

Індивідуалізація лікування пацієнок із гіперплазією ендометрія із супутнім стеатогепатозом печінки

В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, В. М. Комар, Т. В. Ільницька, Д. Б. Буткевич

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) становить 10–18% у структурі гінекологічної патології та асоціюється з ризиком малігнізації, особливо в пацієнок із метаболічним синдромом і порушеннями функції печінки. Неалкогольна жирова хвороба печінки, поширеність якої сягає 25–30% серед дорослого населення, сприяє посиленню проліферативних процесів в ендометрії.

Мета дослідження: визначити ефективність комплексного лікування ГЕ у пацієнок із супутнім стеатогепатозом печінки шляхом індивідуалізації терапії з урахуванням метаболічного стану.

Матеріали та методи. Обстежено 114 жінок із гістологічно підтвердженою ГЕ без атипії та стеатогепатозом печінки, яких розподілено на дві групи. Жінки I групи отримували монотерапію дидрогестероном 20 мг/добу з 16-го по 25-й день менструального циклу. У II групі – дидрогестерон у поєднанні з фітотерапевтичним засобом Артижель, до складу якого входять екстракти артишоку, кульбаби, холін та інозитол. Тривалість лікування становила 6 міс. Ефективність оцінювали за даними трансвагінального ультразвукового дослідження ендометрія, біохімічних показників функції печінки, показників ліпідного обміну, індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – оцінювання інсулінорезистентності), рівня естрадіолу та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Результати. Після завершення 6-місячного курсу лікування в групі комбінованої терапії відзначено достовірне зниження рівня трансаміназ, зокрема рівень аспаратамінотрансферази знизився в 1,5 раза (з $42,7 \pm 3,1$ до $28,4 \pm 2,6$ ОД/л), аланінамінотрансферази – в 1,4 раза (з $46,2 \pm 3,5$ до $32,8 \pm 2,9$ ОД/л); зменшення індексу НОМА у 1,5 раза (з $4,8 \pm 0,6$ до $3,1 \pm 0,4$); покращення ліпідного профілю, зокрема рівень тригліцеридів знизився з $2,4 \pm 0,3$ до $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності – з $3,9 \pm 0,4$ до $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л, рівень ліпопротеїнів високої щільності зріс в 1,4 раза (з $1,0 \pm 0,1$ до $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л). У групі монотерапії таких змін не спостерігалось. На відміну від групи монотерапії дидрогестероном, у II групі пацієнок зафіксовано підвищення рівня ГЗСГ (з $95,1 \pm 13,9$ до $128,5 \pm 11,6$ нмоль/л), що супроводжувалося зниженням біодоступного естрадіолу на 35% (з $118,9 \pm 12,5$ до $88,4 \pm 8,9$ пмоль/л). Частота рецидивів ГЕ була нижчою в групі комбінованої терапії – 17,2% проти 37,5% ($p < 0,05$).

Висновки. Комбінована терапія дидрогестероном у поєднанні з фітотерапевтичним засобом Артижель продемонструвала вищу ефективність лікування ГЕ порівняно з монотерапією дидрогестероном, оскільки не лише знижувала частоту рецидивів ГЕ, а й коригувала ключові патогенетичні механізми – інсулінорезистентність, дисліпідемію та гормональний дисбаланс. Це підтверджує доцільність комплексного підходу до лікування ГЕ у пацієнок із метаболічними порушеннями.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, глобулін, що зв'язує статеві гормони, дидрогестерон, екстракт артишоку, індивідуалізоване лікування, інозитол, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатоз.

Individualization of treatment in patients with endometrial hyperplasia and concomitant hepatic steatosis

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, V. M. Komar, T. V. Ilnytska, D. B. Butkevych

Endometrial hyperplasia (EH) accounts for 10–18% of gynecological pathology and is associated with a risk of malignancy, particularly in patients with metabolic syndrome and impaired liver function. Nonalcoholic fatty liver disease, with a prevalence of 25–30% among the adult population, promotes proliferative processes in the endometrium.

The objective: to evaluate the effectiveness of comprehensive treatment of EH in patients with concomitant hepatic steatosis by individualizing therapy based on metabolic status.

Materials and methods. A total of 114 women with histologically confirmed non-atypical EH and hepatic steatosis were examined and divided into two groups. The patients in the I group received monotherapy with dydrogesterone 20 mg/day from the 16th to 25th days of the menstrual cycle. The II group received dydrogesterone in combination with the phytotherapeutic agent Artigel, which contains artichoke and dandelion extracts, choline and inositol. The treatment duration was 6 months. Effectiveness was evaluated based on transvaginal ultrasound of the endometrium, biochemical liver function parameters, lipid metabolism indicators, HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) index, estradiol and sex hormone-binding globulin (SHBG) levels.

Results. After the 6-month treatment course, the combined therapy group showed a significant reduction in transaminase levels, in particular, the level of aspartate aminotransferase decreased by 1.5 times (from 42.7 ± 3.1 to 28.4 ± 2.6 U/L), alanine aminotransferase – by 1.4 times (from 46.2 ± 3.5 to 32.8 ± 2.9 U/L); a 1.5-fold reduction in HOMA index (from 4.8 ± 0.6 to 3.1 ± 0.4); improvement in lipid profile, in particular, level of triglycerides decreased from 2.4 ± 0.3 to 1.6 ± 0.2 mmol/L, low-density lipoproteins – from 3.9 ± 0.4 to 2.6 ± 0.3 mmol/L, while the level of high-density lipoproteins increased in 1.4 times (from 1.0 ± 0.1 to 1.4 ± 0.2 mmol/L). These changes were not observed in the monotherapy group. Unlike the dydrogesterone monotherapy group, in the II group of patients an increased level of SHBG (from 95.1 ± 2.1 to 128.5 ± 11.6 nmol/L) was recorded, which was accompanied by a decrease in bioavailable estradiol by 35% (from 118.9 ± 12.5 to 88.4 ± 8.9 pmol/L). The recurrence rate of EH was lower in the combined therapy group – 17.2% versus 37.5% ($p < 0.05$).

Conclusions. Combined therapy with dydrogesterone and the phytotherapeutic agent Artigel demonstrated higher effectiveness in the treatment of EH compared with dydrogesterone monotherapy, as it not only reduced the recurrence rate of EH but also corrected key pathogenetic mechanisms such as insulin resistance, dyslipidemia and hormonal imbalance. These findings confirm the rationale for a comprehensive treatment approach to EH in patients with metabolic disorders.

Keywords: endometrial hyperplasia, sex hormone binding globulin, dydrogesterone, artichoke extract, individualized treatment, inositol, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis.

Упродовж останніх десятиліть зберігається стійка тенденція до зростання частоти гормонозалежних захворювань і пухлин органів репродуктивної системи, у структурі яких важливе місце займають гіперпластичні процеси ендометрія, зокрема гіперплазія ендометрія (ГЕ) [1]. За даними вітчизняних і закордонних авторів, частка ГЕ у структурі гінекологічної патології становить від 10 до 18% [2, 3]. Найвища частота захворювання припадає на пізній репродуктивний і передменопаузальний періоди (до 70% випадків) [4] та розглядається як фонове або передракове захворювання, оскільки в низці випадків може трансформуватися в аденокарциному ендометрія [4, 5].

Паралельно у світі відзначається стрімке зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що виявляється у 25–30% дорослого населення, причому серед пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу цей показник сягає 70–90%. НАЖХП розглядається як печінковий компонент метаболічного синдрому, що тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, гіпертонічною хворобою та хронічним запаленням [6–8].

Особливу увагу привертає коморбідність ГЕ та жирової хвороби печінки, оскільки порушення гормонального гомеостазу в жінок із метаболічним синдромом, а саме: гіперестрогенія, зниження інактиваційної функції печінки, посилена ароматизація андрогенів у жировій тканині, створюють передумови для проліферативних процесів в ендометрії [9, 10].

Печінка є ключовим органом метаболізму естрогенів, що відбувається шляхом двофазного процесу біотрансформації. Перша фаза метаболізму естрогенів опосередкована ферментами системи цитохрому P450, у результаті якої утворюються 2-, 4- та 16-гідроксиметаболіти естрогену [11, 12]. Друга фаза відбувається у два етапи. Під час першого етапу гідроксиметаболіти підлягають метилюванню ферментом катехол-О-метилтрансферази [13]. На другому етапі метаболіти естрогенів кон'югуються в печінці з глюкуроноювою кислотою за допомогою ферменту УДФ (уридиндифосфат)-глюкуронілтрансферази або із сульфатами за допомогою ферменту сульфотрансферази, що перетворює метаболіти в біологічно неактивні, водорозчинні, кон'юговані форми естрогену, готові до виведення з організму з жовчю та сечею [14].

Крім того, печінка синтезує глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), який регулює рівень вільного естрадіолу в крові [15, 16]. У разі патології печінки порушується як метаболізм естрадіолу, так і продукція ГЗСГ, що призводить до підвищення рівня біологічного активного естрадіолу в плазмі [17, 18]. Своєю чергою, інсулінорезистентність, властива НАЖХП, поглиблює цей стан внаслідок зниження рівня ГЗСГ, підвищення концентрації інсуліну, стимуляції синтезу андрогенів і периферичної ароматизації андрогенів в естрогени в жировій тканині [19–22].

Клінічне значення проблеми полягає в тому, що поєднання ГЕ та НАЖХП асоціюється з високим ризиком рецидиву ГЕ, розвитку атипичних форм і злоякісної трансформації [23–26]. Це обумовлює необхідність ранньої діагностики, своєчасної корекції метаболічних порушень та індивідуалізації терапії. Традиційні методи лікування ГЕ (призначення гестагенів, хірургічні втручання) не завжди забезпечують довготривалу ремісію в жінок із супутнім стеатогепатозом, оскільки не впливають на патогенетичну основу – інсулінорезистентність і метаболічний дисбаланс [27, 28].

Наукова новизна проблеми зумовлена недостатньою кількістю комплексних досліджень, що поєднують оцінювання стану ендометрія та печінки у пацієнток із ГЕ [29, 30]. У сучасній літературі все більше уваги приділяється пошуку нових терапевтичних стратегій, які б поєднували гормональний та метаболічний підхід: застосування інсуліносенсібілізаторів, гепатопротекторів, антиоксидантів і фітопрепаратів у комбінації з прогестинами [30–33].

Соціальна значущість проблеми також є надзвичайно високою. Зростання поширеності ожиріння та метаболічних порушень у світі призводить до збільшення кількості пацієнток із поєднаними патологіями [34–37]. Це формує додаткове навантаження на систему охорони здоров'я, підвищує економічні витрати та потребує нових ефективних підходів до профілактики й лікування.

Таким чином, вивчення взаємозв'язку між ГЕ та НАЖХП є надзвичайно актуальним завданням сучасної гінекології, гепатології та ендокринології. Дослідження в цьому напрямку має важливе клінічне, наукове й соціальне значення, оскільки дасть змогу

розробити нові персоналізовані стратегії терапії, знизити ризик рецидивів та злоякісних трансформацій, а також покращити якість життя пацієнток.

Мета дослідження: визначити ефективність комплексного лікування ГЕ у пацієнток із супутнім стеатогепатозом печінки шляхом індивідуалізації терапії з урахуванням метаболічного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 114 жінок із ГЕ у віці від 26 до 45 років, які лікувалися в Центрі жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» та Центрі материнства і дитинства КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5».

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження згідно з регламентуючими наказами МОЗ України. Особливу увагу ми приділили вивченню морфометричних показників хворих із ГЕ та особливостям їх метаболічного профілю.

Метаболічний статус визначали шляхом оцінювання індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії, систолічного й діастолічного артеріального тиску, загального та прямого білірубину, рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, глюкози, інсуліну, глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів, нелПВЩ-холестерину, сечової кислоти, співвідношення АСТ/АЛТ та індексу співвідношення аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів (APRI – AST to Platelet Ratio Index). Дослідження сироватки крові на вміст гормонів проводили з використанням наборів для твердофазового хемілюмінесцентного дослідження на апаратах IMMULITE-2000 та IMMULITE I (обидва – DPC – Diagnostic Products Corporation, США). Проводили оцінювання ступеня стеатогепатозу (ультразвукове дослідження (УЗД), шкала NAS, біохімічні маркери, FIB-4, шкала NAFLD fibrosis score).

У групах дослідження діагностичний пошук здійснювали за допомогою УЗД з подальшим виконанням гістерорезектоскопії або роздільного вишкрібання слизової оболонки матки та каналу шийки матки.

УЗД проводили на апараті Hitachi 900 (Hitachi, Японія) з конвексним датчиком частотою 3,5 МГц і височастотним кавітальним датчиком 7,5 МГц. Матеріалом для морфологічного дослідження були вишкріби, резектати ендометрія та слизової оболонки каналу шийки матки. Зразки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи завтовшки 4–5 мкм фарбували гематоксилін-еозином для подальшого мікроскопічного оцінювання.

Згідно з метою дослідження, пацієнтки зі стеатогепатозом печінки та гістологічно підтвердженою ГЕ без атипії були розділені на дві клінічні групи:

- I група (n = 56) отримувала стандартну терапію дидрогестероном у дозі 20 мг/добу з 16-го по 25-й день менструального циклу відповідно до чинного клінічного протоколу;
- II група (n = 58) отримувала дидрогестерон із 16-го по 25-й день менструального циклу в комбінації з фітотерапевтичним засобом Артижель,

до складу якого входять екстракти артишоку й кульбаби, холін та інозитол, протягом 2 циклів. Кожен цикл тривав 2 міс., після чого перед початком наступного робили перерву на 1 міс.

Тривалість лікування становила 6 міс., після завершення якої, з метою оцінювання її ефективності та особливостей нейроендокринного статусу, проводили комплексне обстеження, яке включало: трансвагінальне УЗД ендометрія, визначення рівнів АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтрансептидази (ГГТП), ГЗСГ, загального холестерину, індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – оцінювання інсулінорезистентності), естрадіолу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 2003 та Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У наведеному дослідженні було проведено порівняльний аналіз ефективності стандартної монотерапії дидрогестероном і комбінованого лікування прогестинами в поєднанні із засобом Артижель, до складу якого входять екстракти артишоку й кульбаби, холін та інозитол, у жінок із ГЕ на тлі стеатогепатозу печінки. Оцінювали як клінічні, так і лабораторно-біохімічні показники, що відображають ефективність та безпечність терапії.

Комбінована терапія сприяла статистично значущому зниженню рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ), ГГТП, поліпшенню ліпідного профілю. Спостерігалось достовірне зниження рівня АСТ у II групі в 1,5 раза, у I групі статистичної різниці між рівнями до та після 6 міс. лікування не було встановлено (рис. 1). Односпрямовану тенденцію спостерігали під час аналізу рівня АЛТ – зниження рівня після лікування в 1,4 раза у II групі та відсутність статистичної різниці в I групі до та після лікування.

На нашу думку, отримані результати обумовлені властивостями засобу Артижель, який сприяє мобілізації та виведенню надлишку жирів із гепатоцитів, зменшенню токсичного навантаження вільних жирних кислот на клітини печінки, запобігає їх подальшому ушкодженню та, відповідно, знижує вивільнення трансаміназ у кров. З іншого боку, надлишок вільних жирних кислот у печінці активує продукцію вільних радикалів, що призводить до пероксидного ушкодження мембран гепатоцитів. Антиоксидантна дія компонентів засобу Артижель сприяє нейтралізації вільних радикалів, стабілізації мембран гепатоцитів, що, своєю чергою, знижує рівень вивільнення АЛТ та АСТ.

Аналіз динаміки рівня індексу НОМА показав, що у пацієнток I групи статистично значущих змін між вихідними значеннями та після завершення лікування не зафіксовано (рис. 2). Натомість у II групі відзначено достовірне зниження індексу інсулінорезистентності в 1,5 раза. Такий ефект пов'язаний із застосуванням комбінації екстрактів артишоку й кульбаби, холіну та інозитулу, що чинять метаболічну та гепатотропну дію, потенційно підвищують чутливість тканин до інсуліну та сприяють покращенню

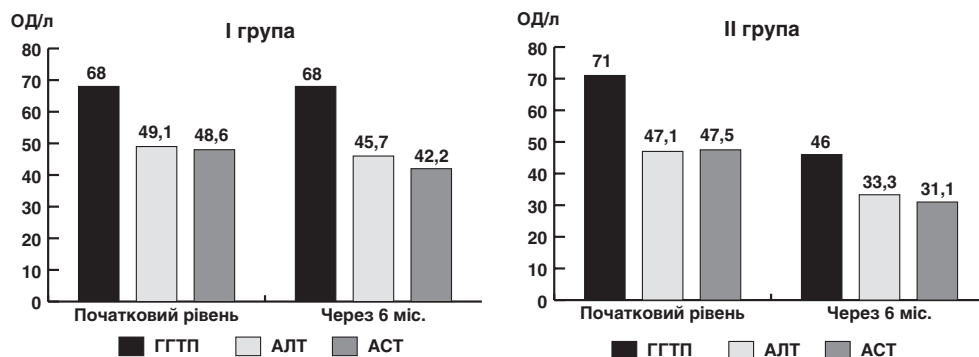


Рис. 1. Динаміка рівня трансаміназ та ГГТП у групах дослідження

функціонального стану печінки. Крім того, у жінок II групи (група з комбінованою терапією) зафіксовано достовірне зниження тригліцеридів і ЛПНЩ в 1,5 раза. У I групі подібна динаміка була менш вираженою або відсутня.

Оцінювання рівня ЛПВЩ дало змогу виявити відмінності в ліпідному профілі між пацієнтками двох груп (див. рис. 2). У II групі спостерігали ріст ЛПВЩ в 1,4 раза відносно вихідних показників і відсутність

статистичної різниці між показниками I групи. Зниження рівня ЛПНЩ у пацієнок II групи може бути пов'язане з позитивним впливом лікування на метаболічний статус, функціональний стан печінки та чутливість до інсуліну.

Аналіз отриманих даних показав, що в групі монотерапії (I група) ІМТ знизився незначно – у середньому на 0,9 кг/м² (рис. 3). У пацієнок, які додатково отримували Артижел, спостерігали зниження ІМТ в середньому

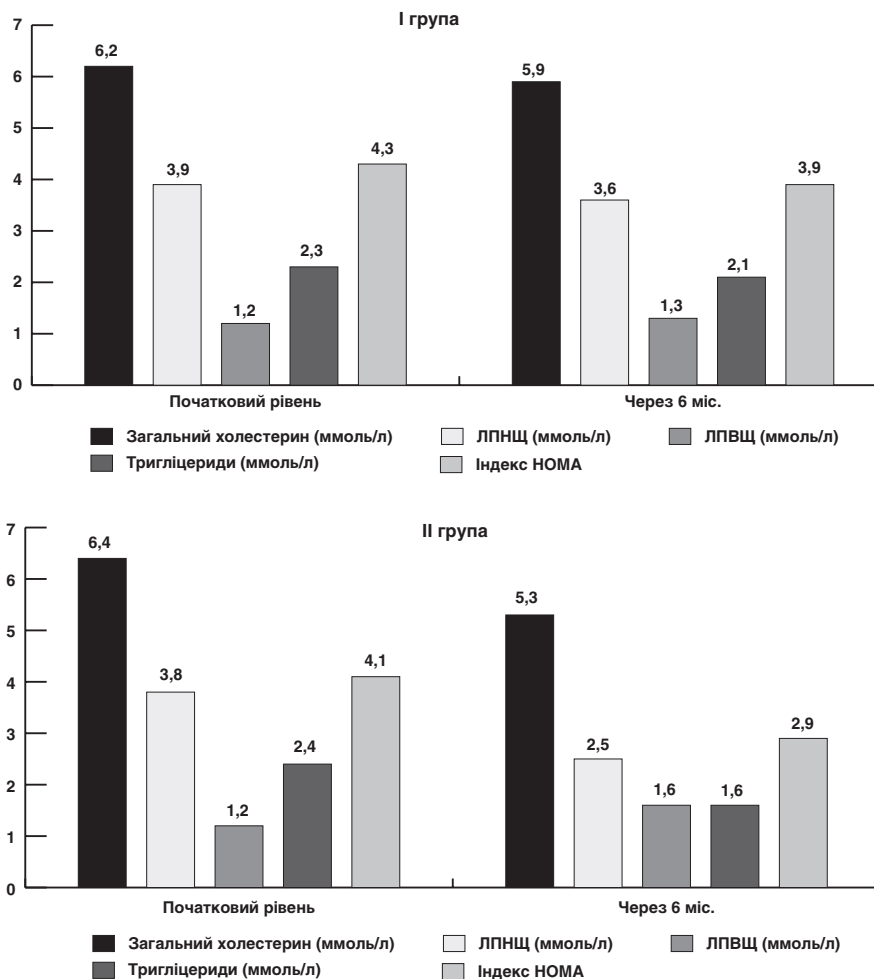


Рис. 2. Динаміка рівня показників ліпідного профілю та рівня інсулінорезистентності в групах дослідження

ГІНЕКОЛОГІЯ

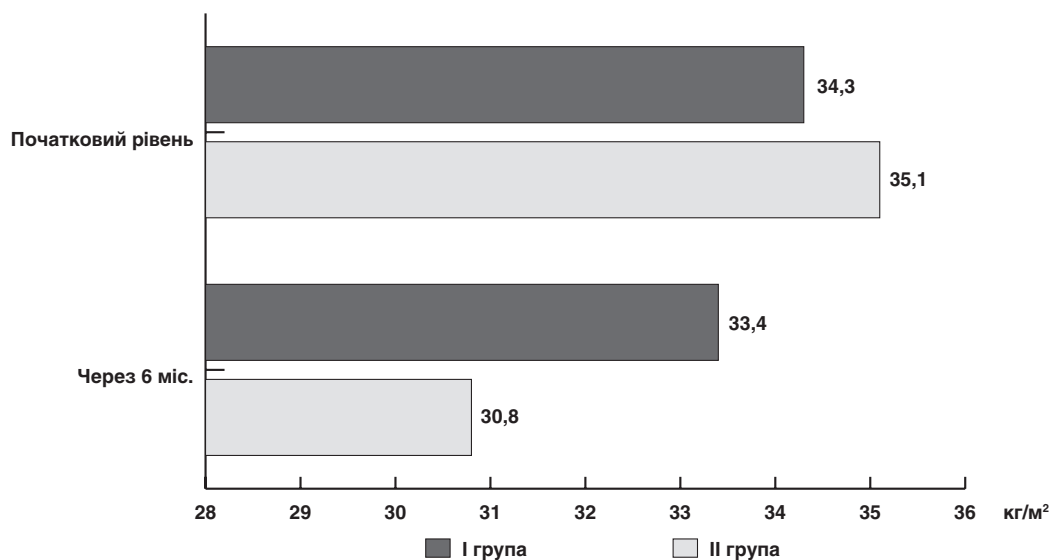


Рис. 3. Динаміка змін показника ІМТ у групах дослідження

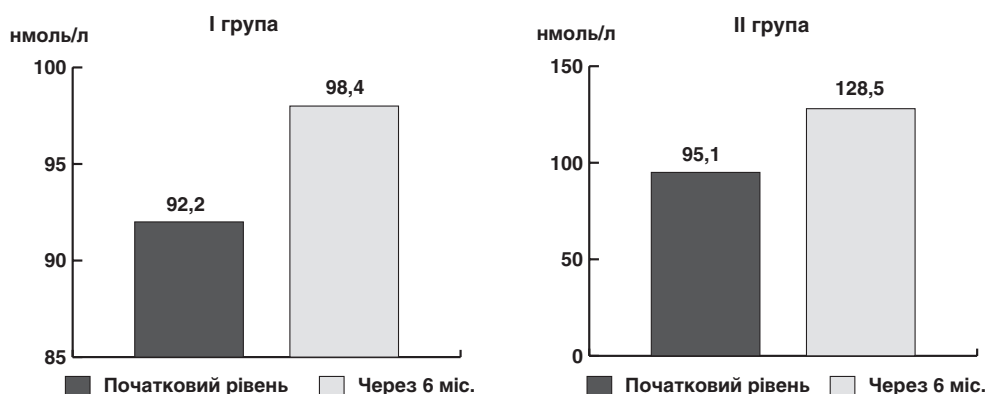


Рис. 4. Динаміка рівня ГЗСГ у групах дослідження

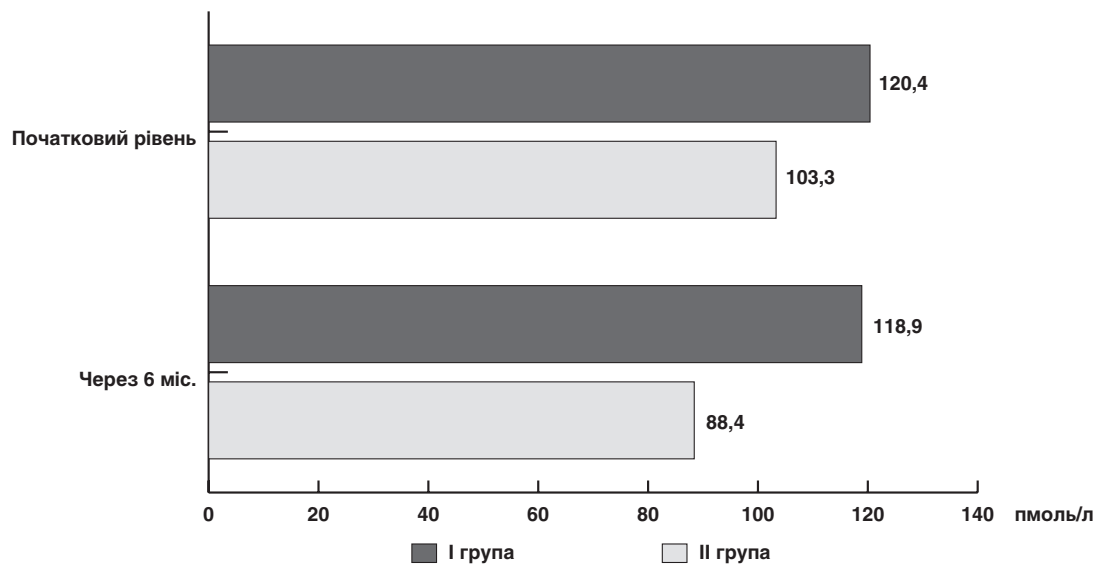


Рис. 5. Динаміка рівня естрадіолу в групах дослідження

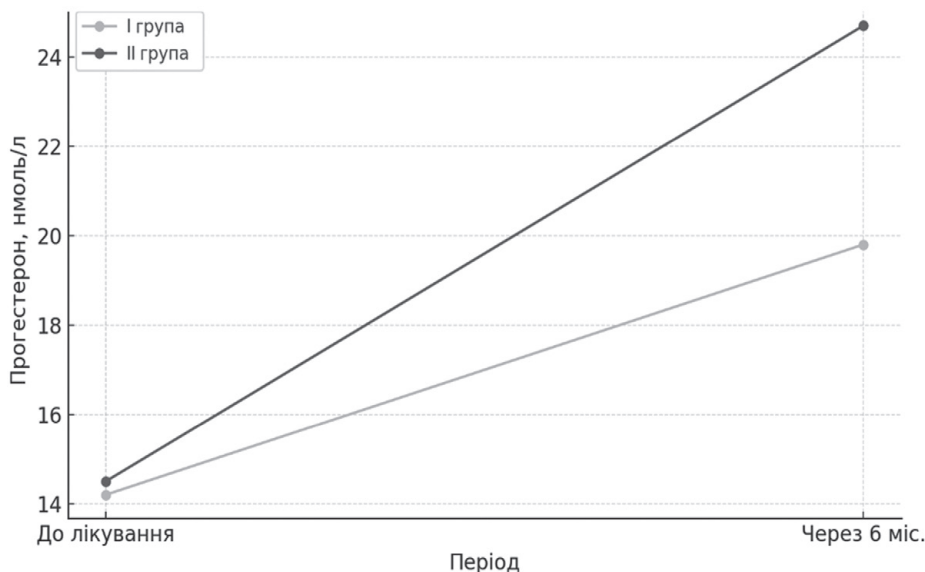


Рис. 6. Динаміка рівня прогестерону в групах дослідження

на $4,3 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,01$), що свідчить про позитивний метаболічний ефект екстрактів артишоку й кульбаби, холіну та інозитулу, зокрема за рахунок поліпшення інсулінорезистентності.

За результатами проведеного дослідження було встановлено достовірне підвищення рівня ГЗСГ у пацієток II групи після курсу лікування, що свідчить про нормалізацію естрогенового метаболізму (рис. 4). Цей показник є важливим не лише як біохімічний маркер функціонального стану печінки, а й як критерій відображення загального гормонального та метаболічного балансу в організмі.

Аналіз рівня естрадіолу в жінок II групи мав тенденцію до зниження в 1,5 раза, тоді як у I групі достовірних змін між показниками до та після лікування не спостерігалось (рис. 5).

Одним із важливих фармакологічних ефектів інозитулу є опосередкована стимуляція овуляції шляхом нормалізації рівнів інсуліну й лютеїнізувального гормону в жінок із гіперпластичними процесами, а також збільшення рівня прогестерону. Вивчення динаміки рівня прогестерону показало, що у пацієток I групи, які отримували монотерапію дидрогестероном, не виявлено достовірного підвищення рівня ендогенного прогестерону після проведеного лікування (рис. 6). У II групі, де використовували комбіновану терапію, спостерігалось підвищення рівня ендогенного прогестерону в 1,4 раза, що може бути зумовлено відновленням овуляторної функції на тлі поліпшення метаболічного профілю та гормонального балансу.

У I групі частота рецидиву GE протягом року після завершення курсу лікування становила 21 (37,5%) випадок, тоді як у II групі – лише 19 (17,2%) випадків ($p < 0,05$). Така різниця, ймовірно, зумовлена комбінованим характером терапії в II групі, яка включала не лише прогестини, а й метаболічно активні засоби, що позитивно впливали на чутливість до прогестерону, інсулінорезистентність, функцію печінки й загальний гормональний баланс. Отримані результати свідчать про доцільність патогенетично орієнтованої терапії в профілактиці рецидивів GE.

Отже, нейроендокринні порушення відіграють важливу роль у патогенезі GE у певній категорії пацієток, що дає змогу розглядати це порушення не лише як локальну патологію ендометрії, а як частину системного нейроендокринного дисбалансу. Це наголошує на необхідності індивідуалізації лікування, оскільки поєднання цих патологій має взаємопосилювальний патогенетичний механізм.

ВИСНОВКИ

1. Комбінована терапія підвищує клінічну ефективність лікування GE порівняно з монотерапією дидрогестероном. У пацієток II групи, які отримували дидрогестерон у поєднанні з метаболічно активними препаратами (екстракти артишоку та кульбаби, холін, інозитол), зафіксовано вірогідно нижчу частоту рецидиву GE (37,5% проти 17,2% у групі монотерапії), що свідчить про більш ефективне пригнічення проліферативних процесів в ендометрії на тлі корекції супутніх метаболічних порушень. Індивідуалізований підхід з урахуванням метаболічного статусу пацієтки дає змогу не тільки підвищити ефективність лікування GE, а й запобігти рецидиву захворювання.

2. Додавання екстрактів артишоку й кульбаби, холіну та інозитулу до схеми лікування сприяє покращенню метаболічного профілю пацієток. У II групі спостерігалось достовірне зниження індексу НОМА (у 1,5 раза), зменшення рівня тригліцеридів, нормалізація фракцій ліпідів і стабілізація маси тіла. Ці зміни мають важливе патогенетичне значення, оскільки інсулінорезистентність, стеатогепатоз та надмірна вага є чинниками ризику рецидиву GE.

3. Попри зниження проліферативних змін в ендометрії, монотерапія дидрогестероном не сприяла покращенню інсулінорезистентності, не змінювала рівень ендогенного прогестерону і супроводжувалася вищою частотою рецидивів GE. Це наголошує на необхідності комплексного підходу до лікування GE у пацієток із метаболічними порушеннями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

- Бенюк Василь Олександрович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307
- Гончаренко Вадим Миколайович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: Dr.v.goncharenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8317-3737
- Ковалюк Тетяна Володимирівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9339-881X
- Бенюк Світлана Василівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4273-3934
- Комар Вікторія Миколаївна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vickimd12@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-7193-1984
- Льницька Тетяна Володимирівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 633-60-60. *E-mail: itanya250999@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-5922-7482
- Буткевич Дарина Богданівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0002-6554-313X

Information about the authors

- Beniuk Vasyl O.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307
- Goncharenko Vadym M.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail: Dr.v.goncharenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8317-3737
- Kovaliuk Tetiana V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9339-881X
- Beniuk Svitlana V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4273-3934
- Komar Viktoriia M.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vickimd12@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-7193-1984
- llytska Tetiana V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 633-60-60. *E-mail: itanya250999@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-5922-7482
- Butkevych Daryna B.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0009-0002-6554-313X

ПОСИЛАННЯ

1. Benyuk VO, Goncharenko VM. Individualization of treatment of women of reproductive and premenopausal age with endometrial hyperplastic processes. *Health Woman*. 2014;(10):125-9.
2. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5.
3. Amin R, Kazmi J, Jeelani B, Khurshed R. Prevalence of Endometrial Hyperplasia among Patients with Abnormal Uterine Bleeding: An Analysis from a Single Centre. *J Adv Med Med Res*. 2024;36(12):231-5. doi: 10.9734/jam-mr/2024/v36i125671.
4. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial hyperplasia [Internet]. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/*.
5. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: state of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457-69. doi: 10.1002/hep.30626.
6. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58. doi: 10.4254/wjh.v7.i6.846.
7. Tkach S. Diagnosis and treatment of metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Review. Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2023;(3):62-9. doi: 10.30978/CEES-2023-3-62.
8. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:578-88. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0.
9. Wei JY, Xu Z, Li H, Du WQ, Niu BL, Li S, et al. Relationship between the metabolic associated fatty liver disease and endometrial thickness in postmenopausal women: a cross-sectional study in China. *Int J Med Sci*. 2021;18(14):3082-9. doi: 10.7150/ijms.60780.
10. Park JH, Hong JY, Han K, Kang W, Shen JJ. Increased risk of early-onset endometrial cancer in women aged 20–39 years with non-alcoholic fatty liver disease: a nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2025;17:1322. doi: 10.3390/cancers17081322.
11. Mehta S, Singla A. Preventive oncology for the gynecologist. Singapore: Springer Singapore; 2019. 450 p. doi: 10.1007/978-981-13-3438-2.
12. Bukato K, Kostrzewa T, Gammazza AM, D'Amico M, Barone R, Bucolo C, et al. Endogenous estrogen metabolites as oxidative stress mediators and endometrial cancer biomarkers. *Cell Commun Signal*. 2024;22:205. doi: 10.1186/s12964-024-01385-2.
13. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern Med Rev*. 2002;7(2):112-29.
14. Hu S, Ding Q, Zhang W, Kang M, Ma J, Zhao L. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2236749. doi: 10.1080/19490976.2023.2236749.
15. Zhu Z, Zhao J, Fang Y, Hua R. Association between serum estradiol level, sex hormone binding globulin level, and bone mineral density in middle-aged postmenopausal women. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):410. doi: 10.1186/s13018-021-02799-3.
16. Bourebaba N, Ngo T, Smieszek A, Bourebaba L, Marycz K. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113261. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113261.
17. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of sex hormone-binding globulin on polycystic ovary syndrome: mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. *Int J Womens Health*. 2022;14:91-105. doi: 10.2147/IJWH.S342680.
18. Mullee A, Dimou N, Allen N, O'Mara T, Gunter MJ, Murphy N. Testosterone, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor-1 and endometrial cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1308-17. doi: 10.1038/s41416-021-01518-3.

19. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397:2212-24. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
20. Mladenic K, Lenartic M, Marinovic S, Polic B, Wensveen FM. The "Domino effect" in MASLD: The inflammatory cascade of steatohepatitis. *Eur J Immunol*. 2024;54(4):e2149641. doi: 10.1002/eji.202149641.
21. Petrescu M, Rusu E, Cismaru A, Muntean C, Rusu F, Cristea V, et al. Chronic inflammation – a link between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dysfunctional adipose tissue. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5):641. doi: 10.3390/medicina58050641.
22. Jin K, Shi Y, Zhang H, Zhangyuan G, Wang F, Li S, et al. A TNF α /Miz1-positive feedback loop inhibits mitophagy in hepatocytes and propagates non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2023;79(2):403-16. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.039.
23. Bassette E, Ducie JA. Endometrial cancer in reproductive-aged females: etiology and pathogenesis. *Biomedicines*. 2024;12(4):886. doi: 10.3390/biomedicines12040886.
24. Beniuk VO, Goncharenko VM, Nykoniuk TR. Current determinants of the pathogenesis of hyperplastic processes in the endometrium. *Health Woman*. 2016;5(5):137-42.
25. Beniuk VO, Goncharenko V, Kravchenko YV, Kalenska OV, Astaneg N. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes. *Reprod Health Woman*. 2021;4(4):7-18. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238156.
26. Dubossarska YuA. Pathology of the hepatobiliary system in the practice of a gynecologist. *J Med Aspects Women's Health*. 2010;3(30):12-9.
27. 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;215(5):598.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.
28. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care Endometrial hyperplasia [Internet]. 2021. Order No. 869; 2021 April 30. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/giperplaziya-endometriya/>.
29. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(7):1323-34. doi: 10.1002/oby.23444.
30. Radu F, Potcovaru CG, Salmen T, Filip PV, Pop C, Fierbințeanu-Braticievici C. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):614. doi: 10.3390/diagnostics13040614.
31. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
32. Menghini L, Genovese S, Epifano F, Tirillini B, Ferrante C, Leporini L. Antiproliferative, protective and antioxidant effects of artichoke, dandelion, turmeric and rosemary extracts and their formulation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):601-10. doi: 10.1177/039463201002300222.
33. Pani A, Giossi R, Menichelli D, Fitipaldo VA, Agnelli F, Inglese E, et al. Inositol and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review on deficiencies and supplementation. *Nutrients*. 2020;12(11):3379. doi: 10.3390/nu12113379.
34. Potapov VO. Modern strategies for the diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia: From molecular mechanisms to personalized therapy. *Obst Gynecol Reprod Med*. 2024;4(4):3-8.
35. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome: correlative clinical evaluation based on phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:1-25. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_1.
36. Madan K, Paliwal S, Sharma S, Kesar S, Chauhan N, Madan M. Metabolic syndrome: the constellation of co-morbidities, a global threat. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(12):1491-504. doi: 10.2174/1871530323666230309144825.
37. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):3-16. doi: 10.1111/dom.14290.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2025. – Дата першого рішення 12.08.2025. – Стаття подана до друку 18.09.2025