

Б. М. Лисенко<sup>1</sup>, Б. В. Хабрат<sup>1</sup>, О. О. Литвак<sup>1</sup>, О. Я. Гирявенко<sup>1,2</sup>, О. А. Гордийчук<sup>3</sup>, Т. А. Струк<sup>4</sup>, А. Б. Хабрат<sup>1</sup>

## ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ХВОРИХ ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ

<sup>1</sup>Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ<sup>2</sup>Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, Вінниця<sup>4</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків

### Резюме

**Мета** – визначення гормонального статусу хворих на зовнішній генітальний ендометріоз на тлі гіпотиреозу.

**Матеріал і методи.** Проведено проспективне дослідження результатів загально-клінічних, лабораторних, імуноферментних, інструментальних і спеціалізованих методів (кольпоскопія, бактеріоскопія, бактеріологічне вивчення вмісту піхви) передопераційного обстеження пацієнток репродуктивного віку із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) на тлі гіпотиреозу. Клінічні групи сформовано таким чином. Перша дослідна група (n=50) – 10 (20,0%) хворих лікувалися з приводу неплідності, в ході обстеження було виявлено осередки ЗГЕ по очеревині малого таза; 15 жінок (30,0%) звернулися до гінеколога зі скаргами на дисменорею, диспареунію, біль у ділянці таза, за результатами комплексного обстеження було виявлено ЗГЕ; 25 пацієнток (50,0%) поступили на планове оперативне лікування з приводу ендометріодних кіст яєчників. Друга дослідна група (n=60) – 39 жінок (65,0%), які первинно зверталися до ендокринолога та лікувалися з приводу гіпотиреозу, що виник внаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), але після обстеження гінекологом у зв'язку зі скаргами на біль внизу живота та дисменорею в них було виявлено ЗГЕ, 12 (20,0%) із них звернулися до гінеколога зі скаргами на неплідність, після дообстеження в 5 п'яти з них виявлено ендометріодні кісти яєчників, у семи – осередки ЗГЕ по очеревині малого таза. 21 жінка (35,0%) скаржилися на постійний біль у ділянці таза та диспареунію, за результатами лапароскопії в них виявлено ЗГЕ (малі форми й ендометріодні кісти), в анамнезі – АІТ, на момент обстеження – гіпотиреоз. Середній вік жінок у 1-й групі склав  $31,7 \pm 1,7$  року та був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) від показника в 2-й групі ( $35,4 \pm 1,3$  року).

**Результати.** За результатами оцінки ендокринного статусу встановлено, що гіперпродукція тиреотропного гормону (ТТГ) у хворих із ЗГЕ та гіпотиреозом призводить до зменшення на 20,8% рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і підвищення продукції пролактину на 28,6%, що обумовлює зниження естроген-продукуючої функції яєчників на 25,9%. Виявлено такі асоціації: негативний кореляційний зв'язок між ТТГ і ФСГ ( $r = -0,51$ ;  $t = 4,12$ ), негативний кореляційний зв'язок між ТТГ та естрадіолом ( $r = -0,62$ ;  $t = 5,48$ ), прямий кореляційний зв'язок ТТГ і пролактином ( $r = 0,63$ ;  $t = 5,61$ ). Частота екстрагенітальної патології в жінок із ЗГЕ складала 30,6%, в її структурі переважали патологія щитоподібної залози (ЩЗ) (56,2%); шлунково-кишкового тракту (21,1%) і серцево-судинні захворювання (12,5%). Серед усіх жінок із тиреоїдною патологією в 94,9% випадків виявлено гіпотиреоз. Ендометріодне ураження на тлі гіпотиреозу розподілилося за ступенями: I ступінь – 27,0% – ендометріодне ушкодження матки (аденоміоз), II ступінь – 23,0% – ендометріодне ушкодження яєчників із залученням до процесу очеревини, III ступінь – 38,0% – з поєднанням яєчничкової форми ендометріозу й аденоміозу, IV ступінь – 12,0% – аденоміоз та ушкодження ретроцервікальної ділянки.

**Висновки.** Для жінок із різними формами ЗГЕ необхідними є обов'язкове обстеження функціонального стану ЩЗ та ендокринного статусу перед проведенням хірургічного лікування з метою виявлення гіпотиреозу та супутніх йому станів для добору адекватної так-

тики передопераційної підготовки даного контингенту хворих. Впровадження отриманих результатів дозволить підвищити ефективність лікування ЗГЕ як консервативно, так і оперативно, що підвищить якість життя жінок репродуктивного віку.

**Ключові слова:** гормональний статус, зовнішній генітальний ендометріоз, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, репродуктивний вік, лікування.

## ВСТУП

Однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології є зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ). Серед жінок репродуктивного віку частота ЗГЕ складає від 20% до 50% [1-4, 7, 9]. Досить велике практичне значення для клініциста має врахування чинників ризику виникнення ендометріозу. До них належать такі: спадковість, репродуктивний вік, екстрагенітальна патологія, порушення менструальної функції, відсутність пологів або одні пологи в анамнезі, багаторазові аборти та діагностичні вишкрібання матки, тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів, монофазні менструальні цикли [10, 17]. У структурі екстрагенітальної патології серед жінок із ЗГЕ репродуктивного віку одне з провідних місць посідає доброякісна тиреоїдна патологія. Нині добре відомі чинники, що визначають взаємозв'язок репродуктивної та тиреоїдної систем. До них належать передусім єдині центральні механізми регуляції [18, 21]. Функцію репродуктивної системи і ЩЗ регулюють тропні гормони гіпофіза: лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ), пролактин і тиротропний гормон (ТТГ), виділення яких залежить від дії гіпоталамуса та, частково, кори головного мозку. Тиреоїберин стимулює секрецію гіпофізом не лише ТТГ, але й пролактину, тому за гіпотиреозу підвищується рівень не лише ТТГ, але й пролактину (синдром Ван Біка-Хеннеса-Роса) [12, 15, 19, 22].

Ще одним чинником є структурна гомологія ЛГ, ФСГ, хоріонічного гонадотропіну (ХГ) і ТТГ. Вони є складними глікопротеїнами, що складаються з  $\alpha$ - та  $\beta$ -субодиниць. Структура  $\alpha$ -субодиниць однакова, а  $\beta$ -субодиниця є специфічною для кожного гормону та визначає його лютеїнізуючу, фолікулостимулюючу або тиреотропну активність [6, 8, 11]. Естрогени є стимуляторами продукції секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну (ССЗГ). Гіперестрогенія – як ендогенна (вагітність), так і екзогенна (препарати естрогену, стимуляція функції яєчників) – супроводжується підвищенням рівня ССЗГ, зв'язуванням із ССЗГ додаткової кількості вільних тиреоїдних гормонів, що призводить до непрямої стимуляції ЩЗ. Тиреоїдні гормони також стимулюють у печінці синтез ССЗГ, який зв'язує естрадіол, тестостерон і 5- $\alpha$ -дигідротестостерон. Зміни рівня ССЗГ (зниження за гіпоти-

реозу та підвищення за тиреотоксикозу) можуть мати певне значення в патогенезі порушень менструальної та репродуктивної функцій [23]. Тому, виходячи з вищезазначеного, метою даного дослідження стало визначення гормонального статусу хворих на зовнішній генітальний ендометріоз на тлі гіпотиреозу.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання: визначення частоти та структури екстрагенітальної патології в жінок із генітальним ендометріозом, з'ясування основних особливостей гормональної функції репродуктивної системи хворих із ЗГЕ в поєднанні з доброякісною тиреоїдною патологією, зокрема із гіпотиреозом, та гомеостазу тиреоїдної системи в хворих із ЗГЕ.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні групи сформовано таким чином. Перша дослідна група (n=50) – 10 (20,0%) хворих лікувалися з приводу неплідності, в ході обстеження було виявлено осередки ЗГЕ по очеревині малого таза; 15 жінок (30,0%) звернулися до гінеколога зі скаргами на дисменорею, диспареунію, біль у ділянці таза, за результатами комплексного обстеження було виявлено ЗГЕ; 25 пацієнток (50,0%) поступили на планове оперативне лікування з приводу ендометріюїдних кіст яєчників. Друга дослідна група (n=60) – 39 жінок (65,0%), які первинно зверталися до ендокринолога та лікувалися з приводу гіпотиреозу, що виник внаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), але після обстеження гінекологом у зв'язку зі скаргами на біль внизу живота та дисменорею в них було виявлено ЗГЕ, 12 (20,0%) із них звернулися до гінеколога зі скаргами на неплідність, після дообстеження в п'яти з них виявлено ендометріюїдні кісти яєчників, у семи – осередки ЗГЕ по очеревині малого таза. 21 жінка (35,0%) скаржилися на постійний біль у ділянці таза та диспареунію, за результатами лапароскопії в них виявлено ЗГЕ (малі форми й ендометріюїдні кісти), в анамнезі – АІТ, на момент обстеження – гіпотиреоз. Середній вік жінок у 1-й групі склав  $31,7 \pm 1,7$  року та був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) від показника в 2-й групі ( $35,4 \pm 1,3$  року).

Діагноз у всіх хворих підтверджено результатами патогістологічного дослідження. Методи дослідження: загально клінічні обстеження, лабораторні

дослідження, променеві методи обстеження (УЗД, КТ, Ro-графія), спеціалізовані обстеження (бактеріоскопія та бактеріологічне дослідження вмісту піхви). З метою виключення передраку та раку шийки матки забирали мазки з поверхні екзо- й ендocerвіксу, забарвлювали за Папейгеймом-Крюковим та оцінювали результати за стандартизованою класифікацією за Папаніколау. Імуноферметним методом усім пацієнткам у периферичній венозній крові визначали рівні репродуктивних і тиреоїдних гормонів: ФСГ, ЛГ, пролактину (ПЛ), естрадіолу ( $E_2$ ), прогестерону (ПГ), тестостерону, дегідроепіандростендіон-сульфату (ДГЕА-с), ТТГ, вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) [5, 16]. Обстеження ЩЗ проводили спільно з ендокринологом. Ступінь збільшення ЩЗ оцінювали візуально – пальпаторним способом. За показаннями пацієнткам виконували пункцію ЩЗ. Усіх жінок із патологією ЩЗ було проконсультовано ендокринологом, а за необхідності та у випадках виявлення іншої екстрагенітальної патології – відповідними лікарями-фахівцями. За патології шийки матки

жінкам виконували кольпоскопію з 20-кратним збільшенням на кольпоскопі OLYMPUS OCS 500. Оцінку кольпоскопічної картини проводили за загальноприйнятими рекомендаціями. Гістероскопію та лапароскопію виконували на ендоскопічному устаткуванні фірм Tekno-Medical (США) та Storz (Німеччина) [14].

Статистичну обробку отриманих результатів, розділених за нормальним законом розподілу, з використанням критеріїв Стьюдента, Фішера, оцінку якісних величин виконували з використанням критерію з поправкою Йейта для малих значень. Порівняння номінальної ознаки в зв'язаних вибірках здійснювали за допомогою критерію Макнімана ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі обстеження звертали увагу на наявність у пацієнток супутньої екстрагенітальної патології. Частоту виявлених захворювань наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Структура екстрагенітальної патології  
в пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом**

Екстрагенітальна патологія	Групи			
	1 (n=50)		2 (n=60)	
	n	%	N	%
Патологія ЩЗ	-	-	60	100
Ожиріння	6	12	7	11,7
Гіпертонічна хвороба	6	12	7	11,7
Анемія	5	10	15	25*
Малі аномалії розвитку серця	3	6	2	3,3
Хронічний тонзиліт	15	30	12	20
Хронічний бронхіт	2	4	3	5
Хронічний гастрит	6	12	8	13,3
Хронічний гастродуоденіт	4	8	1	1,7
Хронічний пієлонефрит	1	2	2	3,3
Аномалії розвитку статевих шляхів	2	4	2	3,3
Алергічні реакції	13	26	15	25

Примітка: \* – вірогідна різниця з показником першої групи ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 1, вірогідні відмінності виявлено лише для частоти анемії ( $p < 0,05$ ).

Родинну схильність до розвитку ЗГЕ серед обстежених виявлено в 6,0% випадків серед жінок 1-ої та в 10,0% – 2-ої групи ( $p > 0,05$ ).

Серед пацієнток 2-ої групи в половини виявлено субклінічний гіпотиреоз, у 30 – маніфестний, що

дозволило розділити цю групу на дві підгрупи: 2.1 і 2.2 відповідно.

Виявлено часте поєднання ЗГЕ з іншою патологією жіночих статевих органів. Так, у 1-й групі воно діагностовано в 82,0% випадків, у 2-й – у 75,0%.

Характер супутньої патології геніталій в обстежених наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Структура супутніх захворювань жіночих статевих органів у пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом**

Діагноз	Група			
	1 (n=50)		2 (n=60)	
	n	%	n	%
Міома матки	22	44	23	38,3
Кольпіт	36	72	35	58,3
Гіперплазія ендометрію	2	4	9	15*
Поліп порожнини матки	4	8	3	5*
Неплідність 1 і 2	10	20	12	20
Внутрішній ендометріоз	13	26	11	18,3
Хронічні запальні процеси геніталій	21	42	26	43,3
Ектопія шийки матки	28	56	27	45
Інфекції, що передаються статевим шляхом	33	66	52	86,6*
Апоплексія яєчника	3	6	2	3,3

Примітка: \* – вірогідна різниця з показником першої групи ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 2, частота гіперплазії ендометрію та інфекцій, що передаються статевим шляхом, у 2-й групі була вірогідно більшою, ніж у 1-й ( $p < 0,05$ ).

В обох групах пацієнок тривалість ЗГЕ складала від 3 до 8 років. Слід зазначити, що тривалість

захворювання між групами практично не різнилася і в 1-й групі склала  $4,8 \pm 1,6$  року, в другій –  $5,2 \pm 1,8$  року.

Пацієнтки обох груп раніше зазнавали хірургічних втручань, структуру яких наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Структура перенесених оперативних втручань у пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом**

Оперативне Втручання	Група			
	1 (n=50)		2 (n=60)	
	n	%	N	%
Резекція яєчників із приводу кіст	7	14	5	8,3
Резекція яєчників із приводу апоплексії	3	6	2	3,3
Апендектомія	10	20	14	23,3
Ушивання пахової грижі	2	4	1	1,6
Видалення маткової труби	2	4	3	5
Конізація шийки матки	12	24	14	23,3
Гістероскопія+вишкрібання порожнини матки	7	14	10	16,7

За результатами променевої методів дослідження (УЗД, КТ, МРТ, Ro-графія), а також з урахуванням результатів попередніх оперативних втручань за локалізацією розповсюдження ЗГЕ пацієнтки 1-ої групи розподілилися таким чином: 8 хворих – ретроцервікальний ендометріоз (РЦЕ), 17 пацієнок – ендометріоз очеревини малого таза (ЕО), 25 жінок – ендометріодні кісти яєчників (ЕКЯ). Локалізацію ЗГЕ серед жінок 1-ої групи наведено на рисунку 1.

У 2-й клінічній групі розподіл локалізацій ЗГЕ визначали залежно від наявності гіпотиреозу (рис. 2).

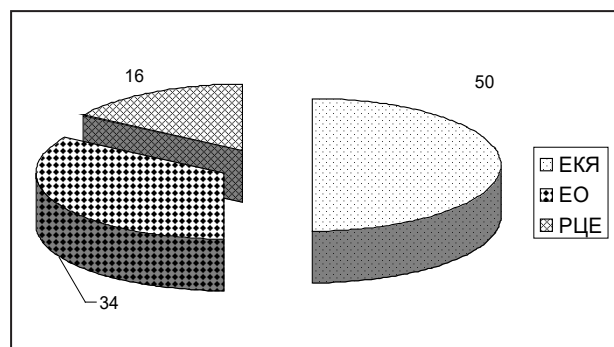


Рис. 1. Розподіл локалізацій зовнішнього генітального ендометріозу серед жінок 1-ої групи (%).

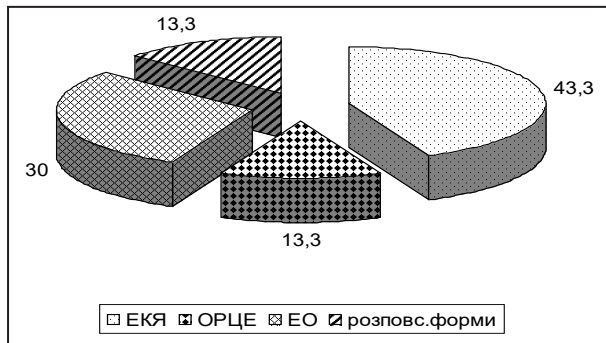


Рис. 2. Розподіл (%) локалізації зовнішнього генітального ендометріозу серед жінок 2-ої групи.

Із результатів анамнестичного опитування звертає на себе увагу, що вагітності були в 56,0% випадків серед жінок 1-ої групи та в 51,7% – 2-ої групи. Причому в 20,0% випадків пацієнтки 1-ої групи і в 36,7% – 2-ої групи на момент обстеження лікувалися з приводу неплідності. Загальне число вагітностей у 1-й групі склало 44, у 2-39.

Результати вагітностей в обстежених наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

#### Характеристики репродуктивної функції пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом

Результат попередньої вагітності	Група				
	1 (n=28)		2 (n=31)		
	n	%	n	%	
Пологи	19	67,86	16	51,61	
Медичний аборт	13	46,43	10	32,26	
Штучне переривання вагітності в термін після 12 тижнів вагітності	1	3,57	-	-	
Мимовільний викидень	раннього терміну	8	28,57	18	58,1*
	пізнього терміну	1	3,57	2	6,46
Позаматкова вагітність	2	7,14	3	9,68	
Неплідність	10	20	22	36,7*	

Примітка: \* – вірогідна різниця з показником першої групи ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 4, частота мимовільних викиднів у 2-й групі була вірогідно більшою за аналогічний показник у 1-й групі ( $p < 0,05$ ), як і частота випадків неплідності.

Менструальну функцію хворих оцінювали за часом початку менструацій, характером порушень менструального циклу та по всіх параметрах порівняння в обох групах. У 1-й групі вік настання менархе складав  $12,7 \pm 0,85$  року, в 2-й –  $13,82 \pm 0,78$  року. Вчасним воно було в 86,0% випадків в 1-й групі та в 90,0% – у 2-й групі, раннім – у 10,0% і 5,0% від-

повідно, пізнім – у 4,0% і 5,0% відповідно. Середня тривалість менструації в жінок 1-ої групи складала  $6,68 \pm 0,8$  дня, 2-ої –  $5,72 \pm 0,76$  дня. Надалі регулярний менструальний цикл мав місце у 82,0% випадків у 1-й групі та в 80,0% – у 2-й групі. Порушення менструальної функції оцінювали за такими критеріями: хворобливість, крововтрата під час менструації, наявність кров'яних виділень, що масять, напередодні та після менструації. В обох групах досить часто траплялися олігоменорея, кров'яні виділення після менструації, що масять, і дисменорея. Характер порушень менструальної функції наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

#### Характер порушень менструальної функції в обстежених

Порушення менструальної функції	Група			
	1 (n=50)		2 (n=60)	
	n	%	n	%
Кров'яні виділення, що масять, після менструації	16	26,7	33	66*
Олігоменорея	7	14	18	30*
Дисменорея	36	72	30	50*
Диспареунія	14	28	21	35
Постійний тазовий біль	28	56	36	60

Примітка: \*, \*\* – вірогідна різниця з показником першої групи ( $p < 0,05$  і  $p < 0,001$  відповідно).



Проведене дослідження показало, що серед пацієнок із ЗГЕ і супутнім гіпотиреозом дисменорея траплялася вірогідно рідше, а олігоменорея та кров'яні виділення, що малять, після менструації – вірогідно частіше, ніж серед хворих 1-ої групи. Наявність 3 із зазначених вище скарг визначено в 1-й групі в 18,0% випадків, у 2-й – у 15,0%. Більшість обстежених 1-ої та 2-ої груп скаржилися на постійний біль у нижніх відділах живота. Діспареунію відзна-

чали 14 жінок із ЗГЕ без патології ЩЗ і 21 пацієнтка із ЗГЕ та супутнім ГТ.

Отримані результати, які характеризують особливості менструальної та репродуктивної функції пацієнок груп дослідження, свідчать про глибокі патогенетичні порушення їх гормонального гомеостазу. Результати гормонального обстеження хворих наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Показники гормонального дослідження у обстежених жінок

Показник	Група 1	Підгрупа 2.1	Підгрупа 2.2
ФСГ, мМО/мл	7,4±0,7	4,7±0,4*	4,3±0,5**
ЛГ, мМО/мл	7,48±1,2	7,2±1,1	7,9±1,4
ДГЕА-с, мкмоль/л	5,39±1,2	5,31±0,7	6,1±1,3
E <sub>2</sub> , пмоль/л	591±35	471±43*	491±31*
Тестостерон, нмоль/л	1,1±0,4	0,8±0,2	0,7±0,1
Прл, пг/мл	13,3±1,6	17,7±0,98*	17,1±1,1*
ТТГ, мМО/мл	1,6±0,4	4,8±0,9**	5,1±0,7**
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	13,88±3,7	9,3±0,5*	2,57±1,5***, x
вТ <sub>3</sub> , пг/мл	4,76±0,8	5,53±0,6	5,6±0,8

Примітка: \*, \*\*, \*\*\* – вірогідна різниця з показником першої групи ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$  відповідно), x – вірогідна різниця з показником групи 2.1 ( $p < 0,001$ ).

Встановлено певні особливості гормонального статусу в хворих із ЗГЕ в поєднанні з гіпофункцією ЩЗ. Зокрема, попри те, що середні показники ФСГ у всіх пацієнок в обох групах укладалася в нормативні, вони в жінок із ЗГЕ та супутньою патологією ЩЗ (субклінічним ГТ – 2.1 підгрупа) були вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчими, ніж у групі хворих із ЗГЕ без патології ЩЗ. Рівень ФСГ у жінок із маніфестним гіпотиреозом (2.2 підгрупа) також був вірогідно ( $p < 0,01$ ) нижчим від цього показника в пацієнок 1-ої групи.

Виявлено середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між ТТГ і ФСГ у групах хворих із субклінічним ( $r = -0,538$ ;  $t = 4,81$ ) і маніфестним ( $r = -0,51$ ;  $t = 4,12$ ) гіпотиреозом.

Аналогічною виявилася ситуація щодо показників E<sub>2</sub>. Хоча середні величини секреції E<sub>2</sub> в обох групах дещо перевищували лабораторні норми, його середній рівень у другій групі був значуще нижчим порівняно з таким у хворих без тиреоїдної патології.

У жінок із ЗГЕ і субклінічним гіпотиреозом виявлено середньої сили негативний кореляційний зв'язок між показниками ТТГ та E<sub>2</sub> ( $r = -0,62$ ;  $t = 5,48$ ).

Визначено також значуще ( $p < 0,05$ ) збільшення секреції Прл у жінок 2-ої групи як із субклінічним, так і з маніфестним гіпотиреозом порівняно з показником пацієнок першої групи, хоча рівні даного гормону не виходили за межі лабораторної норми.

За результатами кореляційного аналізу виявлено середньої сили прямий зв'язок у хворих із субклінічним гіпотиреозом ( $r = 0,63$ ;  $t = 5,61$ ) між рівнем секреції ТТГ і кількістю в сироватці крові Прл.

Щодо ЛГ, ДГЕА та тестостерону вірогідних відмінностей у секреції цих гормонів у пацієнок обох груп не встановлено, хоча виявлено тенденцію до зниження секреції тестостерону.

Закономірно, що секреція ТТГ у жінок із ЗГЕ і субклінічним і маніфестним гіпотиреозом була значно ( $p < 0,01$ ) вищою за показники в групі хворих із ЗГЕ без патології ЩЗ, і перевищувала нормативні показники (0,34-3,0 мМО/мл).

Відомо, що на тлі явного гіпотиреозу разом із підвищенням рівня ТТГ визначається знижений рівень вТ<sub>4</sub>. За отриманими даними, кількість вТ<sub>4</sub> у крові хворих підгрупи 2.2 була значно нижчою від лабораторної норми (9-19 пмоль/л) і вірогідно ( $p < 0,001$ ) нижчою від показника жінок із ЗГЕ без патології ЩЗ. Середній рівень вТ<sub>4</sub> у підгрупі 2.1 (субклінічний гіпотиреоз) був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) від показника 1-ої групи, але перевищував ( $p < 0,001$ ) такий підгрупи 2.2.

Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками вТ<sub>4</sub> і ФСГ у групах жінок із субклінічним ( $r = 0,52$ ;  $t = 2,96$ ) і маніфестним ( $r = 0,54$ ;  $t = 3,7$ ) гіпотиреозом, а також прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями

вТ<sub>4</sub> та Е<sub>2</sub> в підгрупах 2.1 (r=0,59; t=3,46) і 2.2 (r=0,67; t=4,06).

Зміни секреції ТТГ і вТ<sub>4</sub> наведено на рис. 4.

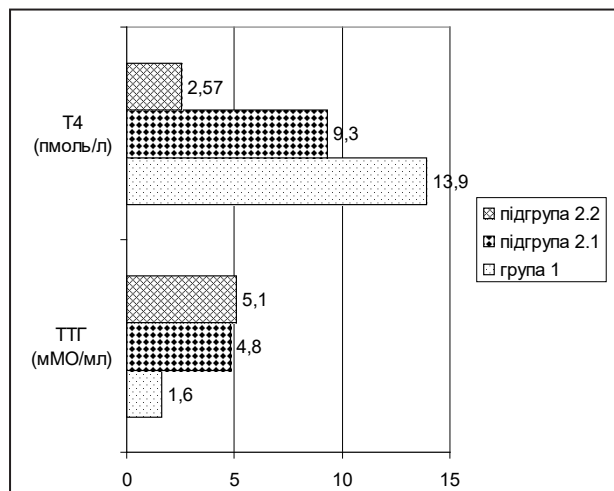


Рис. 4. Секреція тиреотропного гормону та вільного тироксину в обстежених.

Середні показники вТ<sub>3</sub> у всіх пацієток в обох групах уклалися в лабораторні норми. Проте секреція Т<sub>3</sub> у жінок із ЗГЕ та супутнім субклінічним і маніфестним гіпотиреозом мала незначну тенденцію до збільшення порівняно з відповідними показниками в 1-й групі (p>0,05).

## ВИСНОВКИ

1. Гіперпродукція тиреотропного гормону у хворих із генітальним ендометріозом і гіпотиреозом призводить до зменшення рівня фолікулостимулюючого гормону (на 20,8%) і підвищення продукції пролактину (на 28,6%), що провокує зниження естроген-продукуючої функції яєчників (на 25,9%).

2. Існує зворотний кореляційний зв'язок між показниками тиреотропного та фолікулостимулюючого гормонів (r= -0,51; t=4,12) і між рівнями тире-

отропного гормону та естрадіолу (r= -0,62; t=5,48), а також прямий кореляційний зв'язок між секрецією тиреотропного гормону та пролактину (r=0,63; t=5,61).

3. Частота екстрагенітальної патології серед жінок із генітальним ендометріозом складає 30,6%, в її структурі переважають патологія щитоподібної залози (56,2%); шлунково-кишкового тракту (21,1%) і серцево-судинні захворювання (12,5%). Серед усіх жінок із тиреоїдною патологією в 94,9% випадків діагностується гіпотиреоз.

4. За поєднання генітального ендометріозу з гіпотиреозом частіше виявляється ретроцервікальна локалізація (на 10,7%) і наявність поширених форм ЗГЕ (на 6,7%).

5. Для жінок із різними формами генітального ендометріозу необхідним є обов'язкове обстеження функціонального стану щитоподібної залози та ендокринного статусу.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З огляду на складний патогенез ЗГЕ, зокрема на тлі гіпотиреозу, велике практичне значення для клініциста мало би визначення чинників ризику виникнення генітального ендометріозу на підставі вивчення імунних порушень із визначенням кореляційних взаємин між рівнями тиреотропного гормону та показниками імунного статусу.

У даній публікації між авторами немає конфлікту інтересів.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Parazzini F., Esposito G., Tozzi L. та ін. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016. № 10. С. 76.
- Brosens I. Classification of endometriosis revisited. *The Lancet.* 2016. № 341. С. 630.
- Запорожан В. М., Венцківський М., Іванюта Л. І. та співав. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування): методичні рекомендації. Київ, 2015. 36 с.
- Стрижова Н. В., Сергеев П. В., Лысенко О. И. [и др.]. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки. *Акушерство и гинекология.* 2015. № 3. С. 30–33.

5. Demers L. M., Spencer C. A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol.* 2015. Vol. 58, № 2. P. 138-140.
6. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2015. № 21. С. 1081-125.
7. Clement P. B. Pathology of endometriosis. *Pathol. Annu.* 2015. № 25. С. 245-95.
8. Gomez-Martinez F. Alvarez-Olvera C. A. Iodine deficiency disorders. *Gazeta Medica de Mexico.* 2015. Vol. 133. P. 455-460.
9. Brosens I., Donnez J. The current status of endometriosis. Research and management. *The Proceedings of the 3rd World Congr. on Endometriosis, Brussels, June 2013. Fertil Steril.* 2015. С. 29.
10. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз. Диагностика и лечение. М.: Видар-М, 2015. С. 41-49.
11. Hart D. Keller M., Edelstein W. Thyroid and development. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2015. Vol. 74, № 5. P. 1278-1289.
12. Berghout A., Endert E., Ross A. et al. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clin. Endocrinol.* 2015. Vol. 41. P. 375-379.
13. Michaud P., Tellez R. Thyroid function in a population with an extra iodine. *Revista Medica de Chile.* 2015. Vol. 126. P. 177-182.
14. Минцер А. П. Статистические методы исследования в диссертационных работах. Практическая медицина. 2014. № 4. С. 87-92.
15. Паньків В. І. Шляхи удосконалення надання медичної допомоги хворим на тиреопатії із супутньою патологією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014. № 7. С. 106-111.
16. Халатова В. Ю., Титова В. Н. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: справочник. ГЭОТАР-МЕД. 2014. № 2. С. 960.
17. Eskenazi B., Warner M. Epidemiology of endometriosis *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* 2012. № 24. С. 235-258.
18. Чубатий А. І. Удосконалення методів діагностики і лікування хворих з внутрішнім ендометріозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01. Київ, 2011. 20 с.
19. Petta C., Arruda M., Zantut-Wittmann D. та ін. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2011. № 10. С. 2693-7.
20. Нагиева Е. В., Безлепкина О. Б., Гончаров Н. П. и др. Вторичный гипотиреоз: особенности диагностики и лечения. Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 48, № 6. С. 26-30.
21. Воробий В. Д. Генитальный эндометриоз в аспекте различных факторов риска. Педиатрия, акушерство та гінекологія. 2010. № 1. С. 174-175.
22. Вовк І. Б. Фолікулярний резерв та стан гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з різними формами генітального ендометріозу. Здоровье женщины. 2010. № 5. С. 139-149.
23. Татарчук Т. Ф., Мамонова Т. О., Мамонов О. В. Состояние щитовидной железы и репродуктивная система женщин. Журнал практичного лікаря. 2009. № 5. С. 32-37.

## REFERENCES

1. Parazzini F., Esposito G., Tozzi L. (2016). Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 10, 76.
2. Brosens I. (2016). Classification of endometriosis revisited. *The Lancet*, 341, 630.
3. Zaporozhan V. M., Ventskiy M., Ivanyuta L. I. (2015). Henialnyy endometrioz u zhinok reproduktyvnoho viku (diahnostyka ta likuvannya): metodychni rekomendatsiyi [Ingenious endometriosis in women of reproductive age (diagnosis and treatment): guidelines]. Kyiv, 36.
4. Strizhova N. V., Sergeev P. V., Lysenko O. I. (2015). Rol' polovykh gormonov i ikh retseptornogo apparata pri vybere metodov lecheniya u patsiyentok s giperplasticheskimi protsessami endometriya v sochetanii s miomoy matki [The role of sex hormones and their receptor apparatus in the selection of treatment methods for patients with endometrial hyperplastic processes in combination with uterine fibroids.]. *Obstetrics and gynecology*, 3, 30-33.
5. Demers L. M., Spencer C. A. (2015). Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol.*, 58, 2, 138-140.
6. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. (2015). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.*, 21, 1081-125.
7. Clement P. B. (2015). Pathology of endometriosis. *Pathol. Annu.*, 25, 245-95.
8. Gomez-Martinez F. Alvarez-Olvera C. A. (2015). Iodine deficiency disorders. *Gazeta Medica de Mexico*, 133, 455-460.
9. Brosens I., Donnez J. (2015). The current status of endometriosis. Research and management.



- The Proceedings of the 3rd World Congr. on Endometriosis, Brussels, June 2013. *Fertil Steril*, 29.
10. Ishchenko A. I., Kudrina Ye. A. (2015). Endometrioz. Diagnostika i lecheniye [Endometriosis Diagnosis and treatment]. M.: Vidar-M, 41-49.
  11. Hart D. Keller M., Edelstein W. (2015). Thyroid and development. *J. Pers. Soc. Psychol.*, 74, 5, 1278-1289.
  12. Berghout A., Endert E., Ross A. (2015). Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clin. Endocrinol.*, 41, 375-379.
  13. Michaud P., Tellez R. (2015). Thyroid function in a population with an extra iodine. *Revista Medica de Chile.*, 126, 177-182.
  14. Mintser A. P. (2014). Statisticheskiye metody issledovaniya v dissertatsionnykh rabotakh [Statistical research methods in dissertations]. *Practical Medicine*, 4, 87-92.
  15. Pankiv V. I. (2014). Shlyakhy udoskonalennya nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na tyreopatiyi iz suputnoyu patolohiyeyu [Ways to improve the provision of medical care to patients with thyroid disease with concomitant pathology]. *International Journal of Endocrinology*, 7, 106-111.
  16. Khalatova V. YU., Titova V. N. (2014). Laboratornyye i instrumental'nyye issledovaniya v diagnostike: spravochnik [Laboratory and instrumental studies in diagnostics: reference book]. 960.
  17. Eskenazi B., Warner M. (2012). Epidemiology of endometriosis *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.*, 24, 235-258.
  18. Chubatyy A. I. (2011). Udoskonalennya metodiv diahnozyky i likuvannya khvorykh z vnutrishnim endometriozyom: avtoref. dys. ... kand. med. nauk: spets. 14.01.01. [Improvement of methods of diagnostics and treatment of patients with internal endometriosis: abstract. diss. ... cand. honey. Sciences]. Kyiv, 20.
  19. Petta C., Arruda M., Zantut-Wittmann D. (2011). Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod.*, 10, 2693-7.
  20. Nagiyeva Ye. V., Bezlepkina O. B., Goncharov N. P. (2010). Vtorichnyy gipotireoz: osobennosti diagnostiki i lecheniya [Secondary hypothyroidism: features of diagnosis and treatment]. *Problems of Endocrinology*, 48, 6, 26-30.
  21. Vorobiy V. D. (2010). Genital'nyy endometrioz v aspekte razlichnykh faktorov riska [Genital endometriosis in the aspect of various risk factors]. *Pediatrics, obstetrics and gynecology*, 1, 174-175.
  22. Folikulyarnyy rezerv ta stan hormonalnoho homeostazu v zhinok reproduktyvnoho viku z riznymy formamy henitalnoho endometriozyu [Follicular reserve and state of hormonal homeostasis in women of reproductive age with various forms of genital endometriosis.]. *Women's Health*, 5, 139-149.
  23. Tatarchuk T. F., Mamonova T. O., Mamonov O. V. (2009). Sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy i reproduktyvnaya sistema zhenshchin [Thyroid condition and female reproductive system.]. *Journal of Practical Medicine*, 5, 32-37.

*Резюме***ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ****Б. М. Лысенко<sup>1</sup>, Б. В. Хабрат<sup>1</sup>, Е. О. Литвак<sup>1</sup>, Е. Я. Гиравенко<sup>1,2</sup>, О. А. Гордийчук<sup>2</sup>, Т. А. Струк<sup>3</sup>, А. Б. Хабрат<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев<sup>3</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница<sup>4</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

**Цель** – определение гормонального статуса у больных с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на фоне гипотиреоза.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование результатов общеклинических, лабораторных, иммуноферментных, инструментальных и специализированных методов (кольпоскопии, бактериоскопии, бактериологического изучения содержимого влагалища) предоперационного обследования пациенток репродуктивного возраста с НГЭ на фоне гипотиреоза. Клинические группы сформированы следующим образом. Первую группу (n=50) исследования составили: 10 (20,0%) больных, которые лечились по поводу бесплодия, и у которых в ходе общеклинического обследования были выявлены очаги НГЭ по брюшине малого таза; 15 женщин (30,0%), которые обратились к гинекологу с жалобами на дисменорею, диспареунию, боли в области таза, и при комплексном обследовании был выявлен НГЭ; 25 пациенток (50,0%), которые поступили на плановое оперативное лечение по поводу эндометриозных кист яичников. Вторую группу (n=60) исследования составили: 39 женщин (65,0%), которые первично обратились к эндокринологу и лечились по поводу гипотиреоза, возникшего вследствие АИТ, но в связи с жалобами на боли внизу живота и дисменорею были обследованы гинекологом, в результате чего у всех был обнаружен НГЭ. Средний возраст женщин в 1-й группе составил 31,7±1,7 года и оказался достоверно ниже (p<0,05) показателя 2-й группы (35,4±1,3 года).

**Результаты.** Установлено, что гиперпродукция тиреотропного гормона (ТТГ) у больных с генитальным эндометриозом на фоне гипотиреоза приводит к уменьшению уровня фолликулостимулирующего гормона – ФСГ (на 20,8%) и повышению продукции пролактина (на 28,6%), что в целом снижает эстроген-продуцирующую функцию яичников (на 25,9%). Выявлены обратная корреляционная связь между ТТГ и фолликулостимулирующим гормоном ( $r = -0,51$ ;  $t = 4,12$ ) и между ТТГ и эстрадиолом –  $E_2$  ( $r = -0,62$ ;  $t = 5,48$ ), а также прямая корреляционная связь между ТТГ и пролактином ( $r = 0,63$ ;  $t = 5,61$ ). Частота экстрагенитальной патологии у женщин с НГЭ составила 30,6%, в ее структуре преобладала патология щитовидной железы (56,2%), желудочно-кишечного тракта (21,1%) и сердечно-сосудистые заболевания (12,5%). Среди женщин с тиреоидной патологией в 94,9% случаев выявлен гипотиреоз. По степеням эндометриозных поражений распределились следующим образом: I степень – 27,0% – эндометриозное поражение матки (аденомиоз), II степень – 23,0% – эндометриозное поражение яичников с вовлечением в процесс брюшины, III степень – 38,0% – сочетание яичниковой формы эндометриоза и аденомиоза, IV степень – 12,0% – аденомиозом и поражением ретроцервикальной области.

**Выводы.** Для женщин с различными формами НГЭ необходимо обязательное исследование функционального состояния щитовидной железы и эндокринного статуса перед проведением хирургического лечения, а также в предоперационной подготовке необходимо учитывать наличие гипотиреоза, который усугубляет степень распространения очагов НГЭ, при выборе дальнейшей тактики ведения пациентки. Внедрение полученных результатов позволит повысить эффективность лечения НГЭ – как консервативного, так и оперативного, что повысит качество жизни женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** гормональный статус, наружный генитальной эндометриоз, гипотиреоз, щитовидная железа, бесплодие, репродуктивные возраст, лечение.

## Summary

### HORMONAL STATUS OF PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS COMBINED WITH HYPOTHYROIDISM

B. M. Lysenko<sup>1</sup>, B. V. Khabrat<sup>1</sup>, O. O. Lytvak<sup>1</sup>, O. Ya. Giryavenko<sup>1,2</sup>, T. A. Struk<sup>3</sup>, A. A. Gordejchuk<sup>4</sup>, A. B. Khabrat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Scientific Center of the «Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine», DUS, Kyiv

<sup>2</sup>State institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>3</sup>Vinnitsa N. Pirogov National Medical University, Vinnitsa

<sup>4</sup>Kharkov Medical Academy of postgraduate education, Kharkov

**Objective** – to determine the hormonal status of patients with genital endometriosis combined with hypothyroidism.

**Material and methods.** The present prospective study demonstrated the results of the preoperative examination of patients with genital endometriosis combined with hypothyroidism. The study groups was formed: 1 group (n=50): 10 women – infertility and with the pelvic peritoneum endometriosis, 40 – dysmenorrhea, dyspareunia and endometrial ovarian cysts. Group 2 included 60 women with hypothyroidism and external genital endometriosis. The age of women in group 1 amounted to 31.7±1.7 year, in group 2–35.4±1.3 year.

**Results.** TTH hyperproduction in patients with genital endometriosis and hypothyroidism produces the level of estrogen (25.9%) decrease and the level of follicle-stimulating hormone (20.8%) and increasing production of prolactin (28.6%); inverse correlation between tireotropin hormone and facultatem ( $r = -0,51$ ;  $t = 4,12$ ); negative correlation between tireotropin hormone and estradol ( $r = -0,62$ ;  $t = 5,48$ ); direct correlation between the secretion of tireotropic hormone and the amount of prolactin ( $r = 0,63$ ;  $t = 5,61$ ). The frequency of extragenital pathology in women with genital endometriosis is 30.6%, its structure is dominated by pathology of the thyroid gland (56,2%); gastrointestinal tract (21.1 per cent) and cardiovascular diseases (12.5 percent). Among all women with thyroid pathology at 94.9% is hypothyroidism. In the structure of various degrees endometrioma lesions in women with hypothyroidism was: I degree – 27,0% – adenomyosis; II degree – 23.0% – endometrial ovarian cysts and endometriosis of the peritoneum; III degree – 38,0% – endometrial ovarian cysts and adenomyosis; IV degree – 12.0% – adenomyosis and endometriosis of retrocervical region.

**Conclusions.** Women with different forms of endometriosis need an examination of the thyroid gland functional state before surgery. The women with genital endometriosis combined with hypothyroidism should also be considered together with the endocrinologist in the development of preoperative preparation. Implementation of the results will increase the effectiveness of treatment of women with genital endometriosis combined with hypothyroidism of reproductive age.

**Keywords:** hormonal status, external genital endometriosis, hypothyroidism, thyroid gland, infertility, reproductive age, treatment.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 11.02.2019