

©І. К. Орщак

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ ТА ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

Мета дослідження – вивчити особливості формування гіперпластичних процесів у жінок репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями та визначити взаємозв'язок між гістологічним статусом та гормональними і метаболічними параметрами організму в указаного контингенту пацієнток.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 пацієнток із безпліддям віком від 25 до 45 років із гіперплазією ендометрія та сформовано досліджувані групи: першу групу склали 35 пацієнток з гіперплазією ендометрія на тлі гіпотиреозу, другу групу – 25 осіб із гіперплазією, поєднаною із аутоімунним тиреоїдитом. Основою для включення у групу порівняння стала діагностика виключно гіперплазії ендометрія без верифікації екстрагенітальної патології – 30 пацієнток. До контрольної групи увійшли 20 жінок із контингенту умовно здорових осіб без гінекологічної патології.

Результати дослідження та їх обговорення. У двох основних групах вагомою була частка поєднання гіперплазії ендометрія з міомою матки (20,0 та 10,0 % відповідно) та аденоміозом (28,3 та 13,3 % відповідно, $p < 0,05$), тоді як гіперплазію ендометрія та поліпоз частіше (у 1,5 раза) відмічали у групі порівняння (51,7 та 76,6 % відповідно). За наявності дисфункції щитоподібної залози у пацієнток із патологією ендометрія характерним є збільшення рівня ТТГ, зниження рівня Т4в, а також більш високий титр АТ-ТПО, АТ до тиреоглобуліну та низькі показники Т4в, що вказує на десинхронізацію тиреоїдного синтезу у випадку гіпотиреозу і вимагає медикаментозної корекції. Представлені усереднені дані рівнів гонадотропних і стероїдних статевих гормонів у сироватці крові демонструють порушення нормального ритму секреції ФСГ, ЛГ та пролактину зі зростанням даного параметра у 2,7 раза проти даних контролю ($p < 0,05$), тестостерону – в 1,8 раза, ДГЕА – у 1,7 раза, без достовірних відхилень у двох основних групах.

Висновки. Дані комплексного обстеження стану щитоподібної залози дозволили встановити частоту тиреоїдної патології у 67,8 %. Поєднання гіперплазії ендометрія та гіпотиреозу асоціюється із коморбідністю проліферативних процесів (міома, аденоміоз), із більш вираженою андрогенізацією, що більшою мірою сприяє зростанню частки інсулінорезистентності, метаболічних порушень та дисліпідемії. При дефіциті тиреоїдних гормонів у пацієнток виявлено дисбаланс гонадотропної функції гіпофіза із зниженням стероїдогенезу та розвитком недостатності лютеїнової фази та функціональної гіперпролактинемії.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія; гіпотиреоз; гормональний дисбаланс; дисліпідемія; інсулінорезистентність.

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ И ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Цель исследования – изучить особенности формирования гиперпластических процессов у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными тиреопатиями и определить взаимосвязь между гистологическим статусом и гормональными, метаболическими параметрами организма в указанного контингента пациенток.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 90 пациенток с бесплодием в возрасте от 25 до 45 лет с гиперплазией эндометрия и сформированы исследуемые группы: первую группу составили 35 пациенток с гиперплазией эндометрия на фоне гипотиреоза, вторую группу – 25 человек с гиперплазией, сочетанной с аутоиммунным тиреоидитом. Основой для включения в группу сравнения явилась диагностика исключительно гиперплазии эндометрия без верификации экстрагенитальной патологии – 30 пациенток. Контрольную группу составили 20 женщин из контингента условно здоровых лиц без гинекологической патологии.

Результаты исследования и их обсуждение. В двух основных группах весомой была доля сочетания гиперплазии эндометрия с миомой матки (20,0 и 10,0 % соответственно) и аденомиозом (28,3 и 13,3 % соответственно, $p < 0,05$), тогда как гиперплазия эндометрия и полипоз чаще (в 1,5 раза) отмечены в группе сравнения (51,7 и 76,6 % соответственно). При наличии дисфункции щитовидной железы у пациенток с патологией эндометрия характерно увеличение уровня ТТГ, снижение уровня Т4в, а также более высокий титр АТ-ТПО, АТ к тиреоглобулину и низкие показатели Т4в, что указывает на десинхронизацию тиреоидного синтеза в случае гипотиреоза и требует медикаментозной коррекции. Представленные усредненные данные уровней гонадотропных и стероидных половых гормонов в сыворотке крови демонстрируют нарушение нормального ритма секреции ФСГ, ЛГ и пролактина с ростом данного параметра в 2,7 раза против данных контроля ($p < 0,05$), тестостерона – в 1,8 раза, ДГЭА – в 1,7 раза, без достоверных отклонений в двух основных группах.

Выводы. Данные комплексного обследования состояния щитовидной железы позволили установить частоту тиреоидной патологии в 67,8 %. Сочетание гиперплазии эндометрия и гипотиреоза ассоциируется с коморбидностью пролиферативных процессов (миома, аденомиоз), с более выраженной андрогенизацией, что в большей степени способствует росту доли инсулинорезистентности, метаболических нарушений и дислипидемии. При дефиците тиреоидных гормонов у пациенток обнаружен дисбаланс гонадотропной функции гипофиза со снижением стероидогенеза и развитием недостаточности лютеиновой фазы и функциональной гиперпролактинемии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; гипотиреоз; гормональный дисбаланс; дислипидемия; инсулинорезистентность.

PATHOLOGY OF THE THYROID PATIENTS WITH REPRODUCTIVE LOSSES AND ENDOMETRIUM HYPERPLASIA

The aim of the study – to investigate distinguishing features of the formation of hyperplastic processes in women of reproductive age with benign thyroid diseases and to determine the relationship between histological status and hormonal, metabolic parameters of the body in this group of patients.

Materials and Methods. There was conducted the comprehensive clinical and laboratory examination of 90 patients with infertility, aged from 25 to 45 years, with endometrial hyperplasia. Research groups were formed: group 1 consisted of 35 patients with endometrial hyperplasia with hypothyroidism, group 2 – 25 patients with hyperplasia combined with autoimmune thyroiditis. The main inclusion criteria for the comparison group was the diagnosis of endometrial hyperplasia without verification of extragenital diseases – 30 patients. The control group included 20 women – relatively healthy individuals without gynecological pathology.

Results and Discussion. Endometrial hyperplasia with uterine fibroids was 20.0 % in the group 1 and 10.0 % in group 2. Adenomyosis represented 28.3 % and 13.3 %, respectively, $p < 0.05$. Endometrial hyperplasia and polyps were noted 1.5 times more often in the comparison group (51.7 % and 76.6 %, respectively). The thyroid dysfunction in patients with endometrial pathology is characterized by increased TSH levels, decreased T4b levels, as well as higher titers of anti-TPO, thyroglobulin antibody and low T4b, indicating desynchronization of thyroid hormones synthesis in the case of hypothyroidism and requires medical correction. The presented data on the levels of gonadotropic and steroid sex hormones in the serum show a violation of the normal secretion rate of FSH, LH and prolactin, with an increase in this parameter by 2.7 times against control ($p < 0.05$), testosterone – 1.8 times increase, DHEA – 1.7 times increase, without significant deviations in the two main groups.

Conclusions. Data from a comprehensive examination of the thyroid gland allowed to find thyroid pathology in 67.8 %. The combination of endometrial hyperplasia and hypothyroidism is associated with comorbidity of proliferative processes (uterine fibroids, adenomyosis), with more pronounced androgenization, which contributes to the growth of insulin resistance, metabolic disorders and dyslipidemia. Deficiency of thyroid hormones in patients revealed an imbalance of gonadotropic function of the pituitary gland with a decrease in steroidogenesis and the development of luteal phase insufficiency and functional hyperprolactinemia.

Key words: endometrial hyperplasia; hypothyroidism; hormonal imbalance; dyslipidemia; insulin resistance.

ВСТУП. Поєднання патології щитоподібної залози (ЩЗ) із гіперплазією ендометрія (ГПЕ) опосередковано визначає роль тиреоїдної дисфункції у розвитку гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи [1–3]. Абсолютна або відносна гіперестрогенемія як прояв єдиної патогенетичної ланки проліферативних процесів підтверджує імовірність коморбідності гіперплазії ендометрія із міомою матки, поліпозом та патологією молочних залоз [4–9]. Водночас низка дослідників відзначає, що в структурі супутніх екстрагенітальних захворювань у випадку патології ендометрія частка тиреопатій складає близько 50–65 % [4–9].

Необхідною умовою гармонійного функціонування жіночого організму є баланс усіх гормональних параметрів, зокрема щитоподібної залози, оскільки взаємозв'язки між яєчниками та тиреоцитами є тісними протягом всього життя жінки, регулюючи менструальну та репродуктивну функції [10, 11]. Дисбаланс стероїдогенезу зі зміщенням у сторону гіперестрогенемії ініціює різні гормоноасоційовані патологічні стани, а тривала відсутність зрівноважувального впливу прогестерону може сприяти прогресуванню гіперпластичних та проліферативних процесів [4, 6, 11, 29]. Не останню роль у координації гормонального дисбалансу відіграє щитоподібна залоза, дисфункція якої у жіночого населення зустрічається у 10 разів частіше, ніж у чоловіків [10], незаперечним також є взаємозв'язок аутоімунних захворювань щитоподібної залози та патології репродуктивної системи [12]. Загальновідомим є і медико-соціальне значення ендемічного зоба, який займає перше місце по територіальній експансії і за кількістю верифікації (загальна кількість людей з ендемічним зобом, за оцінками експертів, складає близько 200 мільйонів), у томі числі й на Прикарпатті [13–16]. Уже на початкових стадіях гіперплазії щитоподібної залози розвиваються зміни гормонопоезу, характерні для субклінічного гіпотиреозу, що супроводжуються розладами менструального циклу в 33–80 % спостережень, безпліддям та розвитком гіперпластичних процесів ендометрія

[9, 17, 18–20]. Слід відмітити, що на користь єдиного механізму регуляції тиреоїдної та репродуктивної функцій вказує той факт, що як тиреоїдний пул, так і стероїди та їх дисбаланс можуть змінювати характер синтезу гонадотропних гормонів, впливаючи на різні рівні регуляції специфічних гормональних реакцій організму в цілому [10, 17]. Не слід відкидати і вплив стрес-індукуючих чинників, імунологічних порушень, інфекційних захворювань тощо та їх ролі у механізмах синтезу як тиреоїдних, так і стероїдних гормонів [10]. Частота порушень менструального циклу у випадку гіпотиреозу втричі перевищує статистично відомі показники у популяції та складає 23,4–70,0 %, формуючи структуру розладів із розвитком хронічної ановуляції та аномальних маткових кровотеч, де переважають олігоменорея, гіперменорея, менорагії або стійка аменорея [4, 21–23]. Публікації про порушення функції ЩЗ у пацієнок із ГПЕ поодинокі та суперечливі, проте демонструють літературні повідомлення про гіпергормональний тиреоїдний дисбаланс у вказаній категорії пацієнок у 30,4 % випадків та гіпогормональний – у 42,1 % спостережень [21].

Але питання ендокринопатій, зокрема функції щитоподібної залози, у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія та безпліддям і репродуктивними втратами в анамнезі залишається відкритим, невизначеним та дискусійним. З однієї сторони, в основі гіпофункції щитоподібної залози і динамічного збільшення її об'єму може лежати абсолютна та відносна гіперестрогенемія, а стимульовальний вплив на тиреоцити забезпечується шляхом безпосереднього зв'язку естрогенів із власними рецепторами або опосередковано, через систему ростових факторів [9–11, 24]. Проте оцінка структурних параметрів та функціонального стану ендометрія у разі наявності супутньої ендокринопатії чи запального процесу ендометрія в існуючих літературних повідомленнях висвітлена недостатньо та односторонньо [24]. Тому актуальність даної проблеми та її вивчення на сьогодні є безсумнівними та злосудними.

Відомості про перебіг ГПЕ у жінок із тиреоїдною дисфункцією нечисленні, деякі автори вказують на відхилення від норми функціонального стану даної залози у випадку зниження або підвищення активності: при поліпозі ендометрія у 26,6 і 20 % випадків, при залозистокістозній гіперплазії ендометрія – у 37,6 та 31,2 %, а при аденоматозі – у 58,6 і 39,3 % спостережень відповідно, і тільки у 6,9 % з різними формами ГПЕ – не виявлено патології щитоподібної залози [21]. За даними Я. В. Бохмана [25], частка порушення йодного обміну прогресує від локальної гіперплазії та поліпозу до залозистої гіперплазії, аденоматозу, зберігаючи дану тенденцію при більш глибоких та атипичних морфологічних змінах. Все вищевказане дозволяє відмітити вагому роль ЩЗ щодо реалізації репродуктивної функції жінок із патологією ендометрія [9–11]. На думку В. Н. Запорожан та схожих наукових стверджень В. Н. Прилепської, Т. А. Лобової [7], патологічні зміни ендометрія встановлено у 21,4 % спостережень у жінок із безпліддям та функціональною гіперпролактинемією, де у 9,6 % було верифіковано поліпоз ендометрія, у 7,2 % – залозисту гіперплазію та хронічний ендометрит [7, 8, 21, 24]. Не слід забувати про те, що гіпотиреоз, як і тиреотоксикоз є вагомими факторами ановуляції та аномальних маткових кровотеч, а рівень естрогенів у пацієнток із гіпотиреозом, за даними наукових досліджень, у 2–3 рази перевищує параметри здорових пацієнток та супроводжується зміною рівнів інших метаболічних параметрів, зокрема зниженням концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГССГ), тоді як при гіпертиреозі наукові пошуки демонструють протилежні механізми зростання продукції ГССГ [1, 6, 7, 26, 27]. Тиреоїдні гормони є модуляторами дії естрогенів на клітинному рівні, і дисфункція ЩЗ може приводити до формування ГПЕ, хоча механізми такої реалізації при гіпотиреозі до кінця не відомі. Вважають, що порушення рівня тиреоїдних гормонів супроводжується зниженням середнього метаболічного кліренсу андростендіону та естрогену та посиленням їх периферичної конверсії, а не їх безпосередньої секреції ендокринними залозами, що приводить до високих рівнів вільного естрогену, ТТГ і, як наслідок, зростання рівня пролактину та затримки піку ЛГ [3, 9, 11, 26]. Не слід виключати і безпосередній вплив на ендометрій через посередництво рецепторів ТТГ у його клітинах [17, 26, 27].

Дані щодо частоти та характеру порушень функції ЩЗ у пацієнток із патологією ендометрія нечисленні, суперечливі, вивчені недостатньо, не до кінця відома роль тиреопатії у виникненні гіперплазії ендометрія, відсутня комплексна тактика, недостатньо розроблені принципи диференційованого підходу до лікувальних заходів, що вимагає більш глибокого дослідження даної проблеми.

На даний час чітко розроблено персоналізовані рекомендації щодо лікування, моніторингу та профілактики ГПЕ із врахуванням віку, репродуктивних планів та коморбідності із соматичною патологією [1, 6]. Хоча є вибір лікувальної тактики у пацієнток із безпліддям на тлі ГПЕ та дисфункції ЩЗ, висока частка таких поєднаних клінічних станів обґрунтовує доцільність наукового пошуку та оптимізації медикаментозної терапії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості формування гіперпластичних процесів у жінок репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями та визначити

взаємозв'язок між гістологічним статусом та гормональними і метаболічними параметрами організму в указанного контингенту пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведено на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету в 2019–2021 рр. відповідно до основних стандартів GCP (1996), Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964–2008). Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 пацієнток із безпліддям віком від 25 до 45 років із гіперплазією ендометрія. Дані комплексного обстеження стану ЩЗ дозволили встановити частоту тиреоїдної патології у 67,8 % пацієнток, де дифузний нетоксичний зоб I ступеня – у 17,8 %, аутоімунний тиреоїдит – у 27,8 %, первинний гіпотиреоз – у 7,8 %, субклінічний гіпотиреоз – у 9,0 %. Оцінку анамнестичних даних проведено за спеціально розробленою картою-опитувальником, клінічні методи дослідження включали загальний огляд, пальпацію ЩЗ, аналіз гінекологічного статусу, інструментальних та лабораторних методів дослідження, трансвагінального ультразвукового сканування органів малого таза та УЗД ЩЗ. На основі клінічного перебігу, даних генітального статусу, висновку суміжних спеціалістів, клініко-лабораторного та інструментального обстеження й патоморфологічного діагнозу були сформовані такі досліджувані групи: першу групу склали 35 пацієнток із ГПЕ на тлі гіпотиреозу, другу групу – 25 осіб із ГПЕ, поєднаною із аутоімунним тиреоїдитом. Основою для включення у групу порівняння стала діагностика виключно ГПЕ без верифікації екстрагенітальної патології – 30 пацієнток. До контрольної групи увійшли 20 жінок із контингенту умовно здорових осіб без гінекологічної патології. Критеріями включення стали: вік від 25 до 45 років, безпліддя, наявність морфологічно підтвердженої гіперплазії ендометрія без атипії, лабораторні маркери дисфункції щитоподібної залози, інформована добровільна згода пацієнток на проведення необхідних діагностичних заходів. Критеріями виключення стали: атипична гіперплазія ендометрія та малігнізація, міома матки великих розмірів, зовнішній генітальний та екстрагенітальний ендометріоз, аденоміоз II–III ступенів, гострий запальний процес органів малого таза, тяжкі екстрагенітальні захворювання, декомпенсована форма гіпотиреозу, відмова пацієнток від участі у дослідженні. Ультразвукове сканування виконували за допомогою цифрової діагностичної системи Voluson E8. З метою уточнення стану ендометрія було проведено гістероскопію з діагностичною та лікувальною метою, з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням біоматеріалу слизової на наявність імуногістохімічного маркера запалення – CD 138+. Для виконання гістероскопії використано апаратуру фірми «Karl Storz» із водопроможною системою. Клініко-лабораторне обстеження включало дослідження на 5–6-й день менструального циклу (МЦ) рівнів стероїдних гормонів та гормонів тиреоїдного пулу (вмісту пролактину (ПЛ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону, тестостерону, тиреотропних гормонів (ТТГ) та також Т3, Т4) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Діапазон нормальних концентрацій ТТГ – 0,465–4,68 мОд/л,

T4 – 0,78–2,19 нг/дл, T3 – 2,77–5,27 пг/мл, пролактин у фолікулярній фазі – 4,1–30 нг/мл, ФСГ у середині фолікулярної фази – 2,8–11,2 МОд/л, естрадіол у фолікулярній фазі – 20,6–350,0 пг/мл, ЛГ у фолікулярній фазі – до 14 МОд/л. Діагноз дисфункції ЩЗ підтверджений після експертної консультації ендокринолога з відповідною терапевтичною корекцією. Морфологічне дослідження біопсійного матеріалу ендометрія виконували за стандартними методиками. Статистичну обробку отриманих даних виконано з використанням пакетів прикладних програм StatSoft Statistica v6.0 та Microsoft Excel 97.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Вік пацієнток складав 35–45 років ((39,8±2,4) року). Всі пацієнтки звернулися до акушера-гінеколога зі скаргами на розлади менструального циклу, що проявлялися аномальними матковими кровотечами та порушенням репродуктивної функції, у 11 (12,2 %) – звичке невиношування, у 29 (32,2 %) – первинне або вторинне безпліддя, у 49 (54,4 %) – репродуктивні втрати в анамнезі. Разом з тим, відмічено скарги на порушення менструального циклу, гірсутний синдром, дермопатію, акне, надмірну масу, а також сонливість, сухість шкірних покривів, закрепи тощо.

При гістероскопічному та патогістологічному дослідженні структура патології ендометрія була така: залозисто-гіперплазію ендометрія виявлено у 37 зразках (41,1 %), у поєднанні із субмукозними міоматозними вузлами – у 15 випадках (16,7 %), з аденоміозом тіла матки – у 21 особи (23,3 %), у 17 спостереженнях (18,9 %) – поліпи ендометрія (у т. ч. залозисто-фіброзний поліп (12–70,6 %), базально-функціональний поліп (5–29,4 %)). Слід відмітити, що у двох основних групах вагомою була частка поєднання ГПЕ з міомою матки (20,0 та 10,0 % відповідно) та аденоміозом (28,3 та 13,3 % відповідно), що у 2,1 раза більше проти даних групи порівняння ($p < 0,05$), тоді як гіперплазію ендометрія та поліпоз частіше (у 1,5 раза) відзначено у групі порівняння (51,7 та 76,6 % відповідно). Оцінка даних фолікулометрії та результати дослідження гормонального фону встановили ановуляторний цикл у 49 пацієнток (54,4 %), а недостатність лютеїнової фази – у 22 (24,4 %), де в основних групах більша частка ановуляції (38 спостережень – 63,3 %) була у 1,7 раза вищою проти даних у групі порівняння ($p < 0,05$).

Оцінюючи результати пальпаторного дослідження та еховолуометрії, представлені на рисунку 1, слід відмітити зростання об'єму щитоподібної залози та порушення структури й ехогенності тиреоїдної тканини у 13 (37,2 %) та 12 (48,0 %) випадках відповідно у двох основних групах.

Аналізуючи отримані дані, слід відмітити пальпаторне збільшення струми у кожній четвертій пацієнтки з дисфункцією ЩЗ та зміну її структурних параметрів практично у половині спостережень, перш за все у другій основній групі.

Ультразвукова оцінка об'єму яєчників у досліджуваних групах продемонструвала зростання даного показника у двох основних групах без статистично значимих відмінностей ((13,83±0,2) см³ та (14,62±0,2) см³ проти (10,89±0,4) см³ у групі порівняння та (8,16±0,2) см³ у контролі, $p < 0,05$), у третині спостережень (36,7 %) візуалізувались множинні субкапсулярно розташовані дрібні фолікули з наявністю в одному або двох яєчниках персистуючого фолікула діаметром від 15 до 20 мм, які зберігалися в описах ультразвукової картини протягом двох-трьох менструальних циклів більш як у половині спостережень (37–61,7 %) в обох основних групах, у 19 осіб (31,7 %) спостерігали ехографічну картину «полікістозних яєчників» із наявністю у яєчниках множинних рідинних утворів діаметром до 20–25 мм.

Для оцінки рівня гормонального дисбалансу було проведено дослідження параметрів гіпофізарно-тиреоїдної системи за рівнем у сироватці крові ТТГ, Т3в, Т4в і АТ-ТПО та АТ до тиреоглобуліну (табл. 1), що дозволило встановити недостовірні відхилення Т3в, зниження у 1,9 раза концентрації Т4в у другій групі, помірне збільшення вмісту ТТГ у 1,8 раза у першій групі проти даних контролю ($p < 0,05$) та параметри даного показника в межах референтних значень у другій групі. Аналіз розподілу із врахуванням діапазону коливань даного показника продемонстрував у другій групі у 19 осіб (76,0 %) показники з діапазоном від 0,5 до 3,0 мМО/л, а у 6 жінок (24,0 %) значення коливалися від 3,0 до 5,0 мМЕ/л. І, як порівняння, у першій групі показники рівня ТТГ у діапазоні від 0,5 до 3,0 мМЕ/л відмітили у 8 спостереженнях (22,6 %), від 3,0 до 5,0 мМЕ/л – у 10 (28,6 %), у 17 випадках (48,6 %) –

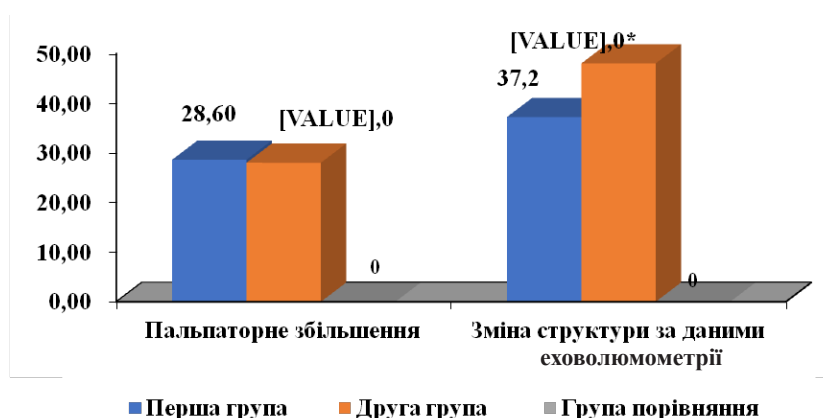


Рис. 1. Частка пальпаторного збільшення щитоподібної залози та зміни параметрів еховолуометрії у пацієнток досліджуваних груп, %.

Примітка. * – статистично достовірною різницею показників відносно даних контролю, $p < 0,05$.

Таблиця 1. Показники тиреоїдної функції у жінок досліджуваних груп, М±m

Показники	Перша група, n=35	Друга група, n=25	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=20
ТТГ (МОд/л)	6,92±0,12*	4,32±0,1*	2,32±0,09°	2,91±0,22°
Т3з (пмоль/л)	2,62±0,12*	3,26±0,12*	2,68±0,26*	4,26±0,11°
Т4в (пмоль/л)	14,81±0,25	9,62±0,08*°	16,82±0,17	18,22±0,61
АТ до ТПО (МОд/мл)	92,16±3,22*	126,24±10,08*°	86,16±6,11*	62,12±4,12°
АТ до тиреоглобуліну (МО/мл)	46,24±3,24*	86,7±16,2*°	39,16±0,08°	38,12±0,06

Примітка. * – достовірність відмінностей від показників групи контролю (p<0,05); ° – достовірність відмінностей від показників I групи (p<0,05).

вище 5,0 мМЕ/л. Що стосується показника вільного Т4в, то у пацієнок другої групи він був достовірно нижчим (у 1,8 раза) проти даних контролю (p<0,05).

У силу аутоімунного генезу гіпотиреоїдного стану у пацієнок другої групи рівень АТ-ТПО був найбільшим. Зміни рівня АТ-ТПО у порівнюваних групах пацієнок були аналогічними і визначалися більш чітко у 17 жінок другої групи (68,0 %) у розведенні 1:10 000, а концентрація АТ до тиреоглобуліну досягала достовірних відмінностей тільки у 4 спостереженнях (16,0 %).

Таким чином, за наявності дисфункції ЩЗ у пацієнок із патологією ендометрія характерним є збільшення рівня ТТГ, зниження рівня Т4в, а також більш високий титр АТ-ТПО, АТ до тиреоглобуліну та низькі показники Т4в, що вказує на десинхронізацію тиреоїдного синтезу у випадку гіпотиреозу і потребує медикаментозної корекції.

Представлені у таблиці 2 усереднені дані рівнів гонадотропних і стероїдних статевих гормонів у сироватці крові демонструють порушення нормального ритму секреції ФСГ, ЛГ та пролактину, де відмічено зростання рівня пролактину в 2,7 раза проти даних контролю (p<0,05), тестостерону – у 1,8 раза, ДГЕА – у 1,7 раза, без достовірних відхилень у двох основних групах.

Гіпотиреоїдний стан посилював гормональний дисбаланс, що зумовило суттєве підвищення середніх

рівнів тестостерону та дегідроепіандростерону (ДГЕА), а також зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони. У пацієнок другої групи відмітили достовірно значимі відмінності щодо коливання співвідношення ЛГ/ФСГ (p<0,05); гіпергонадотропна форма з переважаючим підвищенням рівня ЛГ у сироватці крові корелювала з часткою із вторинної аменореї та аномальними матковими кровотечами. Це вказує на глибші зміни у пацієнок з аутоімунним тиреоїдитом.

Значиме зниження рівня ГСПГ (у 3,3 раза проти параметрів контролю, p<0,05) закономірно сприяє підвищенню вільних фракцій андрогенів яєчників та концентрації ДГЕА, що підвищує рівень андрогенізації та потенціює розвиток інсулінорезистентності (у 47,8 спостережень) і дисліпідемії (у 356 % випадків).

Слід вказати, що у доступних нам літературних джерелах функціональний стан яєчничкової тканини при гіпотиреозі можна обґрунтувати зниженням обмінних процесів в організмі в умовах зниженого метаболізму та резистентності яєчників до гонадотропнів [3, 9, 10, 11]. Ряд авторів вказує на первинний гіпотиреоз як одну із найбільш вагомих причин поліменореї, порушення менструальної функції, що може бути єдиним симптомом недіагностованого гіпотиреоїдного стану, при цьому від 10 до 20 % пацієнок мають скарги на безпліддя, неповно-

Таблиця 2. Стан гормонального статусу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи у пацієнок досліджуваних груп, М±m

Показники	Перша група, n=35	Друга група, n=25	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=20
ФСГ, мМО/л	6,12±0,4*	7,50±0,7*°	6,14±0,4*	5,21±0,3°
ЛГ, мМО/л	14,98±0,6*	19,9±0,2*°	14,89±0,7*	10,9±0,6°
Прл, нг/мл	26,7±1,6*	29,9±2,3*°	20,9±2,4*°	11,2±1,02°
ЛГ/ФСГ, ум. од.	2,45 *	2,65 *	2,43 *	2,09°
ЛГ/ФСГ <2,5, %	34,3*	24,0*°	36,7 *	100,0°
Е2, пг/мл	248,06±10,02*	294,42±42,04*	388,64±20,12 *°	132,48±27,12°
Прогестерон, нмоль/л	0,26±1,06*	0,29±1,02 *	0,34±0,09*	1,36±1,26°
Тестостерон, нмоль/л	4,6±0,2*	4,2±0,2*	3,8±0,2 *°	2,5±0,1°
ДГЕА, пг/мл	5,82±0,06 *	5,79±0,10 *	3,45±0,10°	3,52±0,11°
ГСЗГ, нмоль/л	29,26±6,1*	26,52±4,20*	48,35±2,22*°	86,59±8,26°

Примітка. * – достовірність відмінностей від показників групи контролю, p<0,05; ° – достовірність відмінностей від показників I групи, p<0,05.

цінність лютеїнової фази та ановуляцію [22, 23, 26, 27]. Аналіз літературних публікацій не дозволив знайти дані щодо частоти та характеру перебігу ГПЕ у поєднанні із дисфункцією ЩЗ у репродуктивному віці, хоча численні роботи підтверджують високий відсоток соматичної та генітальної коморбідності у випадку ГПЕ. Поєднання ГПЕ з хронічними запальними процесами геніталій відмітили у 63,8–65,2 % спостережень, з міомою матки – від 4 до 78 %, за даними Я. В. Бохмана [25] – у 36,7 % [20, 22, 23, 26]. Слід відмітити, що метаболічні розлади та ожиріння посилюють порушення стероїдогенезу, сприяють зростанню позагонадного неконтрольованого перетворення андрогенів яєчникового та наднирковозалозного походження у жировій тканині в естрогени, а також підвищенню рівня вільних, не пов'язаних із білками активних фракцій естрогенів [10, 22, 23, 26]. В. М. Дильман [28] обґрунтував таке поняття, як «метаболічна імунодепресія», яка виникає в результаті негативної дії на лімфоцити гіперхолестеринемії, гіперінсулінемії, надлишку ліпопротеїдів низької щільності та жирних кислот [1, 6, 22, 23]. Серед жінок із ГПЕ у всіх вікових групах автори виявили ожиріння у 54,5–84,2 % [1, 6], порушення толерантності до глюкози – у 60–80 % спостережень; за даними G. Grimbizis et al. [19], цукровий діабет виявляли у 4,5 %, артеріальну гіпертензію – у 18,21–26,83 %, анемію – у 27,3 %, захворювання

шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – у 62,1 % [1, 6].

ВИСНОВКИ. 1. Дані комплексного обстеження стану щитоподібної залози дозволили встановити частоту тиреоїдної патології у 67,8 %.

2. Поєднання гіперплазії ендометрія та гіпотиреозу асоціюється із коморбідністю проліферативних процесів (міома, аденоміоз), із більш вираженою андрогенізацією, що більшою мірою сприяє зростанню частки інсулінорезистентності, метаболічних порушень та дисліпідемії.

3. При дефіциті тиреоїдних гормонів у пацієнток виявлено дисбаланс гонадотропної функції гіпофіза із зниженням стероїдогенезу та розвитком недостатності лютеїнової фази і функціональної гіперпролактинемії.

4. Порушення взаємозв'язку тиреоїдної системи та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової осі визначають порушення менструального циклу з домінуванням проліферативних процесів ендометрія, розвитком функціональних кіст, мультифолікулярної структури яєчничової тканини та синдрому полікістозних яєчників.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Встановлена висока частота тиреоїдної патології у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія диктує необхідність обстеження гормонального статусу таких пацієнток та дослідження корекції порушень із метою профілактики рецидивів патологічних станів ендометрія.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бобрик М. И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы / М. И. Бобрик // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 3, № 67. – С. 127–132.
- Значение нарушенной функции щитовидной железы в генезе гиперпластических процессов эндометрия / С. Н. Болдырева, В. С. Горин, Л. А. Луцк [и др.] // Вестник Межрегиональной ассоциации «Здравоохранение Сибири». – 2013. – № 3. – С. 40–44.
- Паньків В. І. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії / В. І. Паньків // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1. – С. 52–57.
- Азизова Е. А. Клинико-гормональные особенности синдрома поликистозных яичников при патологии щитовидной железы / Е. А. Азизова, Е. Н. Андреева, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 12. – С. 46–51.
- Репродуктивне здоров'я жінок із патологією щитоподібної залози / Ю. П. Вдовиченко, Т. Г. Романенко, А. А. Суханова [та ін.] ; за ред. Ю. П. Вдовиченко. – К. : Старт-98, 2013. – 60 с.
- Дідушко О. М. Взаємозв'язок між показниками інсулінорезистентності, ліпідного обміну та вмістом гормонів жирової тканини у хворих на гіпотиреоз / О. М. Дідушко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 4, № 64. – С. 63–67.
- Запорожан В. Н. Роль гипо- и гиперфункции щитовидной железы в патогенезе злокачественных новообразований эндометрия / В. Н. Запорожан, Е. Л. Холодкова, А. С. Маринюк // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 44–46.
- Корнієнко С. М. Гіперпластичні процеси ендометрію жінок в пізньому репродуктивному та менопаузальному періоді: що впливає на рецидиви / С. М. Корнієнко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2017. – № 2 (72). – С. 39–47.
- Пасечко Н. В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н. В. Пасечко, С. В. Гнат, Л. В. Наумова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 98–101.
- Волкова Н. И. Щитовидная железа / под ред. А. Л. Вёрткина. – М. : Эксмо, 2016. – 128 с.
- Долгих Ю. А. Субклинический гипотиреоз / Ю. А. Долгих, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, вып. 2. – С. 118–122.
- Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту (огляд літератури та власних досліджень) / М. Д. Тронько, А. Є. Коваленко, Ю. М. Тарашченко, М. В. Остафійчук // Журнал НАНМ України. – 2018. – Т. 24, вип. 3–4. – С. 258–267.
- Гусакова Д. А. Дефицит йода – выдуманная проблема или реальность? Достаточно ли употребления одной лишь йодированной соли? Smart-диагностика и Smart-терапия йод-дефицитных состояний / Д. А. Гусакова // Вопросы диетологии. – 2017. – Т. 7, вып. 3. – С. 66–67.
- Патогенетичні основи неврологічних порушень у хворих на гіпотиреоз та їх корекція. Огляд літератури та особисті дані / Н. В. Скрипник, В. А. Гриб, Н. І. Кубарич, Т. С. Вацеба // Практикуючий лікар. – 2012. – № 4. – С. 55–60.
- Шулятицька С. М. Вплив дисфункції щитоподібної залози та стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків / С. М. Шулятицька // Зб. наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Т. 31, вип 2. – С. 137–142.

16. Dziombak V. B. Characteristic features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential decline / V. B. Dziombak, O. M. Makarchuk // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 7 (123). – С. 77–80.

17. Юнусов А. А. Патология щитовидной железы и репродуктивная функция женщин / А. А. Юнусов, А. О. Атыканов, Ю. Х.-М. Шидаков ; отв. ред. Ю. Х.-М. Шидаков. – Бишкек : КРСУ. – 2017. – С. 96 с.

18. Gallos I. D. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy / I. D. Gallos, R. Ganesan, J. K. Gupta // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121 (6). – P. 1165–1171.

19. Gordts S. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis / S. Gordts., G. Grimbizis, R. Campo // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 109 (3). – P. 380–388.

20. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial / T. El-Toukhy, R. Campo, Y. Khalaf [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387 (10038). – P. 2614–2621.

21. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями / М. Є. Яроцький, Л. М. Семенюк, О. О. Литвак [та ін.] // *Ендокринологія*. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 51–56.

22. 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 / N. F. Goodman, R. H. Cobin, W. Futterweit [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2015. – Vol. 21 (11). – P. 1291–1300.

23. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations / A. Bahrami, H. Bahrami-Taghanaki, M. Afkhamizadeh [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38 (7). – P. 989–995.

24. Рожковська Н. М. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрію у жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2020. – № 4 (54). – С. 39–45.

25. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 302 с.

26. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis / M. R. Blum, D. C. Bauer, T. H. Collet [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313 (20). – P. 2055–2065.

27. Taylor P. N. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis / P. N. Taylor, O. E. Okosieme, C. M. Dayan, J. H. Lazarus // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170 (1). – P. R1–R15.

28. Дильман В. М. Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину / В. М. Дильман. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Знание, 1986. – 256 с.

29. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *J. Med. Life.* – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.

REFERENCES

1. Bobrik, M.I. (2015) Vzaimnoye vliyaniye tireoidnogo i uglevodnogo obmena. Paradigmy i paradoksy [Mutual influence of thyroid and carbohydrate metabolism. Paradigms and paradoxes]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 3 (67), 127-132 [in Russian].

2. Boldyreva, S.N., Gorin, B.C., & Lutsik, L.A (2013). Znacheniyе narusheniy funktsii shchitovidnoy zhelezy v geneze giperplasticheskikh protsessov endometriya [The value of thyroid dysfunction in the genesis of endometrial hyperplastic processes]. *Vestnik Mezhhregionalnoy assotsiatsii «Zdravookhraneniye Sibiri» – Bulletin of the Interregional Association «Healthcare of Siberia»*, 3, 40-44 [in Russian].

3. Pankiv, V.I. (2016). Vplyv dysfunktsii shchytopodibnoi zalozy na reprodutyvnu systemu zhinky. Suchasni mozhyvosti fitoterapii [Influence of thyroid dysfunction on a woman's reproductive system. Modern possibilities of phytotherapy]. *Reprodutyvna endokrynolohiia – Reproductive Endocrinology*, 1, 52-57 [in Ukrainian].

4. Azizova, E.A., Andreyeva, E.N., & Mkrtyumyan, A.M. (2019). Kliniko-gormonalnyye osobennosti sindroma polikistoznykh yaichnikov pri patologii shchitovidnoy zhelezy [Clinical and hormonal features of polycystic ovary syndrome in thyroid pathology]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, 15 (12), 46-51 [in Russian].

5. Vdovychenko, Yu.P., Romanenko, T.H., Sukhanova, A.A., Hopchuk, O.M., & Chaika, O.I. (2013). *Reprodutyvne zdorovia zhynok iz patolohiiei shchytopodibnoi zalozy [Reproductive health of women with thyroid disease]*. Kyiv: Start-98 [in Ukrainian].

6. Didushko, O.M. (2012). Vzaiemozviazok mizh pokaznykamy insulinorezystentnosti, lipidnoho obminu ta

vmistom hormoniv zhyrovoy tkanyny u khvorykh na hipotyreozy [Relationship between indicators of insulin resistance, lipid metabolism and the content of adipose tissue hormones in patients with hypothyroidism]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Herald*, 4 (64), 63-67. DOI: <https://doi.org/10.24061/213577> [in Ukrainian].

7. Zaporozhan, V.N., Kholodkova, E.L., & Marinyuk, A.S. (2011). Rol gipo- i giperfunktsii shchitovidnoy zhelezy v patogeneze zlokachestvennykh novoobrazovaniy endometriya [The role of hypo- and hyperfunction of the thyroid gland in the pathogenesis of endometrial malignant neoplasms]. *Ukrainskyi morfologichnyi almanakh – Ukrainian Morphological Almanac*, 9 (1), 44-46 [in Russian].

8. Kornienko, S.M. (2017). Hiperplastichni protsesy endometriu u zhynok v piznomu reprodutyvnomu ta premenopauzalnomu periodi: shcho vplyvaie na retsydyvy [Hyperplastic processes of the endometrium in women in the late reproductive and premenopausal period: affecting relapses]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine*, 2 (72), 39-47. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.2.8106> [in Ukrainian].

9. Pasiachko, N.V., Hnat, S.V., & Naumova, L.V. (2015). Vplyv subklinichnoho hipotyreozy na reprodutyvnu funktsiiu zhinky ta efektyvnist yoho korektsii [The effect of subclinical hypothyroidism on a woman's reproductive function and the effectiveness of its correction]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 1, 98-101 [in Ukrainian].

10. Volkova, N.I. (2016). *Shchitovidnaya zheleza [Thyroid gland]*. Vertkin, A.L. Ed. Moscow: Eksmo [in Russian].

11. Dolgikh, Yu.A., Verbovoy, A.F., & Sharonova, L.A. (2017). Subklinicheskiy gipotireoz [Subclinical hypothyroidism]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 95 (2), 118-122 [in Russian].
12. Tronko, M.D., Kovalenko, A.Ye., Tarashchenko, Yu.M., & Ostafiichuk, M.V. (2018). Khirurhichni aspekty tyreotoksykozu ta khronichnoho autoimunnogo tyreoidytu (ohliad literatury ta vlasnykh doslidzhen) [Surgical aspects of thyrotoxicosis and chronic autoimmune thyroiditis (literature review and own research)]. *Zhurnal NANM Ukrainy – Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 24 (3-4), 258-267 [in Ukrainian].
13. Gusakova, D.A. (2017). Defitsit yoda – vydannannaya problema ili realnost' yodirovannoy soli? Smart-dagnostika i Smart-terapiya yod-defitsitnykh sostoyaniy [Iodine deficiency – a fictitious problem or a reality? Is iodized salt alone enough? Smart diagnostics and Smart therapy for iodine deficiency conditions]. *Voprosy diyetologii – Dietetics Issues*, 7 (3), 66-67 [in Russian].
14. Skrypnyk, N.V., Hryb, V.A., Kubarych, N.I., & Vatsiba, T.S. (2012). Patohenetichni osnovy nevrolohichnykh porushen u khvorykh na hipotireoz ta yikh korektsiia. Ohliad literatury ta osobysti dani [Pathogenetic basis of neurological disorders in patients with hypothyroidism and their correction Literature review and personal data]. *Praktykuiuchy likar – Practitioner*, 4, 55-60 [in Ukrainian].
15. Shuliatytska, S.M. (2018). Vplyv dysfunktsii shchypodibnoi zalozy ta stan reproduktyvnoho zdorovia divchat-pidlitkiv [Influence of thyroid dysfunction and reproductive health of adolescent girls]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka. – Coll. of Sci. Works of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*, 31 (2), 137-142 [in Ukrainian].
16. Dziombak, V.B., & Makarchuk, O.M. (2017). Characteristic features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential decline. *Woman's Health*, 7 (123), 77-80. DOI: 10.15574/HW.2017.122.93.
17. Yunusov, A.A., Atykanov, A.O., & Shydakov, Yu.Kh.-M. (2017). *Patologiya shchitovidnoy zhelezy i reproduktyvnaya funktsiya zhenshchin. [Thyroid pathology and female reproductive function]*. Bishkek: KRSU [in Russian].
18. Gallos, I.D., Ganesan, R. & Gupta, J.K. (2013). Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet. Gynecol.*, 121 (6), 1165-1171. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563.
19. Gordts, S., Grimbizis, G., & Campo, R. (2018). Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil. Steril.*, 109 (3), 380-388. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
20. El-Toukhy, T., Campo, R., Khalaf, Y., Tabanelli, C., Gianaroli, L., Gordts, S.S., ..., & Coomarasamy, A. (2016). Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 387 (10038), 2614-2621. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00258-0.
21. Iarotskyi, M.Ie., Semeniuk, L.M., Lytvak, O.O., Naustynna, L.S. & Hyriavenko, E.Ya. (2016). Strukturno-metabolichni osoblyvosti budovy endometriia u zhinok piznoho reproduktyvnoho viku z dobroiakisnymy tyreopatiiamy. [Structural and metabolic features of the structure of the endometrium in women of late reproductive age with benign thyropathies]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 21 (1), 51-56. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3 [in Ukrainian].
22. Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S., & Carmina, E. (2015). 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.*, 21 (11), 1291-1300. DOI: 10.4158/EP15748.DSC.
23. Bahrami, A., Bahrami-Taghanaki, H., Afkhamizadeh, M., Avan, A., Mazloum Khorasani, Z., Esmaeili, H., ..., & Ghayour-Mobarhan, M. (2018). Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations. *J. Obstet. Gynaecol.*, 38 (7), 989-995. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1434764>.
24. Rozhkovska, N.M., & Lomakina, I.S. (2020). Imunohistokhimichni osoblyvosti dobroiakisnoi hiperplazii endometriu u zhinok u premenopauzi [Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive Endocrinology*, 4 (54), 39-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.39-45> [in Ukrainian].
25. Bokhman, Ya.V. (2007). *Lektsii po onkoginekologii [Lectures on gynecological oncology]*. Med. Inform. Ahentstvo [in Russian].
26. Blum, M.R., Bauer, D.C., Collet, T.H., Fink, H.A., Cappola, A.R., da Costa, B.R., ..., & Rodondi, N. (2015). Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*, 313 (20), 2055-2065. DOI: 10.1001/jama.2015.5161.
27. Taylor, P.N., Okosieme, O.E., Dayan, C.M., & Lazarus, J.H. (2014). Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.*, 170 (1), R1-R15. DOI: <https://doi.org/10.30704/http-www-jivs-net.851210>.
28. Dyl'man, V.M. (1986). *Bolshyye biologicheskiye chasy. Vvedenyeye v integral'nyu medetsynu [Large biological clock. Introduction to Integral Medicine]*. Moscow: Znanye. 2nd ed. [in Russian].
29. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J. Med. Life*, 12 (3), 266-270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.

Отримано 16.11.21

Прийнято до друку 14.12.21

Електронна адреса для листування: lrunahenyk@gmail.com