

УДК 612.621.31-092-056.25:618.177:618.145-007.61

DOI: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250977

НОСЕНКО О. М., ЮРЧЕНКО С. В.

Одеський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МАСИ ТІЛА

Серед жінок репродуктивного віку гіперпластичні процеси ендометрія зустрічаються в 50-70% випадків. При цьому репродуктивна функція реалізується лише в 27% випадків. До виникнення патологічної трансформації ендометрія найчастіше призводять гормональні порушення, які зачіпають всі ланки нейрогуморальної регуляції організму жінки. Ожиріння є вагомим факторами ризику гіперплазії ендометрія і безпліддя.

Метою роботи стало визначення особливостей гормонального гомеостазу при неатиповій гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям в залежності від маси тіла.

Матеріали і методи. Обстежено 114 жінок репродуктивного віку, з котрих 84 пацієнтки групи НГЕ, які звернулися для лікування безпліддя, та 30 здорових, плідних жінок групи К. У групі НГЕ виділено: групи I – 44 жінки з індексом маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м²; групу II – 40 пацієнток з ІМТ ≥ 25 кг/м². Визначені базальні рівні гормонів. Всім пацієнткам групи НГЕ була виконана гістероскопія на 21-22-й день МЦ з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрія.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у безплідних хворих на НГЕ реєструється гіпергонадотропіємія, гіперандрогенія та відносна гіперестрогенія зі зниженням синтезу Р₄ в секреторну фазу менструального циклу (МЦ), розвивається інсулінорезистентність у двох третинах випадків. У безплідних жінок з НГЕ на тлі надлишкової маси тіла порівняно з пацієнтками без надлишкової маси на 2-3-й день МЦ відмічався підвищений рівень ЛГ у 1,14 раза (p<0,05), ФСГ – у 1,13 (p<0,02); Е₂ – у 1,21 (p<0,01), була менша концентрація тестостерону у 1,28 (p<0,01) раза, а на 22-й день МЦ був вищий вміст Е₂ у 1,24 раза (p<0,01), нижче концентрація Р₄ у 1,47 раза (p<0,01) і більший коефіцієнт Е₂ / Р₄ в 1,77 (p<0,01) раза. Для безплідних пацієнток з НГЕ на тлі надлишкової маси тіла був характерний більший рівень інсуліну в 1,27 раза (p<0,01), індексу НОМА – в 1,35 (p<0,01), частіше зустрічалася інсулінорезистентність в 1,69 раза (p<0,01).

Висновки. Урахування особливостей гормонального профілю у пацієнток репродуктивного віку з надлишковою масою тіла надає перспективи підвищення ефективності лікування гіперплазії ендометрія і безпліддя.

Ключові слова: неатипова гіперплазія ендометрія, безпліддя, гормональний гомеостаз, індекс маси тіла.

Гіперплазія ендометрія – найбільш часта доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп [1, 4, 8, 12]. У структурі гінекологічної патології вона становить від 10 до 50% і захворюваність нею неухильно зростає. Неослабний інтерес до цієї проблеми пояснюється не тільки високим рівнем захворюваності і частими рецидивами, а й можливістю трансформації в атипову гіперплазію [13, 15]. Серед жінок репродуктивного віку гіперпластичні процеси ендометрія зустрічаються в 50-70% випадків і достатньо часто приводить до порушень репродуктивного здоров'я. При цьому репродуктивна функція реалізується лише в 27% випадків [8].

На думку більшості дослідників, до виникнення патологічної трансформації ендометрія найчастіше призводять гормональні порушення,

які зачіпають всі ланки нейрогуморальної регуляції організму жінки [19]. Певні успіхи, досягнуті в розумінні патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, дозволили обґрунтувати існування двох патогенетично неоднорідних варіантів даного захворювання: у жінок з наявністю ознак ендокринно-обмінних порушень і при їх відсутності в організмі. Перший патогенетичний варіант пов'язують з дією естрогенів, молодим віком, наявністю надлишкової маси тіла або ожиріння, раннім початком менархе, підвищеною експресією рецепторів прогестерону (Р₄) і естрогенів. Другий варіант характеризується недостатністю рецепторів Р₄ і естрогенів, він не пов'язаний з дією естрадіолу (Е₂) і, швидше за все, має інший механізм розвитку. Гормональний фон, як відомо, не тільки визначає патогенетичний варі-

ант і моделює біологічні особливості розвитку гіперплазії ендометрія, але й впливає на клінічний перебіг захворювання [7, 24, 26].

Але, останнім часом у літературі з'являється все більше повідомлень про те, що зміна концентрації статевих гормонів не є обов'язковою умовою для виникнення гіперпластичних процесів ендометрія. У відповідності з сучасними уявленнями, гіперпластичні процеси ендометрії представляють собою мультифакторне захворювання, що формує процеси гормонзалежної та гормоннезалежної проліферації клітин ендометрія, хронічного запалення, а також генетичні та епігенетичні механізми [11].

Надмірна вага і ожиріння є надзвичайно актуальною проблемою медицини XXI ст. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в 2016 р більш 1,9 млрд дорослих понад 18 років мали надлишкову вагу (39 % дорослих старше 18 років: 39 % чоловіків і 40 % жінок). З них понад 650 млн страждали ожирінням (близько 13% дорослого населення планети: 11% чоловіків і 15% жінок) [2]. Ожиріння несприятливо впливає, в тому числі, на репродуктивну функцію жінки, внаслідок негативних змін функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляторної системи. Результати клінічних досліджень підтвердили теорію про вплив ожиріння на ризик безпліддя [6, 17]. Механізми залежності зниження фертильності від ожиріння складні і багатофакторні: гормональні зміни можуть привести до ановуляції, зниження якості ооцитів і сприйнятливості ендометрія [6]. У той же час, ожиріння є вагомим фактором ризику гіперплазії ендометрія [16, 25].

У світі вищевикладеного актуальним є вивчення особливостей гормональних предикторів розвитку неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) у жінок з безпліддям в залежності від маси тіла.

МЕТОЮ РОБОТИ стало визначення особливостей гормонального гомеостазу при неатиповій гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям в залежності від маси тіла.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріал проспективного дослідження склали 114 жінок репродуктивного віку, з котрих 84 пацієнтки групи НГЕ, які звернулися для лікування безпліддя, та 30 умовно гінекологічно та соматично здорових, плідних жінок групи К. Проведено загальне клініко-анамнестичне та гінекологічне обстеження, оцінка масо-ростових даних з визначенням індексу маси тіла (ІМТ).

У групі НГЕ в залежності від ІМТ жінок виділено: групу I – 44 жінки без надлишкової

маси тіла з ІМТ < 25 кг/м²; групу II – 40 пацієнток з надлишковою масою тіла з ІМТ ≥ 25 кг/м².

Критеріями включення в групу НГЕ були: активний репродуктивний вік, гістологічно підтверджена наявність НГЕ, знаходження під наглядом до кінця проведення дослідження, критеріями виключення – наявність патології щитоподібної залози, гіперпролактинемія, цукровий діабет, генітальний ендометріоз, пухлини яєчників.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за стандартними методиками.

На 2–3-й день менструального циклу (МЦ) визначали гормони у сироватці периферичної крові. На автоматичному аналізаторі Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Швейцарія) при застосуванні імуноелектрохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією та реактивів фірми Roche Diagnostic (Швейцарія) вимірювали гіпофізарних гормонів (лютеїнізуючого гормону – ЛГ, фолікулостимулюючого гормону – ФСГ, пролактину – ПРЛ, тиреотропного – ТТГ), стероїдних гормонів (вільного тестостерону – Т_в, естрадіолу – Е₂, прогестерону – Р₄), гормонів щитоподібної залози (вільного трийодтироніну (Т_{3в}), тироксину (Т_{4в}), інсуліну в сироватці периферичної крові на 2-3-й день МЦ; Е₂ і Р₄ – додатково на 21-22-й день МЦ.

Для оцінки інсулінорезистентності розраховували індекс НОМА (The Homeostatic Model Assessment) за формулою: НОМА=[концентрація глюкози в плазмі крові натще (ммоль/л)] x [концентрація інсуліну в плазмі крові натще (мкОД/л)] / 22,5. За норму вважали індекс НОМА не більший за 3,0.

Всім пацієнткам групи НГЕ була виконана гістоскопія на 21-22-й день МЦ з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрія. У всіх випадках діагноз НГЕ був підтверджений гістологічно.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами із застосуванням пакету програм Excel і методів аналітичної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок групи I склав 29,98±0,28 років, групи II – 30,33±0,33 років, групи К – 30,37±0,53 років (p>0,05), ІМТ – відповідно 21,34±0,23 кг/м² (p_к>0,05), 27,87±0,34 кг/м² (p_к<0,01, p_{I-II}<0,01) і 21,69±0,47 кг/м². Тривалість безпліддя у групах I і II не мала статистично значимих відмінностей – 5,48±0,26 проти 5,10±0,37 років.

Аналіз отриманих даних показав, що гормональний профіль сироватки периферичної крові у пацієнток з НГЕ відрізнявся від такого у жі-

нок контрольної групи за рівнем ЛГ, ФСГ, E_2 , P_4 , T_b , інсуліну, співвідношення ЛГ / ФСГ, E_2 / P_4 і індексу НОМА.

Порушення гонадотропної регуляції при НГЕ характеризувалися підвищенням на 2-3-й день МЦ рівня ЛГ в сироватці крові у 1,61 раза ($7,82 \pm 0,24$

проти $4,86 \pm 0,18$ мМО/л, $p < 0,01$) і ФСГ у 1,21 ($5,59 \pm 0,14$ проти $4,63 \pm 0,15$ мМО/л, $p < 0,01$), що відбулося у збільшенні при НГЕ середнього значення співвідношення ЛГ/ФСГ у 1,36 раза ($1,46 \pm 0,05$ проти $1,07 \pm 0,04$, $p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні сироваткових гонадотропінів на 2-3-й день МЦ, $M \pm SE$

Група	ФСГ, мМО/л	ЛГ, мМО/л	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, нг/мл
НГЕ, n=84	$5,59 \pm 0,14^k$	$7,82 \pm 0,24^k$	$1,46 \pm 0,05^k$	$8,59 \pm 0,32$
I, n=44	$5,27 \pm 0,16^{k,II}$	$7,35 \pm 0,17^{k,II}$	$1,44 \pm 0,05^k$	$8,55 \pm 0,41$
II, n=40	$5,94 \pm 0,23^{k,I}$	$8,34 \pm 0,46^{k,I}$	$1,48 \pm 0,10^k$	$8,62 \pm 0,49$
K, n=30	$4,63 \pm 0,15$	$4,86 \pm 0,18$	$1,07 \pm 0,04$	$8,85 \pm 0,47$

Примітка. k, I, II – статистично значима відмінність з групами K, I, II ($p < 0,05$).

Концентрація ПРЛ у сироватці крові у досліджуваних пацієнток з НГЕ не відрізнялася вірогідно від такої в контрольній групі ($8,59 \pm 0,32$ проти $8,85 \pm 0,47$ нг/мл).

У жінок з надлишковою масою тіла відмічались підвищені рівні ЛГ та ФСГ на 2-3-й день МЦ порівняно з пацієнтками без надлишкової маси: у групі II проти I – відповідно у 1,14 ($8,34 \pm 0,46$ проти $7,35 \pm 0,17$ мМО/л, $p < 0,05$) і у 1,13 ($5,94 \pm 0,23$ проти $5,27 \pm 0,16$ мМО/л, $p < 0,02$).

Дисфункція синтезу статевих стероїдних гормонів у жінок з НГЕ проявлялася на 2-3-й день МЦ підвищенням рівнів E_2 в 1,29 раза ($0,426 \pm 0,009$ проти $0,331 \pm 0,019$ пмоль/л, $p < 0,01$), T_b – в 1,69 ($2,66 \pm 0,13$ проти $1,57 \pm 0,12$ нмоль/л, $p < 0,01$); на 22-й день МЦ – збільшенням вмісту E_2 в 1,26 ($0,569 \pm 0,010$ проти $0,451 \pm 0,021$ пмоль/л, $p < 0,01$), зниженням концентрації P_4 в

2,30 раза ($23,91 \pm 1,36$ проти $54,92 \pm 1,32$ нмоль/л, $p < 0,01$) і підвищенням співвідношення E_2 / P_4 в 3,78 раза ($31,15 \pm 2,22$ проти $8,26 \pm 0,35$, $p < 0,01$). У той же час зареєстрована різниця у вмісті стероїдних гормонів у групах з НГЕ в залежності від маси тіла. На 2-3-й і 22-й день МЦ відмічалося підвищення концентрації E_2 у групі II ($0,467 \pm 0,011$ і $0,628 \pm 0,012$ пмоль/л) порівняно з групою I ($0,388 \pm 0,012$ і $0,515 \pm 0,008$ пмоль/л) – у 1,21 ($p < 0,01$) і 1,24 раза ($p < 0,01$). На 22-й день МЦ виявлена більш низька концентрація прогестерону і більший коефіцієнт E_2 / P_4 у групі II ($19,22 \pm 1,36$ і $40,35 \pm 3,85$ нмоль/л) порівняно з групою I ($28,18 \pm 2,11$ і $22,79 \pm 1,59$ нмоль/л) – у 1,47 ($p < 0,01$) і 1,77 раза ($p < 0,01$). Зареєстровані більш низькі рівні T_b у групі II ($2,32 \pm 0,14$ нмоль/л) порівняно з групою I ($2,97 \pm 0,21$ нмоль/л) у 1,28 раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні сироваткових статевих гормонів у обстежених пацієнток, $M \pm SE$

Група	E_2 на 2-3-й день МЦ, пмоль/л	E_2 на 22-й день МЦ, пмоль/л	P_4 на 2-3-й день МЦ, нмоль/л	P_4 на 22-й день МЦ, нмоль/л	E_2 / P_4 на 22-й день МЦ	T_b на 2-3-й день МЦ, нмоль/л
НГЕ, n=84	$0,426 \pm 0,009^k$	$0,569 \pm 0,010^k$	$1,91 \pm 0,09$	$23,91 \pm 1,36^k$	$31,15 \pm 2,22^k$	$2,66 \pm 0,13^k$
I, n=44	$0,388 \pm 0,012^{k,II}$	$0,515 \pm 0,008^{k,II}$	$1,89 \pm 0,11$	$28,18 \pm 2,11^{k,II}$	$22,79 \pm 1,59^{k,II}$	$2,97 \pm 0,21^{k,II}$
II, n=40	$0,467 \pm 0,011^{k,I}$	$0,628 \pm 0,012^{k,I}$	$1,93 \pm 0,15$	$19,22 \pm 1,36^{k,I}$	$40,35 \pm 3,85^{k,I}$	$2,32 \pm 0,14^{k,I}$
K, n=30	$0,331 \pm 0,019$	$0,451 \pm 0,021$	$2,34 \pm 0,22$	$54,92 \pm 1,32$	$8,26 \pm 0,35$	$1,57 \pm 0,12$

Примітка. k, I, II – статистично значима відмінність з групами K, I, II ($p < 0,05$).

Сироватковий вміст ТТГ у обстежених пацієнток з НГЕ дорівнював $1,42 \pm 0,06$ мкМО/л, $T_{3\beta}$ – $4,79 \pm 0,11$ пмоль/л, $T_{4\beta}$ – $13,25 \pm 0,28$ пмоль/л і не мав статистично значимих відмінностей з

контрольними показниками. Як видно з табл. 3, рівні ТТГ, $T_{3\beta}$, $T_{4\beta}$ у групах I і II також вірогідно не відрізнялися.

Таблиця 3

Сироваткові рівні ТТГ та гормонів щитоподібної залози у обстежених пацієнток, $M \pm SE$

Група	ТТГ, мкМО/л	$T_{3\beta}$, пмоль/л	$T_{4\beta}$, пмоль/л
НГЕ, n=84	$1,42 \pm 0,06$	$4,79 \pm 0,11$	$13,25 \pm 0,28$
I, n=44	$1,53 \pm 0,08$	$4,81 \pm 0,13$	$13,14 \pm 0,49$
II, n=40	$1,30 \pm 0,08$	$4,76 \pm 0,17$	$13,36 \pm 0,23$
K, n=30	$1,30 \pm 0,13$	$4,63 \pm 0,19$	$13,01 \pm 0,32$

Примітка. Статистично значимих відмінностей показників між групами не виявлено ($p > 0,05$).

У пацієнток з НГЕ відмічалось підвищення порівняно з групою K рівня інсуліну в 1,48 раза ($15,58 \pm 0,41$ проти $10,51 \pm 0,39$ мкОД/мл, $p < 0,01$) і індексу НОМА в 1,58 раза ($3,43 \pm 0,13$ проти $2,17 \pm 0,07$, $p < 0,01$), що привело до наявності інсулінорезистентності у 64,29 % жінок ($p < 0,01$). Як видно з табл. 4, у жінок з НГЕ на тлі підви-

щеної маси тіла спостерігався вірогідно вищий рівень інсуліну : у групі II порівняно з групою I в 1,27 раза ($17,52 \pm 0,70$ проти $13,82 \pm 0,24$ мкОД/мл, $p < 0,01$) і відповідно рееструвався вірогідно більший індекс НОМА у групі II порівняно з групою I – в 1,35 раза ($3,97 \pm 0,21$ проти $2,93 \pm 0,11$, $p < 0,01$).

Таблиця 4

Рівні інсуліну, глюкози, індексу НОМА у обстежених пацієнток

Група	Інсулін, $M \pm SE$, мкОД/мл	Глюкоза, $M \pm SE$, ммоль/л	Індекс НОМА, $M \pm SE$	Кількість жінок з інсулінорезистентністю, $n(P \pm p, \%)$
НГЕ, n=84	$15,58 \pm 0,41^k$	$4,89 \pm 0,09^k$	$3,43 \pm 0,13^k$	$54(64,29 \pm 0,88)^k$
I, n=44	$13,82 \pm 0,24^{k,II}$	$4,75 \pm 0,14$	$2,93 \pm 0,11^{k,II}$	$21(47,73 \pm 1,05)^{k,II}$
II, n=40	$17,52 \pm 0,70^{k,I}$	$5,05 \pm 0,11^k$	$3,97 \pm 0,21^{k,I}$	$33(82,50 \pm 1,45)^{k,I}$
K, n=30	$10,51 \pm 0,39$	$4,68 \pm 0,10$	$2,17 \pm 0,07$	$0(0,00 \pm 0,00)$

Примітка. $^{k, I, II}$ – статистично значима відмінність з групами K, I, II ($p < 0,05$).

Число жінок з інсулінорезистентністю у групі II перевищувало таке у групі I – в 1,69 раза ($82,50 \pm 1,45$ проти $47,73 \pm 1,05\%$, $p < 0,01$).

Безпліддя - це глобальна проблема суспільної охорони здоров'я. Згідно з даними ВООЗ, близько 5% населення в світі є безплідним, а близько 10-20% подружніх пар мають проблеми із зачаттям [22]. При цьому частота безпліддя серед жінок з ожирінням може досягати 48% [20-22]. За даними Ю. А. Колоди (2010) [5], частота безпліддя у групі жінок з ожирінням становить 33,6% в порівнянні з 18,6% серед жінок з нормальною масою тіла. Треба відзначити, що K. Dhandapani et al. (2016) [18] в своєму дослідженні не виявили статистично значущих відмінностей в частоті безпліддя серед жінок з надмірною вагою і нормальною ІМТ – 42,65 і 41,67%. Той же факт

був встановлений J. Song et al. (2016) [21]: частота безпліддя серед жінок з надмірною вагою і з нормальним ІМТ становила 12,6 і 12,5% відповідно. Частота виявлення тієї чи іншої форми безпліддя також може залежати від ІМТ у пацієнток. За даними K. Dhandapani et al. (2016) [18], частота первинного безпліддя серед жінок з ожирінням склала 5,8%, а вторинного – 10,4%, при цьому відхилення ІМТ від норми при первинному безплідді спостерігалось в 60% випадків, а при вторинному – в 55%. У той же час надлишкова маса тіла є добре відомим фактором ризику розвитку гіперпроліферації ендометрія.

Отримані результати проведених досліджень гормонального профілю сироватки периферичної крові у безплідних хворих на НГЕ свідчать про наявність гіпергонадотропіемії,

гіперандрогенії та відносної гіперестрогенії зі зниженням синтезу P_4 в секреторну фазу МЦ, розвиток інсулінорезистентності у двох третинах випадків. Ендометрій являє собою гормончутливу тканину, яка володіє здатністю не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, але й до певного реагування на всі зміни гормонів, цитокінів, молекул адгезії, факторів росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин на рівні цілого організму [3]. Ця взаємодія здійснюється завдяки комплексній мережі міжклітинних і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, в якому всі вище перераховані молекули діють паракринним, аутокринним або ендокринним шляхом [9-10]. Крім того, є безліч хімічних речовин, здатних імітувати функцію гормонів для зв'язування з їх рецепторами, зміни сигналпровідних шляхів, синтезу інгібіторів стероїдних гормонів або безпосередньо змінювати метаболізм стероїдних гормонів [11].

Вважається, що активні в проліферативному відношенні естрогени – основний фактор, що викликає гіперпроліферацію ендометрія, яка при недостатності або резистентності до впливу P_4 прогресує в гіперплазію ендометрія. Підвищені рівні ФСГ і ЛГ, інсулінорезистентність надають стимулюючу дію на функцію яєчників, які відповідають підвищеною продукцією естрогенів, не компенсованих дією P_4 [11, 12, 15]. Це призводить до посилення гіперпроліферативних процесів в ендометрії. Як показало проведене дослідження, надлишкова маса тіла та ожиріння сприяють виникненню та посиленню аномалій гормонального обміну і є суттєвими факторами гіперплазії ендометрія і безпліддя.

ВИСНОВКИ

У безплідних жінок з НГЕ на тлі надлишкової маси тіла порівняно з пацієнтками без надлишкової маси на 2-3-й день МЦ відмічається підвищений рівень ЛГ у 1,14 раза ($p < 0,05$), ФСГ – у 1,13 ($p < 0,02$); E_2 – у 1,21 ($p < 0,01$), менша концентрація T_b у 1,28 ($p < 0,01$) раза, а на 22-й день МЦ підвищений вміст E_2 у 1,24 раза ($p < 0,01$) і знижена концентрація P_4 у 1,47 раза ($p < 0,01$), збільшення співвідношення E_2 / P_4 в 1,77 ($p < 0,01$) раза. Для безплідних пацієнток з НГЕ на тлі надлишкової маси тіла характерний підвищений рівень інсуліну в 1,27 раза ($p < 0,01$), індекс НОМА – в 1,35 ($p < 0,01$) й інсулінорезистентність відповідно розвивається частіше в 1,69 ($p < 0,01$) раза. Урахування особливостей гормонального профілю у пацієнток репродуктивного віку з надлишковою масою тіла надає перспекти-

ви підвищення ефективності лікування гіперплазії ендометрія і безпліддя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю. П. Гіперпластичні процеси ендометрію: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. Частина 2. Лікування гіперпластичних процесів ендометрію / Ю. П. Вдовиченко, О. В. Голяновський, І. В. Лопушан // Жіноче здоров'я. – 2013. – № 1 (31). – С. 4-11.
2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Информационный бюллетень: Ожирение и избыточный вес. 18 октября 2017 г. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-andoverweight>.
3. Завалко А. Ф. Гиперплазия эндометрия - патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы) / А. Ф. Завалко, Н. А. Котельникова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – № 1. – С. 22-27.
4. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Е. Н. Карева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 18(6). – С. 17-24.
5. Колода Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением : дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 117 с.
6. Коннон С. Р. Д. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его преодоления / С. Р. Д. Коннон, М. А. Союнов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 105–112.
7. Макаров И. О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И. О. Макаров, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 17-19.
8. Носенко О. М. Дифференційований підхід щодо комплексного лікування простої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / О. М. Носенко, Ю. О. Малова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, часть IV. – С. 178-182.
9. Павловская М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии / М. А.

- Павловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2015. - № 2 (50). - С. 123-127.
10. Павловская М. А. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2013. - № 3(67). - С. 28-34.
 11. Пономаренко И. В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов / И. В. Пономаренко, А. В. Полоников, М. И. Чурносоев // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 1. - С. 13-18.
 12. Потапов В. О. Проблема поєднаних гіперпроліферативних процесів матки (огляд літератури) / В. О. Потапов, М. В. Медведєв, Ю. В. Донська // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2013. - № 1. - С. 138-141.
 13. Чайка Г. В. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу / Г. В. Чайка, Л. В. Яремчук, А. О. Каретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2017. - Т. 21, №1, Ч. 2. - С.302-306. 7
 14. Чистякова Г. Н. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы) / Г. Н. Чистякова, А. А. Гришкина, И. И. Ремизова // Проблемы репродукции. - 2018. - № 24(5). - С. 53-57.
 15. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, М. Н. Фомина // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4. - С. 16-21.
 16. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women / M. R. Wise, P. Gill, S. Lensen, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2016. - Vol. 215, No 5. - P. 598.e1-598.e8.
 17. Broughton D.E. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D. E. Broughton, K.H. Moley // Fertil. Steril. - 2017. - Vol. 107, No 4. - P. 840-7.
 18. Dhandapani K. Association of body mass index with primary and secondary infertility among infertile women in Mangalore: a cross-sectional study / K. Dhandapani, B. Kodavanji, N.A. Vinodini // Natl J. Physiol. Pharm. Pharmacol. - 2016. - Vol. 6, No 1. - P. 81-84.
 19. 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, No 6. - P. 1165-1171.
 20. Kutlu R. Incidence of metabolic syndrome and long-term chronic health problems in infertile women / R. Kutlu, D. I. Ozberk, H. Gorkemli // Istanbul Med. J. - 2017. - Vol. 18. - P. 210-217.
 21. Prevalence and risk factors of infertility at a rural site of Northern China / J. Cong, P. Li, L. Zheng [et al.] // PLoS One. - 2016. - Vol. 11, No 15. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155563>.
 22. Rafique M., Nuzrat A. Role of obesity in female infertility and assisted reproductive technology (ART) outcomes // Saudi J. Obes. - 2016. - Vol. 4, No 2. -P. 76-79.
 23. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study / J.Y. Jeong, S.O. Hwang, B. Lee [et al.] // PLoS One. - 2020. - Vol. 15, No 12. - e0243064.
 24. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglini, G. Saccone [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2019. - Vol. 98, No 8. - P. 976-987.
 25. Sharp H.T. Update on abnormal uterine bleeding. Endometrial sampling and obesity: Forget the «age 45» rule / H.T. Sharp, M. Adelman // O.B.G. Manag. - 2017. - Vol. 29, No 4. - P. 30-36.
 26. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study / E. T. Sletten, M. Arnes, L. M. Lyse [et al.] // BJOG. -2019. - No 126(7). - P. 936-943.

REFERENCES

1. Vdovychenko YuP, Golyanovsky OV, Lopushan OV Hyperplastic processes of the endometrium: terminology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Part 2. Treatment of endometrial hyperplastic processes Women's health.2013;1 (31):4-11.
2. World Health Organization (WHO). Fact sheet: Obesity and Overweight. 18 October 2017. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-andoverweight>.
3. Zavalko AF, Kotelnikov NA. Endometrial hyperplasia - pathogenetic aspects, classification and prevalence of pathology among patients of reproductive age (literature review). Bulletin of the medical institute «REAVIZ»: Rehabilitation, physician and health. 2016; 1: 22-27.
4. Savelyeva GM, Breusenko VG, Kareva EN, Ivanovskaya TN, Kochina NA. Study of the role of expression of estrogen receptor and progesterone genes in the occurrence of proliferative processes in the endometrium to address the issue of

- management tactics of patients with the specified endometrial pathological changes. *Russian obstetric gynecologist* 2018; 18 (6): 17-24. doi: 10.17116 / rosakush20181806117.
5. Koloda YuA. Features of programs of assisted reproductive technologies in patients with overweight and obesity. Dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow, 2010.117 p.
 6. Cannon SRD, Soyunov MA. Infertility in the era of obesity: epidemiology and methods of overcoming it. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2018;6;3: 105–112. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13012.
 7. Makarov IO, Sheshukova ON, Fedotova AU. Molecular biological profile in endometrial hyperplastic processes. *Gynecology.* 2012; 14; 1: 17-19.
 8. Nosenko OM, Malova YuO. Differentiated approach to the complex treatment of simple atypical endometrial hyperplasia in women of reproductive age. Problems, achievements and prospects for the development of medical and biological sciences and practical health care. Proceedings of the Crimean State Medical University named after SI Georgievsky. 2008; 144, part IV: 178-182.
 9. Pavlovskaya M.A. Endometrial hyperplasia in women of fertile age: clinical presentation, diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Journal of Grodno State Medical University.* 2015; 2 (50): 123-127.
 10. Pavlovskaya MA, Gutikova LV. Modern ideas about the etiopathogenesis of endometrial hyperplastic processes in the reproductive age. *Medical aspects of women's health.* 2013; 3 (67): 28-34.
 11. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Obstetrics and Gynecology,* 2019; 1: 13-18.
 12. Potapov VO, Medvedev MV, Donskaya Yu. The problem of combined hyperproliferative processes of the uterus (literature review). *Actual Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013; 1: 138-141.
 13. Chaika GV, Yaremchuk LV, Karetina AO. Optimization of treatment and rehabilitation of reproductive function of women with endometrial hyperplasia on the background of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University.* 2017; 21; 1, part 2: 302-306.
 14. Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I. Endometrial hyperplasia: classification, pathogenesis, diagnosis (literature review). *Reproduction problems.* 2018; 24 (5): 53-57. https://doi.org/10.17116/repro_20182405153.
 15. SheshukovaON, MakarovIO, FominaMN. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Obstetrics and gynecology.* 2011; 4: 16-21.
 16. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):598.e1-598.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.
 17. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
 18. Dhandapani K, Dhandapani K, Kodavanji B, Vinodini NA. Association of body mass index with primary and secondary infertility among infertile women in Mangalore: a cross-sectional study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2016; 6; 1: 81-84. Doi: 10.5455/njppp.2015.5.2108201585.
 19. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol.*2013;121;6:1165-1171. doi: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563.
 20. Kutlu R, Ozberk DI, Gorkemli H. Incidence of metabolic syndrome and long-term chronic health problems in infertile women. *Istanbul Med J.* 2017;18; 210-217. doi: 10.5152/imj.2017.55823.
 21. Cong J, Li P, Zheng L, Tan J. Prevalence and Risk Factors of Infertility at a Rural Site of Northern China. *PLoS One.* 2016 May 13;11(5):e0155563. doi: 10.1371/journal.pone.0155563.
 22. Rafique M, Nuzrat A. Role of obesity in female infertility and assisted reproductive technology (ART) outcomes. *Saudi J Obes.* 2016; 4;2:75-79. doi: 10.4103/2347-2618.197702.
 23. Jeong JY, Hwang SO, Lee B, Kim K, Kim YB, Park SH, Choi HY. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020 Dec 1;15(12):e0243064. doi: 10.1371/journal.pone.0243064.
 24. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Aug;98(8):976-987. doi: 10.1111/aogs.13586.
 25. Sharp HT, Adelman M. Update on abnormal uterine bleeding. Endometrial sampling and obesity: Forget the «age 45» rule. *OBG Manag* 2017 April;29(4):30-36.
 26. Sletten ET, Arnes M, Lyse LM, Larsen M, Hørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial

hyperplasia: a retrospective cohort study. BJOG. 2019 Jun;126(7):936-943. doi: 10.1111/1471-0528.15579.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИНАХ С НЕАТИПОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

НОСЕНКО Е. Н., ЮРЧЕНКО С.В.

Среди женщин репродуктивного возраста гиперпластические процессы эндометрия встречаются в 50-70 % случаев. При этом репродуктивная функция реализуется только в 27 % случаев. К возникновению патологической трансформации эндометрия чаще всего приводят гормональные нарушения, затрагивающих все звенья нейрогуморальной регуляции организма женщины. Ожирение является весомым факторами риска гиперплазии эндометрия и бесплодия.

Целью работы стало определение особенностей гормонального гомеостаза при неатипической гиперплазии эндометрия у женщин с бесплодием в зависимости от массы тела.

Материалы и методы. Обследовано 114 женщин репродуктивного возраста, из которых 84 пациентки группы НГЭ, обратившихся для лечения бесплодия, и 30 здоровых, плодовитых женщин группы К. В группе НГЭ выделено: группу I - 44 женщины с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг / м²; группу II - 40 пациенток с ИМТ ≥ 25 кг / м². Определены базальные уровни гормонов. Всем пациенткам группы НГЭ была выполнена гистероскопия на 21-22-й день МЦ с последующим гистологическим исследованием образцов эндометрия.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у бесплодных пациенток с НГЭ регистрируется гипергонадотропинемия, гиперандрогения и относительная гиперэстрогения со снижением синтеза P₄ в секреторную фазу менструального цикла (МЦ), развивается инсулинорезистентность в двух третях случаев. У бесплодных женщин с НГЭ на фоне избыточной массы тела по сравнению с пациентками без избыточной массы на 2-3-й день МЦ отмечался повышенный уровень ЛГ в 1,14 раза (p<0,05), ФСГ - в 1,13 (p<0,02) E₂ - в 1,21 (p <0,01), была меньше концентрация свободного тестостерона в 1,28 раза (p<0,01), а на 22-й день МЦ выше содержание E₂ в 1,24 раза (p <0, 01), ниже концентрация P₄ в 1,47 раза (p <0,01) и больший коэффициент E₂ / P₄ в 1,77 (p <0,01) раза. Для бесплодных пациенток с НГЭ

на фоне избыточной массы тела был характерен более высокий уровень инсулина в 1,27 раза (p<0,01), индекса НОМА - в 1,35 (p<0,01), чаще встречалась инсулинорезистентность в 1,69 раза (p <0,01).

Выводы. Учет особенностей гормонального профиля у пациенток репродуктивного возраста с избыточной массой тела представляет перспективу повышения эффективности лечения гиперплазии эндометрия и бесплодия.

Ключевые слова: неатипическая гиперплазия эндометрия, бесплодие, гормональный гомеостаз, индекс массы тела.

SUMMARY

FEATURES OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN INFERTILE WOMEN WITH NONATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DEPENDING ON BODY WEIGHT

NOSENKO OM, YURCHENKO SV

Among women of reproductive age, hyperplastic processes of the endometrium occur in 50-70% of cases. Thus reproductive function is realized only in 27% of cases. The pathological transformation of the endometrium is most often caused by hormonal disorders that affect all parts of the neurohumoral regulation of a woman's body. Obesity is a significant risk factor for endometrial hyperplasia and infertility.

The aim of the study was to determine the features of hormonal homeostasis in nonatypical endometrial hyperplasia in women with infertility depending on body weight.

Materials and methods. 114 women of reproductive age were examined, of which 84 patients of the NEH group who applied for infertility treatment and 30 healthy, fertile women of the group K; group II - 40 patients with BMI ≥ 25 kg / m². Hormone levels are determined. All patients of the NEH group underwent hysteroscopy on the 21-22nd day of menstrual cycle (MC), followed by histological examination of endometrial samples.

Results and discussion. It has been established that infertile patients with NEH have hypergonadotropinemia, hyperandrogenism and relative hyperestrogenism with a decrease in P₄ synthesis in the secretory phase of the menstrual cycle, insulin resistance develops in two thirds of cases. In infertile women with NEH on the background of overweight compared with patients without overweight on the 2-3rd day of MC there is an increased level of LH 1.14 times (p <0.05), FSH

- 1.13 times ($p < 0.02$); E_2 - 1.21 times ($p < 0.01$), lower free testosterone concentration - 1.28 times ($p < 0.01$), and on the 22nd day of the MC E_2 content was higher 1.24 times ($p < 0.01$), concentration of P4 was a lower 1.47 times ($p < 0.01$) and coefficient of E_2 / P_4 was higher 1.77 times ($p < 0.01$). For infertile patients with NEH on the background of excess body weight was characterized by a higher insulin level of 1.27 times ($p < 0.01$), HOMA index - 1.35 times ($p < 0.01$), more common insulin resistance of 1.69 times ($p < 0.01$).

Conclusions. Taking into account the peculiarities of the hormonal profile in overweight patients of reproductive age provides prospects for improving the effectiveness of treatment of endometrial hyperplasia and infertility.

Key words: nonatypical endometrial hyperplasia, infertility, hormonal homeostasis, body mass index.