

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • том 13 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jirbis-1.ru.



Клинико-диагностические особенности у больных с гипертиреозом и с синдромом гиперандрогении в репродуктивном периоде

Н.Э. Ахундова

Азербайджанский медицинский университет;

Азербайджан, AZ 1078 Баку, ул. Братьев Мардановых, д. 100

Для контактов: Натаван Эльдар Кызы Ахундова, e-mail: mic_atu@mail.ru

Резюме

Цель исследования: изучить клинико-диагностические проявления гиперандрогении (ГА) у больных с субклинической формой тиреотоксикоза.

Материалы и методы. Обследовано 63 женщины с заболеваниями щитовидной железы и с клиническими проявлениями ГА, из которых у 17 (27 %) были выявлены клинико-диагностические проявления гипертиреоза и ГА. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин в возрасте от 20 до 44 лет без признаков ГА. Всем находившимся под наблюдением женщинам (пациенткам с тиреотоксикозом и синдромом ГА и женщинам из контрольной группы) было проведено клиническое обследование, а также оценка гормонального статуса: в сыворотке крови были определены уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, пролактина, эстрадиола (E_2), эстрона, общего тестостерона ($T_{общ}$), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), свободного трийодтиронина ($T_{3своб}$), свободного тироксина ($T_{4своб}$), глобулина, связывающего половой гормон (ГСПГ), андростендиона, антимюллерового гормона.

Результаты. У пациенток с гипертиреозом и синдромом ГА по сравнению с контрольной группой установлено существенное повышение ($p < 0,05$) уровней ФСГ, ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, содержания эстрона, 17-ОПГ, $T_{общ}$, андростендиона, ДГЭА-С, $T_{3своб}$, $T_{4своб}$, а также статистически значимое ($p < 0,05$) снижение значений ТТГ ($0,390 \pm 0,003$ мМЕ/мл), E_2 ($49,86 \pm 4,00$ пг/мл) и ГСПГ ($49,65 \pm 1,20$ нмоль/л). Патогенетическая терапия включала лечение гипертиреоза тирозолом (5–10 мг/сут в течение 3 мес) с подбором индивидуальной дозы с последующим лечением проявлений синдрома ГА препаратами комбинированной оральной контрацепции, что позволило существенно снизить ($p < 0,05$) значения ЛГ, ЛГ/ФСГ, эстрона, 17-ОПГ, $T_{3своб}$, $T_{4своб}$, андростендиона ($2,640 \pm 0,008$ нг/мл), ДГЭА-С ($2,15 \pm 0,14$ пг/мл), $T_{общ}$ ($1,32 \pm 0,10$ нг/мл) и значительно ($p < 0,05$) увеличить содержание E_2 ($69,46 \pm 2,58$ пг/мл), ГСПГ ($59,59 \pm 2,80$ нмоль/л) и ТТГ ($1,79 \pm 0,16$ мМЕ/мл).

Заключение. Комплексная патогенетическая терапия снижает клинические проявления гипертиреоза и синдрома ГА и восстанавливает менструальную и генеративную функции у данного контингента женщин.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, синдром гиперандрогении, репродуктивный период

Статья поступила: 11.09.2019; в доработанном виде: 12.11.2019; принята к печати: 19.12.2019.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Ахундова Н.Э. Клинико-диагностические особенности у больных с гипертиреозом и с синдромом гиперандрогении в репродуктивном периоде. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):279–288. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.279-288.

Clinical and diagnostic manifestations in women of reproductive age having both hyperthyroidism and hyperandrogenism

Natavan E. Akhundova

Azerbaijan Medical University; 100 Brat'yev Mardanov'ykh St., Baku AZ 1078, Azerbaijan

Corresponding author: Natavan E. Akhundova, e-mail: mic_amu@mail.ru

Abstract

Aim: to study the clinical and diagnostic manifestations of hyperandrogenism (HA) in women with subclinical thyrotoxicosis.

Materials and methods. Sixty three hyperthyroid women with clinical manifestations of HA were examined. Of these, 17 patients (27.0 %) were diagnosed with hyperthyroidism and HA. The control group included 20 practically healthy women of the similar age (20–44 years old) with no signs of HA or other hormonal disorders. All women under observation (patients with thyrotoxicosis and HA syndrome and women from the control group) underwent a thorough clinical examination and were assessed for their hormonal status using biochemical assays. The levels of follicle-stimulating (FSH), luteinizing (LH), thyroid-stimulating (TSH) hormones, prolactin, estradiol (E_2), estrone, and total testosterone (T_{total}) were measured as well as the levels of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), free triiodothyronine (T_{3free}), free thyroxine (T_{4free}), sex hormone binding globulin (SHBG), androstenedione, and antimüllerian hormone.

Results. Patients with hyperthyroidism and HA had significantly ($p < 0.05$) higher (than normal) levels of FSH, LH, LH/FSH, estrone, 17-OHP, T_{total} , androstenedione, DHEA-S, T_{3free} , and T_{4free} , as well as lower levels ($p < 0.05$) of TSH (0.390 ± 0.003 mU/ml), E_2 (49.86 ± 4.00 pg/ml), and SHBG (49.65 ± 1.20 nmol/L). A course of pathogenetic therapy that included anti-hyperthyroidism treatment (tyrosol 5–10 mg/day for 3 months) followed by anti-HA treatment (combined oral contraceptives) resulted in significant ($p < 0.05$) reduction in LH, the LH/FSH ratio, estrone, 17-OHP, T_{3free} , T_{4free} , androstenedione (2.64 ± 0.008 ng/ml), DHEA-S (2.15 ± 0.14 pg/ml), T_{total} (1.32 ± 0.10 ng/ml) and in significant ($p < 0.05$) increase in E_2 (69.46 ± 2.58 pg/ml), SHBG (59.59 ± 2.8 nmol/L), and TSH (1.79 ± 0.16 mU/ml).

Conclusion. Combined pathogenetic therapy reduces the clinical manifestations of hyperthyroidism and HA syndrome, and restores the menstrual and reproductive functions of women.

Key words: thyrotoxicosis, hyperandrogenism syndrome, reproductive period

Received: 11.09.2019; **in the revised form:** 12.11.2019; **accepted:** 19.12.2019.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation: Akhundova N.E. Clinical and diagnostic manifestations in women of reproductive age having both hyperthyroidism and hyperandrogenism. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):279–288. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.279-288.

Введение / Introduction

Гипертиреоз – это эндокринный синдром, сопровождающийся избыточным содержанием уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови [1].

Диагностика тиреотоксикоза основывается на характерных клинических проявлениях, включающих симптомы и признаки тиреотоксикоза, увеличение свободного тироксина и свободного трийодтиронина и низкое содержание тиреотропного гормона (ТТГ)

[2, 3]. У больных с гипертиреозом отмечается высокая частота бесплодия, нарушения менструации, олигоменорея [4–6].

Несмотря на различные патогенетические механизмы эндокринных заболеваний, одним из клинических проявлений таких патологий может быть гиперандрогения (ГА). В основе ГА лежит повышение количества и/или активности андрогенов. У данных больных наряду с вирилизирующим и анаболическим

действием андрогенов выявляется нарушение фолликулогенеза, овуляции [7–11].

По данным научных исследований, в основе ГА отмечается повышение уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона, 4-андростендиона, 5-андростендиола, тестостерона, 5 α -дигидротестостерона [12–15].

Следует отметить, что в литературе практически отсутствуют сведения о клинико-диагностических проявлениях ГА у больных с тиреотоксикозом. В ряде работ рассматриваются некоторые аспекты нарушений репродуктивной функции при патологии щитовидной железы, однако даны сведения только о клинической симптоматике без освещения изменений половых гормонов [8]. В других исследованиях авторы оценивали уровень лишь некоторых гормонов, характеризующих репродуктивную функцию, что не позволяло получить полную картину изменений гормонального статуса [16]. Исходя из актуальности проблемы, была определена цель исследования.

Цель исследования: изучить клинико-диагностические проявления гиперандрогении у больных с субклинической формой тиреотоксикоза.

Материалы и методы / Materials and methods

На базе кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета было проведено проспективное контролируемое интервенционное исследование, в ходе которого было обследовано 63 женщины с заболеваниями щитовидной железы и клиническими проявлениями ГА.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста (15–49 лет) с клиническими признаками ГА (гирсутизм, акне), имеющие заболевания щитовидной железы, потребность в контрацепции.

Критерии исключения: женщины не репродуктивного возраста (до 15 и старше 49 лет); женщины с признаками ГА без заболеваний щитовидной железы, а также имеющие различную патологию щитовидной железы без ГА, беременность.

Оценка гирсутизма / Hirsutism scale

Тяжесть гирсутизма определяли по шкале Ферримана–Голвея [17]. Согласно этой шкале рассчитывают гирсутное число по росту андрогензависимых волос, которые оценивают по 9 областям тела в баллах от 0 до 4. Если сумма баллов составляет более 8, ставят диагноз «гирсутизм». Дополнительно к 9 зонам оценивают степень оволосения предплечья и голени – это индифферентное число. В таком случае сумма баллов оволосения 9 зон тела (7 по передней и 2 по задней поверхности), чувствительных к андрогенам,

носит название гормонального числа, а сумма индифферентного и гормонального чисел дает гирсутное число.

Группа сравнения / Comparison group

Группу сравнения (контрольную) составили 20 практически здоровых женщин в возрасте от 20 до 44 лет без признаков ГА и других гормональных нарушений.

Гормональные исследования / Hormone assays

В сыворотке крови были определены уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, а также содержание пролактина, эстрадиола, эстрона, общего тестостерона ($T_{общ}$), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), кортизола, 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), свободного тригидротиронина ($T_{3своб}$), свободного тироксина ($T_{4своб}$), глобулина, связывающего половой гормон (ГСПГ), антимюллерового гормона, андростендиона. Исследования проводили хемилюминесцентным методом в автономном режиме с применением Abbott-Architect reagentов на аппарате ARC-i 1000 (Architect i1000, Abbot, США).

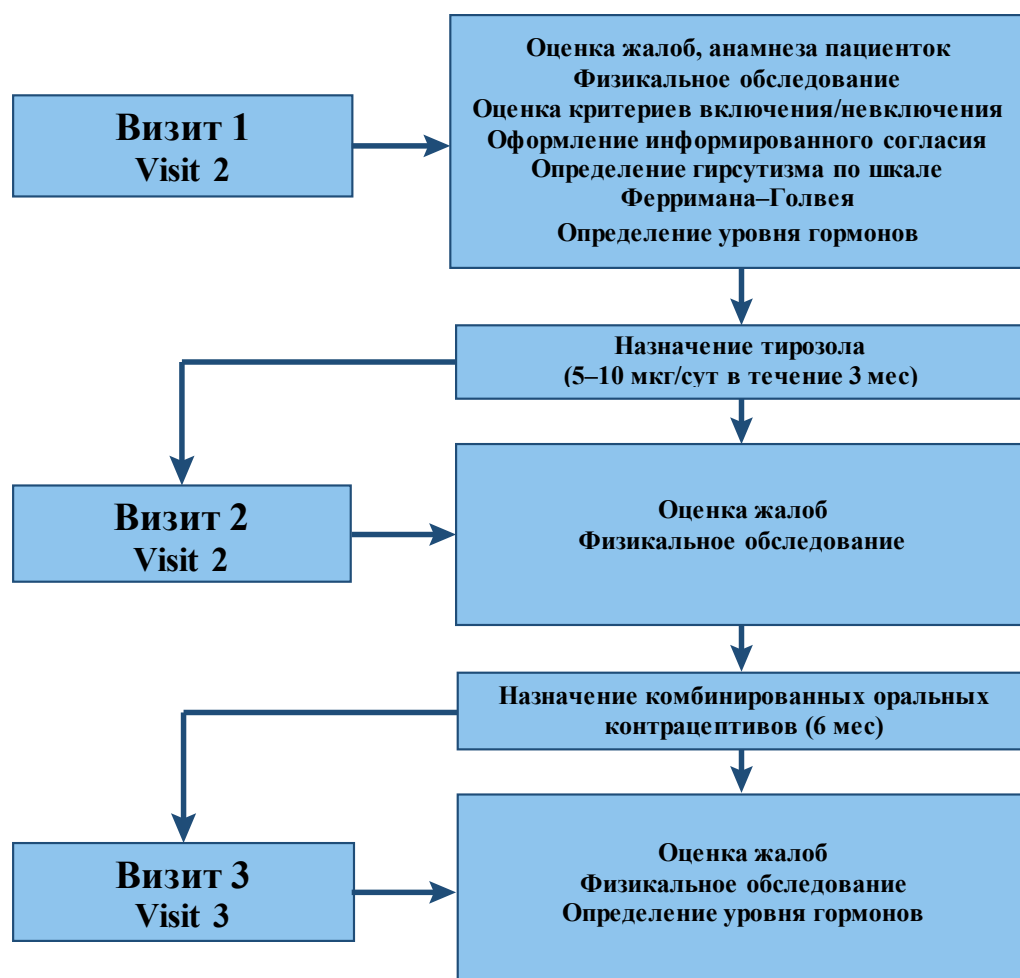
Дизайн исследования / Study design

Всем находящимся под наблюдением женщинам – пациенткам с тиреотоксикозом и синдромом ГА (основная группа) и женщинам из контрольной группы было проведено клиническое обследование, а также оценка гормонального статуса. Терапию получали только пациентки основной группы, протокол исследования представлен в **таблице 1** и на **рисунке 1**.

Наблюдение за пациентками основной группы осуществляли по схеме, включавшей 3 визита. На визите 1 проводили сбор анамнеза, оценку жалоб, физикальное обследование пациенток; определяли соответствие критериям включения в исследование пациенток, которые подписывали информированное согласие на участие в исследовании; далее проводили оценку гирсутизма по шкале Ферримана–Голвея, а также оценку гормонального статуса; затем назначали лечение гипертиреоза тирозолом (5–10 мкг/сут в течение 3 мес). На визите 2 через 3 мес назначали лечение проявлений синдрома ГА в течение 6 мес препаратами комбинированной оральной контрацепции (КОК) – ципротерон 2 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг, после чего осуществлялся визит 3 с оценкой динамики клинических проявлений и гормонального фона. В официальной инструкции по медицинскому применению КОК есть показания: «Лечение андрогензависимых заболеваний у женщин, таких как акне, особенно распространенных форм и форм, сопровождающихся себореей, воспалением или образованием узелков (папулезно-пустулезные угри, узелково-кистозные угри); андрогенетическая алопеция и легкие формы гирсутизма», контрацепция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести».

Таблица 1. Протокол исследования пациенток основной группы.**Table 1.** Examination protocol for patients of the main group.

Методы обследования Tests and examinations	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3
Сбор анамнеза History taking	V		
Оценка жалоб Assessment of patient complaints	V	V	V
Физикальное обследование Physical examination	V	V	V
Оценка критериев включения/невключения Inclusion/non-inclusion decision	V		
Оформление информированного согласия Informed consent procedure	V		
Определение гирсутизма по шкале Ферримана-Голвея Ferriman-Gallwey scale for hirsutism	V		
Определение уровня гормонов Hormone level determination	V		V
Назначение тирозола (5–10 мкг/сут в течение 3 мес) Treatment with tyrosol (5–10 mg/day for 3 months)	V		
Назначение препаратов комбинированной оральной контрацепции (в течение 6 мес) Treatment with combined oral contraceptives for 6 months		V	

**Рисунок 1.** Схема обследования пациенток основной группы.**Figure 1.** Examination program for patients of the main group.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Протокол исследования (№ 3 от 10.10.2018) был одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) Азербайджанского медицинского университета. У всех пациенток было получено информированное согласие на исследование.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для обработки полученных результатов применяли пакет программ «STATGRAPHICS for Windows» (Statgraphics Technologies Inc., США, 2017), предназначенный для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом. Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), минимальное и максимальное значения выборки (min–max). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Из 63 женщин с заболеванием щитовидной железы у 17 (27 %) были определены клинко-диагностические проявления гипертиреоза и ГА.

Средний возраст больных с гипертиреозом и синдромом ГА составил $28,24 \pm 1,57$ (21–42) лет. Исследование особенностей менструальной функции позволило выявить, что менархе у этих больных были в $13,0 \pm 0,27$ (11–15) лет. Длительность менструального цикла составила в среднем $47,82 \pm 3,57$ (25–85) дней, длительность менструации была в пределах $5,2 \pm 0,29$ (3–7) дней.

У больных с гипертиреозом проявления ГА (гирсутизм, нарушения менструальной функции, акне, алопеция, барифония и др.) были обнаружены в $15,35 \pm 0,57$ (12–20) лет. При обследовании было установлено, что у больных с тиреотоксикозом и синдромом ГА масса тела в среднем составила $56,59 \pm 2,27$ (45–67) кг, рост – $1,610 \pm 0,008$ (1,55–1,69) см.

Нарушение менструальной функции проявлялось у 8 (47,1 %) из 17 пациенток полименореей, у 5 (29,4 %) – меноррагией, у 4 (23,5 %) – опсоменореей.

Таким образом, было установлено, что частота полименореи у больных с гипертиреозом и синдромом ГА составила 47,1 %, частота меноррагии – 29,4 %, опсоменореи – 23,5 %.

Обследование больных с гипертиреозом позволило установить, что гирсутизм у них по шкале Ферримана–Голвея составило $18,20 \pm 0,36$ (16–21) баллов, гормональное число – $15,10 \pm 0,37$ (13–18) баллов, индифферентное число было в пределах $3,12 \pm 0,21$ (2–4) балла.

У больных с синдромом ГА были определены клинические проявления и жалобы, характерные для

гипертиреоза. Частота и характер этих жалоб представлены в **таблице 2**.

Как можно видеть, у больных с гипертиреозом и синдромом ГА отмечалась высокая частота проявлений

Таблица 2. Частота жалоб у женщин с гипертиреозом и синдромом гиперандрогении, находящихся в репродуктивном периоде.

Table 2. The frequency of complaints in women of reproductive age with hyperthyroidism and hyperandrogenism.

Жалобы больных Patient complaints	n (%)
Повышенная чувствительность Increased sensitivity	17 (12,7)
Снижение тонуса мышц Decreased muscle tone	5 (3,7)
Потливость Excess sweating	11 (8,2)
Повышенная масса тела BMI higher than normal	4 (3,0)
Учащенное сердцебиение Tachycardia	12 (9,0)
Влажность кожных покровов Wet skin	9 (6,7)
Приливы Flushes	17 (12,7)
Наличие субфебрильной температуры тела Subfebrile body temperature	3 (2,2)
Озноб Chills	7 (5,2)
Выпадение волос Alopecia	12 (9,0)
Ломкость ногтей Brittle nails	10 (7,5)
Плаксивость Tearfulness	17 (12,7)
Агрессия Aggression	3 (2,2)
Экзофтальм Exophthalm	3 (2,2)
Наличие припухлости в области щитовидной железы Swelling over the thyroid gland	4 (3,0)

ний повышенной чувствительности (12,7 %), приливы (12,7 %), плаксивость (12,7 %), учащенное сердцебиение (9 %), выпадение волос (9 %), потливость (8,2 %), ломкость ногтей (7,5 %), повышенная влажность кожных покровов (6,7 %), озноб (5,2 %).

У всех женщин с гипертиреозом и синдромом ГА наблюдали повышение чувствительности, плаксивость, приливы, отмечали учащенное сердцебиение (у 76 %), выпадение волос, потливость (у 64,7 %), ломкость ногтей (у 58,8 %), влажность кожных покро-

Клинико-диагностические особенности у больных с гипертиреозом и с синдромом гиперандрогении в репродуктивном периоде

Таблица 3. Содержание гормонов у женщин с гипертиреозом и синдромом гиперандрогении (ГА), находящихся в репродуктивном периоде.

Table 3. The hormone levels in women of reproductive age with hyperthyroidism and hyperandrogenism (HA).

Показатель Parameter	Группы исследования Study groups		p
	Женщины с гипертиреозом и ГА Women with hyperthyroidism and HA (n = 17)	Практически здоровые женщины Practically healthy women (n = 20)	
ФСГ, мМЕ/мл (M ± σ) FSH, mIU/ml (M ± σ) min-max	7,90 ± 0,74 4,9–17,7	5,9 ± 0,13 3,7–7,8	< 0,05
ЛГ, мМЕ/мл (M ± σ) LH, mIU/ml (M ± σ) min-max	17,20 ± 1,31 10,4–30,0	8,21 ± 0,39 2,6–11,5	< 0,05
ЛГ/ФСГ (M ± σ) LH/FSH (M ± σ) min-max	2,48 ± 0,11 1,90–3,34	1,13 ± 0,06 0,9–1,6	< 0,05
Пролактин, нг/мл (M ± σ) Prolactin, ng/ml (M ± σ) min-max	20,1 ± 1,4 6,71–27,00	16,36 ± 1,15 3,8–25,2	> 0,05
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл (M ± σ) Thyroid-stimulating hormone, mIU/ml (M ± σ) min-max	0,390 ± 0,003 0,10–0,62	2,12 ± 0,11 1,2–3,23	< 0,05
Эстрадиол, пг/мл (M ± σ) Estradiol, pg/ml (M ± σ) min-max	49,86 ± 4,00 25–74	89,23 ± 0,35 40–128	< 0,05
Эстрон, нг/мл (M ± σ) Estrone, ng/ml (M ± σ) min-max	137,60 ± 5,92 74–165	56,51 ± 5,38 48,3–80,5	< 0,05
17-гидроксипрогестерон, нг/мл (M ± σ) 17-hydroxyprogesterone, ng/ml (M ± σ) min-max	1,10 ± 0,09 0,2–1,9	0,140 ± 0,001 0,01–0,50	< 0,05
Общий тестостерон, нг/мл (M ± σ) Total testosterone, ng/ml (M ± σ) min-max	2,86 ± 0,24 1,96–4,8	0,21 ± 0,03 0,08–0,46	< 0,05
Кортизол (8.00–10.00), нг/мл (M ± σ) Cortisol (8.00–10.00), ng/ml (M ± σ) min-max	138,47 ± 6,40 80–184	115,00 ± 0,16 70–150	< 0,05
Андростендион, нг/мл (M ± σ) Androstendione, ng/ml (M ± σ) min-max	3,70 ± 0,17 2,1–4,6	2,11 ± 0,09 0,9–2,0	< 0,05
Дегидроэпиандростерон-сульфат, пг/мл (M ± σ) Dehydroepiandrosterone-sulfate, pg/ml (M ± σ) min-max	3,32 ± 0,28 1,9–5,0	1,28 ± 0,18 0,6–2,1	< 0,05
Антимюллеров гормон, нг/мл (M ± σ) Antimuller hormone, ng/ml (M ± σ) min-max	6,12 ± 0,92 0,8–14,4	5,88 ± 0,07 2,1–9,1	> 0,05
Свободный трийодтиронин, пг/мл (M ± σ) Free triiodothyronine, pg/ml (M ± σ) min-max	4,46 ± 0,14 3,7–5,6	2,18 ± 0,08 1,41–3,00	< 0,05
Свободный тироксин, нг/мл (M ± σ) Free thyroxine, ng/ml (M ± σ) min-max	2,53 ± 0,13 1,9–4,0	1,00 ± 0,08 0,70–1,71	< 0,05
Глобулин, связывающий половой гормон, нмоль/л (M ± σ) Sex hormone binding globulin, nmol/ml (M ± σ) min-max	49,65 ± 1,20 24–71	60,80 ± 1,44 35,0–90,9	< 0,05

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Note: FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone.

Таблица 4. Содержание гормонов у женщин с гипертиреозом и синдромом гиперандрогении (ГА), находящихся в репродуктивном периоде, после комплексной патогенетической терапии.

Table 4. The hormone levels in women of reproductive age with hyperthyroidism and hyperandrogenism (HA) after combined pathogenetic therapy.

Показатель Parameter	Женщины с гипертиреозом и ГА Women with hyperthyroidism and HA (n = 17)		p
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
ФСГ, мМЕ/мл (M ± σ) FSH, mIU/ml (M ± σ) min-max	7,90 ± 0,74 4,90–17,7	6,45 ± 0,63 4–12	> 0,05
ЛГ, мМЕ/мл (M ± σ) LH, mIU/ml (M ± σ) min-max	17,20 ± 1,31 10,4–30,0	9,17 ± 0,84 4,2–18,0	< 0,05
ЛГ/ФСГ (M ± σ) LH/FSH (M ± σ) min-max	2,48 ± 0,11 1,90–3,34	1,36 ± 0,07 0,89–2,00	< 0,05
Пролактин, нг/мл (M ± σ) Prolactin, ng/ml (M ± σ) min-max	20,1 ± 14,0 6,71–27,00	16,20 ± 0,88 6,7–21,0	> 0,05
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл (M ± σ) Thyroid-stimulating hormone, mIU/ml (M ± σ) min-max	0,390 ± 0,003 0,10–0,62	1,79 ± 0,16 0,87–3,40	< 0,05
Эстрадиол, пг/мл (M ± σ) Estradiol, pg/ml (M ± σ) min-max	49,86 ± 4,00 25–74	69,46 ± 2,58 51–85	< 0,05
Эстрон, нг/мл (M ± σ) Estrone, ng/ml (M ± σ) min-max	137,60 ± 5,92 74–165	114,00 ± 3,74 79–132	< 0,05
17-гидроксипрогестерон, нг/мл (M ± σ) 17-hydroxyprogesterone, ng/ml (M ± σ) min-max	1,10 ± 0,09 0,2–1,9	0,78 ± 0,03 0,6–1,1	< 0,05
Общий тестостерон, нг/мл (M ± σ) Total testosterone, ng/ml (M ± σ) min-max	2,86 ± 0,24 1,96–4,80	1,32 ± 0,10 0,7–2,4	< 0,05
Кортизол (8.00–10.00), нг/мл (M ± σ) Cortisol (8.00–10.00), ng/ml (M ± σ) min-max	138,47 ± 6,40 80–184	139,88 ± 5,52 110–180	> 0,05
Андростендион, нг/мл (M ± σ) Androstendione, ng/ml (M ± σ) min-max	3,70 ± 0,17 2,1–4,6	2,640 ± 0,008 2,10–3,11	< 0,05
Дегидроэпиандростерон-сульфат, пг/мл (M ± σ) Dehydroepiandrosterone-sulfate, pg/ml (M ± σ) min-max	3,32 ± 0,28 1,9–5,0	2,15 ± 0,14 1,1–3,1	< 0,05
Антимюллеров гормон, нг/мл (M ± σ) Antimuller hormone, ng/ml (M ± σ) min-max	6,12 ± 0,92 0,8–14,4	5,92 ± 0,85 0,8–12,0	> 0,05
Свободный трийодтиронин, пг/мл (M ± σ) Free triiodothyronine, pg/ml (M ± σ) min-max	4,46 ± 0,14 3,7–5,6	2,87 ± 0,07 2,3–3,3	< 0,05
Свободный тироксин, нг/мл (M ± σ) Free thyroxine, ng/ml (M ± σ) min-max	2,53 ± 0,13 1,9–4,0	1,48 ± 0,05 1,1–1,9	< 0,05
Глобулин, связывающий половой гормон, нмоль/л (M ± σ) Sex hormone binding globulin, nmol/ml (M ± σ) min-max	49,65 ± 1,20 24–71	59,59 ± 2,80 44–79	< 0,05

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Note: FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone.

вов (у 52,9 %), дрожь по телу (у 41,2 %), мышечную слабость (у 29,4 %), прогрессивное снижение массы тела и наличие отеков в области щитовидной железы (у 23,5 %), субфебрильную температуру тела (у 17,6 %), а также наличие агрессии и экзофтальм.

Таким образом, у женщин с гипертиреозом и синдромом ГА регистрировали многообразие и высокую частоту предъявляемых жалоб.

В результате проведенного исследования были определены уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем (табл. 3).

Как можно видеть, у женщин с гипертиреозом и синдромом ГА по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых женщин установлено значительное ($p < 0,05$) повышение значений ФСГ, ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, содержания эстрогена, 17-ОПГ, $T_{общ}$, андростендиона, ДГЭА-С, $T_{3своб}$, $T_{4своб}$, а также существенное ($p < 0,05$) снижение значений ТТГ ($0,390 \pm 0,003$ мМЕ/мл), эстрадиола ($49,86 \pm 4,00$ пг/мл) и ГСПГ ($49,65 \pm 1,20$ нмоль/л).

Все женщины основной группы находились под наблюдением эндокринолога и получали патогенетическую терапию, включавшую на первом этапе лечение гипертиреоза тирозолом (5–10 мкг/сут в течение 3 мес) в индивидуально подобранной дозе; на втором этапе после оценки жалоб и физикального обследования лечение синдрома ГА проводили препаратами КОК. В результате проведенного лечения через 6 мес после патогенетической терапии повторно были исследованы уровни гормонов. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Как можно видеть, у больных с гипертиреозом и синдромом ГА патогенетическая терапия позволила существенно ($p < 0,05$) снизить значения ЛГ, ЛГ/ФСГ, эстрогена, 17-ОПГ, $T_{3своб}$, $T_{4своб}$, андростендиона, ДГЭА-С, $T_{общ}$ и статистически значимо ($p < 0,05$) увеличить содержание эстрадиола и ГСПГ, что свидетельствовало о нормализации гормонального профиля у данной группы пациенток.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными П.М. Ляшук и Р.П. Ляшук, которые также отмечали высокие уровни андростендиона, ДГЭА-С, 17-ОПГ и нормальные значения антимюллерового гормона при ГА [12]. Тем не менее нужно учесть, что у пациенток, находившихся под нашим наблюдением, имела также место патология щитовидной железы, которая оказала влияние на клинические проявления ГА (жалобы на учащенное

сердцебиение, потливость, повышенную влажность кожных покровов, озноб), что, безусловно, нужно принимать во внимание при оценке состояния больных. В доступной литературе мы натолкнулись на оценку динамики проявлений ГА и нарушений репродуктивной функции при гипотиреозе, однако в данных работах не рассматривались методы лечения, эффективные при противоположном состоянии (гипертиреозе) [18, 19].

Важным представляется тот факт, что в ходе нашего исследования нам удалось за счет сочетанной коррекции препаратами, воздействующими на оба звена эндокринных нарушений, добиться существенных улучшений как в клиническом аспекте, так и на уровне гормональных показателей. В проведенных ранее исследованиях обсуждалось в основном применение КОК без учета другой возможной патологии, которая могла бы воздействовать на общую эффективность терапии [19–21]. В некоторых работах указывалось на важность правильного подбора КОК для борьбы с акне и улучшения качества жизни пациенток с ГА, однако не было сведений о роли сопутствующих эндокринных нарушений и методики подхода к лечению при подобных состояниях [22–24].

Несомненно, для более прицельной характеристики данной группы больных с сочетанной эндокринной патологией требуются дальнейшие, более масштабные исследования с целью разработки более эффективной терапии, позволяющей контролировать состояние пациенток и предотвращать нарушения репродуктивной функции.

Заключение / Conclusion

В результате проведенного исследования была установлена высокая частота встречаемости различных жалоб у больных с гипертиреозом и синдромом ГА, а также определены особенности динамики уровней гормонов на фоне сочетанной эндокринной патологии. Проведенная патогенетическая терапия позволила существенно уменьшить клинические проявления гипертиреоза и синдрома ГА, восстановить менструальную и генеративную функции женщин. Применение нами методики поэтапного подхода к терапии, на наш взгляд, может считаться эффективным решением, позволяющим стабилизировать тиреоидный гомеостаз, предотвращая таким образом возможность отсутствия положительного ответа на лечение непосредственно самого синдрома ГА с помощью КОК.

Литература:

1. Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса. *Медицинский совет*. 2014;(4):44–49.
2. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American

Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456–520.

3. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1072 с.

4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017;13(3):45–56. DOI: 10.14341/ket2017345-56.
5. Титова Л.Ю., Аристархов В.Г., Аристархов Р.В., Пузин Д.А. О влиянии инфракрасной лазерной терапии на тиреоидный гормональный статус у женщин при нарушении менструальной функции. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2017;5(2):291–7. DOI: 10.23888/HMJ20172291-297.
6. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724–34. DOI: 10.1038/nrendo.2013.193.
7. Karrer-Voegeli S., Rey F., Reymond M.J. et al. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(1):32–45. DOI: 10.1097/md.0b013e3181946a2c.
8. Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(8):26–31.
9. Горшенева Е.Б., Свирикова А.С. Влияние гормонального дисбаланса на функциональные расстройства репродуктивной системы у женщин в Тамбовской области. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2017;22(6):1665–70. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1665-1670.
10. Haring R., Hannemann A., John U. et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Am J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):408–15. DOI: 10.1210/jc.2011-2134
11. Azziz R. PCOS in 2015: new insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):74–5. DOI: 10.1038/nrendo.2015.230.
12. Ляшук П.М., Ляшук Р.П. Основные синдромы гиперандрогении у женщин: патогенез, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения). *Международный эндокринологический журнал*. 2019;15(1):63–6. DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158697.
13. Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации. Диагностика и лечебно-профилактические рекомендации при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. М., 2016. 28 с. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/vkdn.pdf>.
14. Ghosh S., Chaudhuri S., Jain V.K., Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):107–15. DOI: 10.4103/0019-5154.127667.
15. Hari A., Reddy S., Hri A., Bhatia N., Srikanth A. Premature ovarian failure in autoimmune polyglandular syndrome. *Am J Med Science*. 2013;2(3):770–6. DOI: 10.5455/medscience.2013.02.8077.
16. Юнусов А.А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин. *Международный эндокринологический журнал*. 2014;(8):100–6.
17. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21(11):1440–7. DOI: 10.1210/jcem-21-11-1440.
18. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(2):77–83. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83.
19. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Рагимова З.Э., Герасимович М.Ю. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении клинических проявлений гиперандрогении. *Лечебное дело*. 2007;(4):53–7.
20. Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Батырова З.К. и др. Возможности терапии косметологических проявлений гиперандрогении и контрацепции у молодых девушек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;(6):84–90.
21. Ndefo U.A., Eaton A., Green M.R. Polycystic ovary syndrome. A review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P T*. 2013;38(6):336–55.
22. Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Тихомирова Е.В. Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандрогении – комплексное улучшение качества жизни. *Медицинский совет*. 2019;(7):45–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-45-50.
23. Lortscher D., Admani S., Satur N., Eichenfield L.F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):670–4.
24. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

References:

1. Fadeyev V.V. Diagnosis and treatment of Graves disease. [Diagnostika i lechenie bolezni Grejvsa]. *Medicinskij sovet*. 2014;(4):44–49. (In Russ.).
2. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17(3):456–520.
3. Endocrinology: national guidelines. Eds. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2012. 1072 p. (In Russ.).
4. Fadeyev V.V. Review of American Thyroid Association guidelines for diagnosis and treatment of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. [Po materialam klinicheskikh rekomendacij Amerikanskoy Tiroidnoj Associacii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza 2016]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tiroidologiya*. 2017;13(3):45–56. (In Russ.). DOI: 10.14341/ket2017345-56.
5. Titova L.Yu., Aristarhov V.G., Aristarhov R.V., Puzin D.A. Laser therapy in the treatment of infertility and menstrual function against the background of autoimmune thyroiditis. [O vliyaniy infrakrasnoj lazernoj terapii na tiroidnyj hormonal'nyj status u zhenshchin pri narushenii menstrual'noj funkci]. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium*. 2017;5(2):291–7. (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ20172291-297.
6. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724–34. DOI: 10.1038/nrendo.2013.193.
7. Karrer-Voegeli S., Rey F., Reymond M.J. et al. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(1):32–45. DOI: 10.1097/md.0b013e3181946a2c.
8. Mikhailova S.V., Zyкова Т.А. Autoimmune thyroid diseases and reproductive disorders in women. [Autoimmunnye bolezni shchitovidnoj zhelezy i reproduktivnye narusheniya u zhenshchin]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013;(8):26–31. (In Russ.).
9. Gorsheneva E.B., Svirkova A.S. Influence of hormonal imbalance on functional disorders of reproductive system in women in Tambov province. [Vliyaniye gormonal'nogo disbalansa na funktsional'nye rasstrojstva reproduktivnoy sistemy u zhenshchin v Tambovskoj oblasti]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2017;22(6):1665–70. (In Russ.). DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1665-1670.
10. Haring R., Hannemann A., John U. et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Am J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):408–15. DOI: 10.1210/jc.2011-2134
11. Azziz R. PCOS in 2015: new insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):74–5. DOI: 10.1038/nrendo.2015.230.

12. Liashuk P.M., Liashuk R.P. Main syndromes of hyperandrogenia in women: pathogenesis, differential diagnosis (literature review and own observation). [Osnovnye sindromy giperandrogenii u zhenshchin: patogenez, differentsial'naya diagnostika (obzor literatury i sobstvennye nablyudeniya)]. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2019;15(1):63–6. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158697.
13. Molashenko N.V., Troshina E.A., Sazonova A.I., Uzhegova Zh.A. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment recommendations for congenital dysfunction of suprarenal cortex in adult patients. [Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenno-profilakticheskie rekomendatsii pri vrozhdennoy disfunkcii kory nadpochechnikov u pacientov vo vzrosлом vozraste]. *Moskva*, 2016. 28 s. (In Russ.). Available at: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/vkdn.pdf>.
14. Ghosh S., Chaudhuri S., Jain V.K., Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):107–15. DOI: 10.4103/0019-5154.127667.
15. Hari A., Reddy S., Hri A., Bhatia N., Srikanth A. Premature ovarian failure in autoimmune polyglandular syndrome. *Am J Med Science*. 2013;2(3):770–6. DOI: 10.5455/medscience.2013.02.8077.
16. Yunusov A.A. Thyroid homeostasis and reproductive hormonal disorders in women. [Tireoidnyj gomeostaz i disgormonal'nye narusheniya reproduktivnoj sistemy u zhenshchin]. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2014;(8):100–6. (In Russ.).
17. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21(11):1440–7. DOI: 10.1210/jcem-21-11-1440.
18. Esina M.M. System of reproduction in hypothyreosis. [Sistema reprodukcii pri gipotireoze]. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2017;4(2):77–83. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83. (In Russ.).
19. Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M., Ragimova Z.E., Gerasimovich M. Yu. Combined oral contraceptives in the treatment of clinical manifestations of hyperandrogenism. [Kombinirovannye oral'nye kontraceptivy v lechenii klinicheskikh proyavlenij giperandrogenii]. *Lechebnoe delo*. 2007;(4):53–7. (In Russ.).
20. Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. et al. Possibilities of dermatological manifestations of hyperandrogenism treatment and contraception in young girls. [Vozmozhnosti terapii kosmetologicheskikh proyavlenij giperandrogenii i kontracepcii u molodykh devushek]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2017;(6):84–90. (In Russ.).
21. Ndefo U.A., Eaton A., Green M.R. Polycystic ovary syndrome. A review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P T*. 2013;38(6):336–55.
22. Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Tikhomirova E.V. Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life. [Effektivnoe lechenie kozhnyh i metabolicheskikh proyavlenij giperandrogenii – kompleksnoe uluchshenie kachestva zhizni]. *Meditsinskij sovet*. 2019;(7):45–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-45-50. (In Russ.).
23. Lortscher D., Admani S., Satur N., Eichenfield L.F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):670–4.
24. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

Сведения об авторе:

Ахундова Натаван Эльдар Кызы – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан. E-mail: mic_amu@mail.ru.

About the author:

Natavan E. Akhundova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. E-mail: mic_amu@mail.ru.