которые могут быть выявлены на ранних стадиях заболевания, а иногда даже предшествует их развитию. Экологические факторы, такие как физическая активность, качество и количество употребляемой пищи запускает патогенетические механизмы развития заболевания [84; 97]. Сочетание ожирения и СПЯ ухудшает метаболизм и репродуктивные возможности пациенток, а гиперандрогения может дополнительно снижать чувствительность тканей к инсулину, что предрасполагает к развитию абдоминального ожирения и влияет на выраженность и тяжесть фенотипа [121; 126]. По данным литературы существует положительная корреляция между ожирением и уровнем ТТГ и Т3 у эутиреоидных пациентов, что указывает на возможную взаимосвязь избыточного веса и функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, активности дейодиназ и процессов хронического воспаления при аутоиммунных процессах, что может объяснять прибавку веса у наших пациенток с сочетанной патологией, особенно во 2-й группе [46]. Особенности питания участниц непосредственно могли способствовать продолжающейся прибавке веса согласно результатам дисперсионного анализа, который подтвердил наличие статистически значимой связи между характером питания и степенью ожирения, ИМТ и массой тела женщин.

У пациенток с СПЯ выше риски различных сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть связано с неблагоприятным метаболическим профилем больных, особенно при сочетании данного синдрома с ожирением. Это подтвердилось и среди участниц нашего исследования, при этом наибольшая частота определялась в группе «СПЯ и ДЭЗ» наряду с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Также

для женщин 2-й группы была характерна более высокая заболеваемость анемией и патологией органов дыхания. Наличие йодной недостаточности, лежащей в основе ДЭЗ, возможно сопровождается дефицитом других нутриентов, которые могли отрицательно влиять на соматический анамнез женщин с СПЯ. Высокая отягощенность экстрагенитальной патологией связана как с худшим метаболическим профилем пациенток, так и с активными аутоиммунными процессами, нарушающими иммунологические защитные механизмы организма [90].

Репродуктивный анамнез участниц трех групп был отягощен: у всех 100 женщин, живших регулярной половой жизнью, было зарегистрировано первичное или вторичное бесплодие, при этом наибольшая частота первичного бесплодия была в группе «СПЯ и гипотиреоз», а для вторичного – такой разницы между группами не установлено. Место жительства, в том числе, оказывало влияние на фертильность: городские жительницы чаще страдали первичным, а жительницы районов – вторичным бесплодием, а гирсутное число было ассоциировано с первичным бесплодием, что подтверждает воздействие гиперандрогении на фертильность пациенток с СПЯ. Общий акушерский анамнез оказался наиболее благоприятным в группе «СПЯ», что свидетельствует о более тяжелом репродуктивном прогнозе у больных сочетанной патологией [107; 119].

Заболевания, передающиеся половым путем, и патологию шейки матки диагностировали чаще в группе «СПЯ», возможно, в связи с большим количеством женщин в браке. Небольшой процент случаев развития доброкачественных заболеваний матки (миома и внутренний эндометриоз) можно объяснить более молодым возрастом обследуемых.

Согласно результатам нашего исследования, для прогноза исходов репродуктивной функции при бесплодии имеют значение: возраст, данные социально-бытового и акушерско-гинекологического анамнеза, клинические проявления гиперандрогении (гирсутное число), а также наличие сопутствующей патологии.

Биохимические отклонения согласно лабораторному обследованию наших участниц крови находят свое подтверждение в работах других авторов: при

данным синдроме часто встречаются нарушения холестеринового обмена и компенсаторная гиперинсулинемия [4; 17].

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: повышение ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов и снижение ЛПВП, а также чаще встречается выраженная гиперхолестеринемия.

Сочетание аутоиммунной тиреоидной патологии и СПЯ может усугубить метаболические изменения по сравнению с нарушениями, присутствующими у пациенток только с яичниковой гиперандрогенией. Для больных СПЯ и АИТ характерны более высокие значения ИМТ, уровня глюкозы натощак, индекса НОМА-IR и холестерина по сравнению с участницами, имеющими только АИТ или с женщинами из контрольной группы [49]. Кроме того, при СПЯ и субклиническом гипотиреозе были обнаружены более высокие уровни триглицеридов, инсулина натощак и НОМА-IR по сравнению с пациентками, страдающими только СПЯ, при этом различия по содержанию ХС, ЛПНП, ЛПНП не установлено [25].

Сердечно-сосудистые заболевания уже много лет сохраняют лидирующую позицию в списке этиологических причин смертности в России и зарубежом. Дислипидемия, ассоциированная с атеросклеротическими поражениями, является доказанным фактором риска кардиоваскулярной патологии. Нарушениям липидного спектра (преобладание атерогенных фракций липопротеидов – ЛПНП и ЛПОНП над антиатерогенными формами – ЛПВП) чаще всего способствуют избыточная масса тела и ожирение, которые являются компонентами метаболического синдрома. У женщин репродуктивного возраста с СПЯ дислипидемию диагностируют в 70% случаев, и наиболее часто она представлена гипертриглицеридемией, низким уровнем ЛПВП и высоким ЛПНП – атерогенной патологией, ассоциированной с ИР [22; 68; 112].

Поэтому выявление возможных липидных нарушений представляется важным с точки зрения подбора оптимальных методов лечения. Риск развития атеросклероза будет увеличиваться при сочетании умеренного повышения атерогенных форм липопротеидов, курения, отягощенного семейного анамнеза

по метаболическим и сердечно-сосудистым патологиям (семейная гиперлипидемия, сахарный диабет и артериальная гипертензия). Нарушения тиреоидной функции, в частности ее снижение, считают важным пусковым фактором в ухудшении дислипидемии, прогрессировании атеросклеротических изменений и развитии гипертриглицеридемии. Таким образом, больные с СПЯ и нарушением функции щитовидной железы имеют высокий риск развития атеросклероза, коронарной болезни сердца и тромбогеморрагических осложнений, в связи с чем этой группе пациенток показано проведение медикаментозных и немедикаментозных мероприятий по коррекции избыточного веса и ожирения, а также направленных на восстановление отклонений в метаболическом профиле [11].

Этиология СПЯ считается многофакторной, значимую роль в патогенезе синдрома отводят повышению андрогенов и снижению чувствительности тканей к инсулину, сопровождающемуся компенсаторной гиперинсулинемией. Доказано, что менструальная и овуляторная функции могут страдать у пациенток с патологией углеводного обмена. Нарушения синтеза инсулина, обусловленные дисфункцией β -клеток поджелудочной железы, ведут к развитию гиперинсулинемии [52]. С учетом перечисленных фактов в задачи нашей исследовательской работы входил анализ углеводного обмена и уровня ИРИ среди участниц.

Наиболее выраженная гиперинсулинемия была характерна для пациенток группы «СПЯ и гипотиреоз» (уровень ИРИ >25 мкЕД/мл был диагностирован в 11,5% случаев), а также у этих больных обнаружен наибольший показатель ИРИ ($21,3 \pm 1,68$ мкЕД/мл) и уровень гликемии ($5,92 \pm 1,06$ ммоль/л) натощак. Концентрация инсулина и глюкозы по данным нашего исследования коррелировала с ИМТ, что подтверждает факт ухудшения метаболического профиля с повышением массы тела. При этом наличие сопутствующей патологии щитовидной железы будет ухудшать параметры углеводного обмена больных, а гиперинсулинемия натощак связана не только с ожирением (в большей степени), но и с другими факторами, сопряженными с СПЯ [20].

В группе «СПЯ и гипотиреоз» были зарегистрированы более высокие показатели ДГЭАС и более низкие уровни ГСПГ, что увеличивает выраженность гиперандрогении и, в свою очередь, усугубляет метаболические нарушения. Чрезмерная концентрация андрогенов в яичнике может способствовать преждевременной лютеинизации клеток гранулезы и препятствовать созреванию ооцитов. Аномально высокая концентрация ЛГ во время всего менструального цикла дополнительно оказывает негативное воздействие. Предполагается, что гормон вызывает неполное созревание яичников во время первой фазы цикла и слабую восприимчивость эндометрия в лютеальной фазе [63].

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. Т3 и св. Т4 сочеталось с высококонормальным уровнем ПРЛ, что отражает стимулирующий характер влияния недостатка гормонов щитовидной железы на его секрецию и соответствует данным других авторов. Механизм нарушения репродуктивной функции при сочетании СПЯ и гипотиреоза носит сложный характер: во-первых, увеличивается концентрация ПРЛ, который блокирует действие гонадотропных гормонов на яичники; во-вторых, уменьшается синтез эстрадиола, увеличивается соотношение ЛГ к ФСГ, что ведет к появлению недостаточности 2 фазы менструального цикла или развитию его однофазности; синтез прогестерона снижается, следствием чего может стать невынашивание беременности или бесплодие. Компенсация гипотиреоза может привести к снижению ПРЛ [71].

Нарушение функции щитовидной железы является фактором, значительно усугубляющим выраженность метаболических и гормональных нарушений у больных СПЯ. Это приводит к значительному снижению уровня ГСПГ, закономерному повышению свободных фракций яичниковых андрогенов, возрастанию концентрации ДГЭАС, что увеличивает степень выраженности гиперандрогении и потенцирует ИР и дислипидемию. Данное явление нашло подтверждение в нарушениях гормонального и биохимического профиля наших пациенток.

При анализе ультразвуковой картины участницбольные 2-й группы ожидаемо имели большой объем щитовидной железы и кистозную трансформацию органа. Хотя в группе «СПЯ» у 60,8% пациенток не было выявлено каких-либо нарушений, в то же время у 20 женщин диагностированы диффузные изменения с неоднородной мелкозернистой и однородной эхоструктурой. Обнаружение у пациенток с СПЯ вышеуказанных отклонений в тиреоидной эхоструктуре и сопутствующие синдрому гормональные изменения являются, на наш взгляд, факторами, предрасполагающими к развитию патологии щитовидной железы [101].

Одним из критериев диагностики СПЯ является ультразвуковая картина поликистозных яичников, которая характеризуется следующими признаками: объем яичников $> 10 \text{ см}^3$, мелкокистозные изменения структуры (в одном срезе > 10 фолликулов, не превышающих диаметр 8 мм), утолщенная капсула, высокоэхогенная строма, занимающая $> 25\%$ объема органа. На фоне мелкокистозной трансформации структуры яичников часто регистрируют высокие показатели тестостерона и ЛГ, а показатели объема этого органа напрямую взаимосвязаны с уровнем тестостерона, ЛГ, ДГЭАС и выраженностью ИР [27; 100].

У пациенток с СПЯ и гипотиреозом по данным УЗИ были зарегистрированы наибольшие объемы яичников, меньшая толщина эндометрия и наибольшая частота гипоплазии матки, что свидетельствует о более выраженном нарушении гормонального статуса при сопутствующей дисфункции щитовидной железы по сравнению с больными других групп. Овариальные объемы в 1-й и 2-й группах превышали референсные показатели, однако статистически значимо не отличались. Косвенные признаки аднексита и хронического эндометрита чаще встречались в 1-й группе, что могло быть обусловлено большей долей участниц, живущих половой жизнью. В группах с патологией щитовидной железы чаще выявляли кисты яичников, что свидетельствует о более значимом нарушении овуляторной функции. Достаточно молодой возраст участниц исследования может объяснить низкую распространенность доброкачественных гиперпластических заболеваний миометрия (миомы, внутренний эндометриоз).

По результатам нашего исследования наибольшей прогностической значимостью в лечении бесплодия обладали следующие параметры: возраст, объем яичников и количество антральных фолликулов, которые напрямую коррелировали с частотой наступления беременности.

Лечение СПЯ требует мультидисциплинарного подхода, который включает изменение образа жизни, медикаментозное и хирургическое лечение, а также их комбинацию. Соблюдение диетических рекомендаций и расширение физических нагрузок, направленных на снижение веса, считаются начальным этапом лечения. Уменьшение абдоминального ожирения способствует не только изменению метаболизма, но и уменьшению избытка андрогенов [54; 67]. Учитывая, что только 15% пациенток с морбидным ожирением способны достигнуть значимых результатов в снижении веса, у этой категории больных может использоваться бариатрическая хирургия, которая позволяет предотвратить или остановить прогрессирование метаболических нарушений, уменьшить сердечно-сосудистые риски и улучшить репродуктивный прогноз [26].

При отсутствии эффекта от рационального сбалансированного питания с ограничением калорийности и физических нагрузок у пациенток с нарушениями углеводного обмена может использоваться медикаментозная терапия метаболических расстройств и клинических проявлений гиперандрогении. Препаратом, улучшающим чувствительность периферических тканей к инсулину, является метформин. Его основное действие заключается в ингибировании продукции глюкозы в печени, а также повышении чувствительности периферической ткани к инсулину, что положительно влияет на восстановление овуляторного цикла у пациенток с СПЯ [129]. 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 ≥ 25 кг/м²; в группах повышенного риска

нарушений углеводного обмена и в определенных этнических группах (пациенток, проживающих в Дагестане, можно считать группой повышенного риска по метаболическим нарушениям) [1; 113].

Для эффективного лечения клинических проявлений гиперандрогении и менструальной дисфункции при СПЯ традиционно используют КОК и антиандрогены. Механизм действия гормональных контрацептивов заключается в способности эстрогенов, входящих в их состав, подавлять ЛГ и увеличивать продукцию ГСПГ в печени, тем самым снижая уровень мужских половых гормонов и уменьшая объем яичников. Так как гирсутизм негативно влияет на психологический статус пациенток, антиандрогенный эффект оральных контрацептивов благоприятно сказывается не только на внешнем виде больных, но и на качестве их жизни [13]. Антиандрогены действуют путем конкурентного ингибирования, связывания и задержки тестостерона и дигидротестостерона в клетках-мишенях. Вместе с тем они усиливают связывание тестостерона в плазме. Применение антиандрогенов снижает концентрацию эстрадиола, ЛГ, кортизола, альдостерона, ГСПГ и надпочечниковых андрогенов [53].

При оценке результатов проведенной терапии были зарегистрированы значимые улучшения метаболических и гормональных показателей, снижение массы тела, что подтверждает обоснованность комплексного подхода в лечении пациенток с СПЯ и сопутствующей тиреоидной патологией. Однако снижение веса оказалось наиболее заметным у пациенток группы «СПЯ», это сопровождалось более выраженными изменениями параметров углеводного обмена, липидного спектра и гиперандрогении: снижением уровня гликемии, ИРИ, показателей тестостерона и повышением ГСПГ, а также статистически значимым уменьшением объема яичников в сравнении с группой «СПЯ и гипотиреоз». Данная схема терапии способствовала улучшению метаболического профиля и восстановлению регулярных менструальных циклов, а у пациенток, планирующих беременность – к реализации репродуктивной функции. В группе пациенток с СПЯ и ДЭЗ лечение препаратом йода оказало положительный эффект на объем щитовидной железы участниц исследования – он статистически значимо снизился.

В случае неэффективности терапевтических методов пациентки с СПЯ направляются на оперативное вмешательство: электрокаутеризация яичников и клиновидная резекция яичников (в настоящее время ее использование ограничено ввиду значимого снижения овариального резерва). Хирургическое лечение позволяет снизить уровень тестостерона; пациентки отмечают восстановление менструальной и овуляторной функций, наступление долгожданной беременности. Как правило, хирургическое лечение приводит к восстановлению фертильности в течение ближайших 6-12 месяцев [117].

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 [86].

После применения различных схем и методов лечения бесплодия максимальная частота маточной беременности была зарегистрирована в группе «СПЯ» по сравнению с двумя другими группами. В 21,6% случаев была диагностирована угроза прерывания, что соответствует данным об отягощенном акушерском анамнезе у пациенток с СПЯ [127]

Таким образом, результаты нашей исследовательской работы 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 может оказывать 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 иммунным 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 сокращений и условных обозначений

АИТ - аутоиммунный тиреоидит

АТ-ТПО - антитела к тиреопероксидазе

ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны

ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

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

Т3 - трийодтиронин

Т4 - тироксин

ТТГ- тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХС - общий холестерин

НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance- IR

Список литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Григорян О.Р. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению) / Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации – М., 2016.
2. Андреева Е.Н., Дедов И.И., Деркач Д.А., Мельниченко Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ // Под общей редакцией Дедова И. И.; Мельниченко Г.А. – 2-е издание исправленное и дополненное. – М., 2013.
3. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Дедов И.И. Психологические особенности больных при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2013. – № 3. – С.25-29.
4. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска при синдроме поликистозных яичников после лечения метформином // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011.– № 2. – С.35-41.
5. Геворкян М.А., Блинов Д.В., Смирнова С.О. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – №1. –С.39-49.
6. Гродницкая Е.Э., Ильина Н.А., Довженко Т.В., Латышкевич О.А., Курцер М.А., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников - междисциплинарная проблема // Доктор ру. – 2016. –№3. – С.59-65.
7. Довженко Т.В., Ильина Н.А., Гродницкая Е.Э. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников // Социальная и клиническая психиатрия. –2015. – № 2. – С.94-100.
8. Шереметьева Е.В. Метаболические риски и психологические особенности больных при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.02 / Шереметьева Екатерина Викторовна. – М., 2012. – С.26.

9. Шереметьева Е., Андреева Е., Дедов И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска у женщин с синдромом поликистозных яичников после монотерапии метформином и комбинированной терапии // *Врач.* – 2012. – № 8. – С.56-61.
10. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2012. – № 3. – С.56-61.
11. Ahearn J., Shields K.J., Liu C.C., Manzi S. Cardiovascular disease biomarkers across autoimmune diseases // *Clin Immunol.* – 2015. – Vol.161. – P.59-63.
12. Alpanes M., Alvarez-Blasco F., Fernandez-Duran E., Luque-Ramirez M., Escobar-Morreale H.F. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol.177. – P.399–408.
13. Amiri M., Kabir A., Nahidi F., Shekofteh M., Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Contracept Reprod Health Care.* – 2018. – Vol.23. – P.64-77.
14. Anaforoglu I., Topbas M., Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – Vol.34. – P.295-264.
15. Azziz R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016. – Vol.12. – P.74–75.
16. Azziz R. Polycystic ovary syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – Vol.2. – P.16057.
17. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J., Legro R., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H., Yildiz B. Polycystic ovary syndrome // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol. 2. – P.16057.
18. Balen A. H. et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol.22. – P.687–708.

19. Behboudi-Gandevani S., Ramezani Tehrani F., Rostami Dovom M., Farahmand M., Bahri Khomami M., Noroozzadeh M., Kabir A., Azizi F. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. – Vol.32. – P.343-53.
20. Benetti-Pinto C.L., Piccolo V.B., Yela D.A., Garmes H. Thyroid-stimulating Hormone and Insulin Resistance: Their Association with Polycystic Ovary Syndrome without Overt Hypothyroidism // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2017. –Vol.39. – P.224-228.
21. Bevilacqua A., Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016. –Vol.37. – P.129–139.
22. Burchall G.F., Piva T.J., Linden M.D., Gibson-Helm M.E., Ranasinha S., Teede H.J. Comprehensive Assessment of the Hemostatic System in Polycystic Ovarian Syndrome // *Semin Thromb Hemost.* – 2016. – Vol.42. – P.55-62.
23. Calvar C.E., Bengolea S.V., Deutsch S.I., Hermes R., Ramos G., Loyato M. High frequency of thyroid abnormalities in polycystic ovary syndrome // *Medicina (B Aires).* – 2015. – Vol.75. – P.213-7.
24. Carmina E. et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol.3. – P.580–599.
25. Celik C., Abali R., Tasdemir N., Guzel S., Yuksel A., Aksu E., Yilmaz M. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? // *Gynecol Endocrinol.* – 2012. – Vol.28. – P.615-618.
26. Christ J.P., Falcone T. Bariatric Surgery Improves Hyperandrogenism, Menstrual Irregularities, and Metabolic Dysfunction Among Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // *Obes Surg.* – 2018. – Vol.28. – P.2171-2177.
27. Christodoulaki C., Trakakis E., Pergialiotis V., Panagopoulos P., Chrelias C., et al. Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Insulin Resistance and Ovarian Volume Estimation in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome // *J Family Reprod Health.* – 2017. – Vol.11. – P.24-29.

28. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease // *Lancet*. – 2012. – Vol. – 379. – P.1142-1154.
29. Costa N.N., Cordeiro M.S., Silva T.V., Sastre D., Santana P.P., Sá A.L., Sampaio R.V., Santos S.S., Adona P.R., Miranda M.S., Ohashi O.M. Effect of triiodothyronine on developmental competence of bovine oocytes // *Theriogenology*. – 2013. – Vol.9. – P.295-301.
30. Day F. R. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol.6. – P.8464.
31. De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V., Massaro M.G., Morgante G., Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2016. – Vol.14. – P.38.
32. Dewailly D. et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol.20. – P.334–352.
33. Dittmar M., Libich C., Brenzel T., Kahaly G.J. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases // *Horm Metab Res.* – 2011. – Vol.43. – P.200-204.
34. Dittrich R., Kajaia N., Cupisti S., Hoffmann I, Beckmann M.W., Mueller A. Association of thyroid-stimulating hormone with insulin resistance and androgen parameters in women with PCOS // *Reprod Biomed Online.* – 2009. – Vol.19. – P.319-25.
35. Doherty D.A. et al. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol.125. – P.1397–1406.
36. Dong Y.H., Fu D.G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. – Vol.23. – P.3611-3618.
37. Du D., Li X. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med.* – 2013. – Vol.6. – P.880-889.
38. Dumesic D. A. et al. Hyperandrogenism accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol.101. – P.4178–4188.

39. Escobar-Morreale H.F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol.14. – P.270–284.
40. Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramírez M., González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol.95. – P.1048-58.e1-2.
41. Escobar-Morreale H.F., Roldán-Martín M.B. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol.39. – P.639–648.
42. Escobar-Morreale H.F., Santacruz E., LuqueRamirez M., Botella Carretero J.I. Prevalence of ‘obesity-associated gonadal dysfunction’ in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis // *Hum. Reprod. Update*. – 2017. – Vol.23. – P.390–408.
43. Fenichel P., Rougier C., Hieronimus S., Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2017. – Vol.78. – P.176-185.
44. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness // *Diabetologia*. – 1999. – Vol.42. P.1367–1374.
45. Filippou P., Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? // *Hum. Reprod. Update*. – 2017. – Vol.23. – P.421–432.
46. Fontenelle L.C., Feitosa M.M., Severo J.S. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms // *Horm Metab Res*. – 2016. – Vol.48. – P.787-794.
47. Gaberscek S., Zaletel K., Schwetz V., Pieber T., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol.172. – P.R9–R21.
48. Ganie M.A., Marwaha R.K., Aggarwal R., Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – Vol.162. – P.1117-1122.

49. Garelli S., Masiero S., Plebani M., Chen S., Furmaniak J., Armanini D., Betterle C. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – Vol.169. – P.248-251.
50. Gleicher N., Barad D., Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? // *Autoimmun Rev.* – 2007. – Vol.7. – P.42-5.
51. Glinborg D., Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol.* – 2017. – Vol.176. – P.R53-R65.
52. Glueck C.J., Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics // *Metabolism.* – 2018. – pii: S0026-0495(18)30233-6. [Epub ahead of print]
53. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). 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 1 // *Endocr Pract.* – 2015. – Vol.21. – P.1291-300.
54. Harrison C.L., Stepto N.K., Hutchison S.K., Teede H.J. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome // *Clinical Endocrinology.* – 2012. – Vol.76. – P.351–357.
55. Hefler-Frischmuth K., Walch K., Huebl W., Baumuehlner K., Tempfer C., Hefler L. Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol.93. – P.2291-4.
56. Hepşen S., Karaköse M., Çakal E., Öztekin S., Ünsal İ., Akhanlı P., Uçan B., Özbek M. The assessment of thyroid autoantibody levels in euthyroid polycystic ovary syndrome patients // *J Turk Ger Gynecol Assoc.* – 2018. – Apr 27. [Epub ahead of print]
57. Hughes G.C. Progesterone and autoimmune disease // *Autoimmunity Reviews.* – 2012. – Vol.11. – P.A502–A514.

58. Janssen O.E., Mehlmauer N., Hahn S., Offner A.H., Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol.* – 2004. – Vol.150. – P.363-369.
59. Joham A.E. et al. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy // *Semin. Reprod. Med.* – 2016. – Vol.34. – P.93–101.
60. Kirby J. Polycystic Ovary Syndrome. Acne form Eruptions // *Dermatology.* – 2014. – P.149-154.
61. Kaczmarek C., Haller D.M., Yaron M. Healthrelated quality of life in adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome: a systematic review // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2016. – Vol.29. – P.551–557.
62. Katulande P., Kariyawasam S.S., Senanayake H.M., Weerakkodi M. Multicystic ovaries and pituitary pseudo-adenoma associated with primary hypothyroidism // *J Obstet Gynaecol.* – 2013. – Vol.33. – P.17-9.
63. Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A.R., Meczekalski B. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – Vol.2. – P.87-91.
64. Kennedy R.L., Malabu U.H., Jarrod G., Nigam P., Kannan K., Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond // *J Obstet Gynaecol.* – 2010. – Vol.30. – P.774-83.
65. Kowalczyk K., Franik G., Kowalczyk D., Pluta D., Blukacz Ł., Madej P. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – Vol.21. – P.346-360.
66. Krul-Poel Y.H., Snackey C., Louwers Y., Lips P., Lambalk C.B., Laven J.S., Simsek S. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review // *European Journal of Endocrinology.* – 2013. – Vol.169. – P.853–865.
67. Kuchenbecker W.K, Groen H., van Asselt S.J., Bolster J.H., Zwerver J., Slart R.H., Jagt V., Muller Kobold A.C., Wolffenbuttel B.H., Land J.A. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation // *Human Reproduction.* – 2011. – Vol.26. – P.2505–2512.

68. Kyaw Tun T., McGowan A., Phelan N., Correia N., Boran G., O'Connor A.L., Roche H.M., Gibney J. Obesity and Insulin Resistance Are the Main Determinants of Postprandial Lipoprotein Dysmetabolism in Polycystic Ovary Syndrome // *Int J Endocrinol.* – 2016. – Vol.2016. – P.9545239.
69. Lambert M., Hocké C., Jimenez C., Frantz S., Papaxanthos A., Creux H. Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2016. – Vol.9. – P.30214-30224.
70. Leyden J., Stein-Gold L., Weiss J. Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne // *Dermatol. Ther.* – 2017. – Vol.7. – P.293–304.
71. Li H., Li J. Thyroid disorders in women // *Minerva Med.* – 2015. – Vol.106. – P.109-14.
72. Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J., Moran L.J. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update.* – 2012. – Vol.18. – P.618–637.
73. Lo J.C. et al. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol.29. – P.1915–1917.
74. Martinez-Garcia M.A. et al. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol.98. – P.E388–E396.
75. Markopoulos M.C., Kassi E., Alexandraki K.I., Mastorakos G., Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol.172. – P.R79–91.
76. Medenica S., Nedeljkovic O., Radojevic N., Stojkovic M., Trbojevic B., Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol.19. – P.977-87.
77. Minooe S., Ramezani Tehrani F., Mirmiran P., Azizi F. Low birth weight may increase body fat mass in adult women with polycystic ovarian syndrome // *Int J Reprod Biomed (Yazd).* – 2016. – Vol.14. – P.335-340.
78. Moghetti P. et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. –

Vol.98. – P.E628–E637.

79. Moran L., Misso M., Wild R., Norman R. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis // *Hum Reprod Update*. – 2010. – Vol.16. – P.347–363.

80. Muderris I.I., Boztosun A., Oner G., Bayram F. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism // *Ann Saudi Med*. – 2011. – Vol.31. – P.145-51.

81. Musso C. et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective // *Medicine*. – 2004. – Vol.83. – P.209–222.

82. Negro R., Formoso G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol.91. – P.2587-2591.

83. Nestler J.E. et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1998. – Vol.83. – P.2001–2005.

84. Nilsson E., Klukovich R., Sadler-Riggelman I., Beck D., Xie Y., Yan W., Skinner M.K. Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency // *Epigenetics*. – 2018. – Vol.13. – P.875-895.

85. Novais J.S., Benetti-Pinto C.L., Garmes H.M., Jales R.M., Juliato C.R. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis // *Gynecol Endocrinol*. – 2015. – Vol.31. – P.48-51.

86. Oróstica L., Rosas C., Plaza-Parrochia F., Astorga I., Gabler F., García V., Romero C., Vega M. Altered Steroid Metabolism and Insulin Signaling in PCOS Endometria: Impact in Tissue Function // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol.22. – P.5614-5624.

87. Ott J., Aust S., Kurz C., Nouri K., Wirth S., Huber J.C. et al. Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating Hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol.94. – P.2895-7.
88. Panidis D. et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol.27. – P.541–549.
89. Pasquali R., Diamanti-Kandarakis E., Gambineri A. Secondary polycystic ovary syndrome: theoretical and practical aspects // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol.175. – P.R157–R169.
90. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2018. – Vol.182. – P.27-36.
91. Pellatt L., Hanna L., Brincat M., Galea R., Brain H., Whitehead S., Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – Vol.92. – P.240–245.
92. Pergialiotis V., Konstantopoulos P., Prodromidou A., Florou V., Papantoniou N., Perrea D.N. Management of endocrine disease: the impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Endocrinology.* – 2017. – Vol.176. – P.R159–R66.
93. Petrikova J., Lazurova I., Yehuda S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity // *European Journal of Internal Medicine.* – 2010. – Vol.21. – P.369–371.
94. Pikee S., Shivani S., Jayshree B. Endocrine and Metabolic Profile of Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome // *J Obstet Gynaecol India.* – 2016. – Vol.66. – P.560-566.
95. Plowden T.C., Schisterman E.F., Sjaarda L.A., Zarek S.M., Perkins N.J., Silver R., Galai N., DeCherney A.H., Mumford S.L. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol.6. – P.2358-2365.
96. Poppe K., Glinoeer D., Tournaye H., Devroey P., van Steirteghem A.,

Kaufman L., Velkeniers B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol.88. – P.4149-4152.

97. Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Ovarian and Extra-Ovarian Mediators in the Development of Polycystic Ovary Syndrome // *J Mol Endocrinol.* – 2018. – Vol.61. – P.R161-R184.

98. Quintero O.L., Amador-Patarroyo M.J., Montoya-Ortiz G., Rojas-Villarraga A., Anaya J.M. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity // *Journal of Autoimmunity.* – 2012. – Vol.38. – P.J109–J119.

99. Ravn P., Haugen A.G., Glinborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss // *Minerva Endocrinol.* – 2013. – Vol.1. – P.59-76.

100. Reid S.P., Kao C.N., Pasch L., Shinkai K., Cedars M.I., Huddleston H.G. Ovarian morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a cross sectional study // *Fertil Res Pract.* – 2017. – Vol.3. – P.8.

101. Romitti M., Fabris V.C., Ziegelmann P.K., Maia A.L., Spritzer P.M. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis // *Endocr Connect.* – 2018. – Vol.7. – P.1158-1167.

102. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited // *Endocr Rev.* – 2016. – Vol.37. – P.467-520.

103. Rotondi M., Cappelli C., Magri F., Botta R., Dionisio R., Iacobello C., De Cata P., Nappi R.E., Castellano M., Chiovato L. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2011. – Vol.75. – P.378-81.

104. Rutkowska A.Z., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol.106. – P.948–958.

105. Schmidt T.H. et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome // *JAMA Dermatol.* – 2016. – Vol.152. – P.391–398.

106. Sen A., Kushnir V.A., Barad D.H., Gleicher N. Endocrine autoimmune

diseases and female infertility // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2014. – Vol.1037. – P.50.

107. Seungdamrong A. The Impact and Management of Subclinical Hypothyroidism for Improving Reproductive Outcomes such as Fertility and Miscarriage // *Semin Reprod Med*. – 2016. – Vol.34. – P.331-336.

108. Spritzer P.M., Lecke S.B., Satler F., Morsch D.M. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome // *Reproduction*. – 2015. – Vol.149. – P.R219–R227.

109. Strowitzki T., Capp E., von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . – 2010. – Vol.149. – P.178-181.

110. Swetha N., Vyshnavi R., Modagan P., Balaji Rajagopalan. A correlative study of biochemical parameters in polycystic ovarian syndrome // *Int J Biol Med Res*. – 2013. – Vol.4. – P.3148- 3154.

111. Taghavi M.S., Rokni H., Fatemi S. Metformin decreases thyrotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism // *Diab Vasc Dis Res*. – 2011. – Vol.8. – P.47-8.

112. Targher G., Zoppini G., Bonora E., Moghetti P. Hemostatic and fibrinolytic abnormalities in polycystic ovary syndrome // *Semin Thromb Hemost*. –2014. – Vol.40. – P.600-18.

113. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod*. – 2018. – Vol.33. – P.1602-1618.

114. Thangaratinam S., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence // *Br Med J*. – 2011. – Vol.5. – P.9-342.

115. Thomson R.L., Spedding S., Brinkworth G.D., Noakes M., Buckley J.D. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome // *Fertility and Sterility*. –

2013. – Vol.99. – P.1779–1785.

116. Vink J.M., Sadrzadeh S., Lambalk C.B., Boomsma D.I. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol.91. – P.2100–2104.

117. Vitek W., Hoeger K., Legro R.S. Treatment strategies for infertile women with polycystic ovary syndrome // *Minerva Ginecol.* – 2016. – Vol.68. – P.450-7.

118. Wang P.Y., Protheroe A., Clarkson A.N., Imhoff F., Koishi K., McLennan I.S. Müllerian inhibition substance contributes to sex-linked biases in the brain and behavior // *PNAS.* – 2009. – Vol.106. – P.7203–7208.

119. Wang X., Ding X., Xiao X., Xiong F., Fang R. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol.16. – P.3077-3081.

120. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology.* – 2009. – P.EJE-9–EJE0432.

121. Welt C.K., Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2013. – Vol.98. – P.4629–4638.

122. Wild R.A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W., Lobo R., Norman R.J., Talbott E., Dumesic D.A. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol.95. – P.2038-49.

123. Witchel S.F., Lee P.A., Suda-Hartman M., Trucco M., Hoffman E.P. Evidence for a heterozygote advantage in congenital adrenal hyperplasia due to 21hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol.82. – P.2097–2101.

124. Wojtusik J., Johnson P.A. Vitamin D regulates anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells of the hen // *Biology of Reproduction.* – 2012. – P.86-91.

125. Wood J.R. et al. Valproate-induced alterations in human theca cell gene expression: clues to the association between valproate use and metabolic side effects // *Physiol. Genom.* – 2005. – Vol.20. – P.233–243.
126. Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? // *Women's Health.* – 2013. – Vol.9. – P.505–507.
127. Yu H.F., Chen H.S., Rao D.P., Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol.95. – P.4863.
128. Zaletel K., Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease // *Curr Genomics.* – 2011. – Vol.12. – P.576-588.
129. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications // *Int J Mol Sci.* –2018. – Vol.19. – P.pii: E2863.
130. Zuuren van E.J., Fedorowicz Z., Schoones J. Interventions for female pattern hair loss // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol.5. – P.CD007628.