



Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением

Артеменко Ю.С.¹,

Хамошина М.Б.¹,

Петренко Н.В.²,

Демина О.А.²

¹Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы», 115516, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования – выявить патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях (АМК) у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

Материал и методы. Обследованы 99 пациенток 19–49 лет с АМК. Женщины были стратифицированы в зависимости от наличия ожирения: 1-я группа ($n=46$) – пациентки с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, 2-я группа ($n=53$) – нормовесные (ИМТ=18,5–27,7 $\text{кг}/\text{м}^2$). Всем проведено стандартное патоморфологическое исследование биоптатов эндометрия.

Для статистического анализа данных использовали программы Statistica 8.0 и IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Количественные показатели, имеющие ненормальное распределение, описывали с помощью медианы (Me), учитывали интерквартильный размах (IQR%). Сравнение групп по категориальному признаку при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p<0,05$. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с границами 95% доверительного интервала (ДИ), показатели больше единицы свидетельствовали о значимых различиях. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью значений V Крамера ($V<0,1$ – несущественная, $V = 0,1\dots<0,2$ – слабая; $V = 0,2\dots<0,4$ – средняя; $V = 0,4\dots<0,6$ – относительно сильная; $V = 0,6\dots<0,8$ – сильная; $V = 0,8\dots1,0$ – очень сильная).

Результаты. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста с ожирением АМК значимо чаще возникают на фоне фазы десквамации (21,7 против 5,7% у пациенток без ожирения, $p=0,034$). Напротив, АМК на фоне фазы секреции в данной группе пациенток наблюдались в 4,4 раза реже (4,3 против 18,9%, $p=0,033$). Шанс выявления эндометрия в фазе десквамации при патоморфологическом исследовании у пациенток с АМК и ожирением в 4,6 раза выше по сравнению с нормовесными (ОШ=4,63; 95% ДИ 1,19–18,03, $p<0,05$), а связь между признаками «эндометрий в фазе десквамации» и «ожирение» имеет среднюю силу ($V=0,237$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска патогенетической взаимосвязи ожирения и эндометриальной дисфункции как одной из причин АМК в репродуктивном периоде жизни. Особого внимания в этом аспекте заслуживают генетические и иммуногистохимические маркеры воспаления, ангиогенеза и гипоксии, которые можно рассматривать как перспективные для разработки прогностических и терапевтических технологий, направленных на управление рисками рецидива.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова:

аномальное
маточное
кровотечение;
ожирение;
патоморфологи-
ческое
исследование

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Хамошина М.Б.; обзор литературы – Артеменко Ю.С.; сбор и обработка материалов – Артеменко Ю.С., Демина О.А.; статистическая обработка данных – Артеменко Ю.С., Петренко Н.В.; написание текста – Артеменко Ю.С. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Для цитирования: Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Петренко Н.В., Демина О.А. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11. Спецвыпуск. С. 36–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-36-41>

Статья поступила в редакцию 11.12.2022. **Принята в печать** 10.01.2023.

Pathomorphological features of endometrium in abnormal uterine bleeding in obese patients of reproductive age

Artemenko Yu.S.¹,
Khamoshina M.B.¹,
Petrenko N.V.²,
Demina O.A.²

¹Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),

117198, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital named V.M. Buyanov, 115516, Moscow, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to identify the pathomorphological features of the endometrium in abnormal uterine bleeding (AUB) in patients of reproductive age with obesity.

Material and methods. 99 patients aged 19–49 with AUB were examined. Women were stratified depending on the presence of obesity: 1st group ($n=46$) – obese patients ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 2nd group II ($n=53$) – non-obese patients ($BMI = 18.5–27.7 \text{ kg/m}^2$). All women underwent a standard pathomorphological study of endometrial biopsy specimens. Statistica 8.0 and IBM SPSS Statistics v.26 (developed by IBM Corporation) were used for statistical data analysis. Quantitative indicators having an abnormal distribution were described using the median (Me), the interquartile range (IQR%). Comparison of groups on a categorical basis in the analysis of four-field conjugacy tables was performed using the exact Fisher criterion or the Pearson criterion χ^2 . The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The odds ratio indicator (OR) was calculated with 95% CI boundaries, border indicators greater than one indicated the presence of significant differences. The strength of the relationship between the signs was assessed using the values of Kramer's V (at $V < 0.1$ – insignificant, $V = 0.1...<0.2$ – weak; $V = 0.2...<0.4$ – average; $V = 0.4...<0.6$ – relatively strong; $V = 0.6...<0.8$ – strong; $V = 0.8–1.0$ – very strong).

Results. It was found that in women of reproductive age with obesity, AUB significantly more often occur against the background of the desquamation phase (21.7 vs 5.7% in patients without obesity, $p=0.034$). On the contrary, AUB against the background of the secretion phase in this group of patients occurred 4.4 times less often (4.3 vs 18.9%, $p=0.033$). The chance of detecting endometrium in the desquamation phase during pathomorphological examination in patients with AUB and obesity is 4.6 times higher than in normal patients ($OR=4.63$; 95% CI 1.19–18.03, $p<0.05$), and the relationship between the signs of «endometrium in the desquamation phase» and «obesity» has an average strength ($V=0.237$).

Conclusion. The obtained results indicate the need to search for the pathogenetic relationship between obesity and endometrial dysfunction as one of the causes of AUB in the reproductive period of life. Genetic and immunohistochemical markers of inflammation, angiogenesis and hypoxia deserve special attention in this aspect, which can be considered as promising for the development of prognostic and therapeutic technologies aimed at managing the risks of relapse.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Khamoshina M.B.; literature review – Artemenko Yu.S.; collection and processing of materials – Artemenko Yu.S., Demina O.A.; statistical data processing – Artemenko Yu.S., Petrenko N.V.; text writing – Artemenko Yu.S. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

For citation: Artemenko Yu.S., Khamoshina M.B., Petrenko N.V., Demina O.A. Pathomorphological features of endometrium in abnormal uterine bleeding in obese patients of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]*. 2023; 11. Supplement: 36–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-36-41> (in Russian)

Received 11.12.2022. **Accepted** 10.01.2023.

Keywords:

abnormal
uterine
bleeding;
obesity;
pathomorpho-
logical
examination

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – это широкий термин, который описывает отклонения от нормы частоты, регулярности, продолжительности и объема менструальных кровотечений вне беременности. До трети женщин в своей жизни страдают проявлениями АМК [1]. Согласно современным представлениям, нормальный менструальный цикл имеет продолжительность от 24 до 38 дней, а менструация длится от 2 до 7 дней с потерей от 5 до 80 мл крови. Отклонения в любом из этих трех параметров относят к категории АМК. Распространенность последних в репродуктивном возрасте колеблется от 3 до 30% [1], и в последние годы существенно потенцируется рисками, обусловленными пандемией COVID-19 [2].

Интересно, что субъективно считают свои менструации обильными от 22,5 до 35,0% женщин [3], и точное понимание истинной распространенности АМК затруднено, ввиду того что многие пациентки попросту не обращаются за медицинской помощью, считая свои менструации нормальными [4]. Между тем менструальные расстройства оказывают значительное влияние на качество жизни женщины и ее здоровье ввиду риска прогрессирующей анемизации [3]. Кроме того, на долю АМК приходится значительная часть расходов здравоохранения [5]. В России распространенность АМК в различные периоды жизни женщины значительно колеблется, составляя среди пациенток репродуктивного возраста 30%, а в период менопаузального перехода – уже 70% [6].

Для классификации основных причин АМК Международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO) в 2011 г. была предложена аббревиатура PALM-COEIN, которая делит их на связанные с наличием структурных изменений тела матки [PALM: полипы (AMK-P), аденоомиоз (AMK-A), лейомиома (AMK-L), малигнизация и гиперплазия (AMK-M)] и не связанные с таковыми [(COEIN: коагулопатия (AMK-C), овуляторная дисфункция (AMK-O), эндометриальная причина (AMK-E), ятрогенная (AMK-I) и неуточненная (AMK-N))] [7]. Категория AMK-E является диагнозом исключения и присваивается пациенткам, у которых не выявлены структурные причины АМК. На практике под эту категорию подпадает порядка половины наблюдений. Кровотечение в этом случае развивается под влиянием чрезмерного воспаления, на фоне задержки восстановления эндометрия и/или вследствие нарушений вазоконстрикции спиральных артериол эндометрия [8].

Ожирение, получившее меткое название «цунами XXI века», – одно из распространенных заболеваний женщин репродуктивного возраста [9]. По данным Всемирной организации здравоохранения (2020), глобальные показатели распространенности ожирения с 1975 по 2016 г. увеличились почти втрое [10]. По оценкам экспертов, на долю женщин с избыточной массой тела или ожирением приходится около 75% из более чем 400 млрд долларов прямых расходов на здравоохранение. Несмотря на все усилия, заболеваемость ожирением повсеместно растет [11, 12], и при сохранении существующей тенденции к 2025 г. ожидаемый показатель заболеваемости ожирением среди женщин превысит 20% [13, 14].

Ожирение вызывает существенные патофизиологические и гормональные изменения в организме и представляет

собой фактор риска возникновения целого спектра метаболических нарушений, среди которых наиболее значимы сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [15, 16]. Вместе с тем хорошо известно, что на фоне ожирения существенно выше риск развития многих вариантов злокачественных новообразований, в том числе органов репродуктивной системы [17]. Не менее значимо влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщин, оно высоко ассоциировано с ранним менархе, нерегулярными менструациями, а также с такими заболеваниями, как синдром поликистозных яичников, бесплодие и рак эндометрия [18–20].

Жировая ткань, являясь эндокринным органом, синтезирует гормоны, которые могут оказывать значительное влияние на функцию эндометрия и, таким образом, влиять на объем менструального кровотечения [21]. Избыток массы тела и ожирение приводят к дисфункции жировой ткани, инфильтрации ее макрофагами [22] и формированию провоспалительного профиля, который, в свою очередь, оказывает влияние на другие ткани и органы [23].

Ожирение традиционно рассматривают как детерминанту АМК, вызванных гиперплазией эндометрия (AMK-M) и овуляторной дисфункцией (AMK-O), а также как предиктор рецидивов АМК [24–26]. Однако взаимосвязь ожирения и эндометриальной дисфункции как одной из причин АМК (AMK-E) пока малоизучена [27]. Представляют интерес уточнение морфофункциональных особенностей эндометрия в этой когорте и выявление патоморфологических детерминант АМК, обусловленных ожирением.

Цель исследования – выявить патоморфологические особенности эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с АМК и ожирением.

Материал и методы

В исследование вошли 99 пациенток с АМК (МКБ-10: N92.0), проходивших стационарное лечение в ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ с марта по октябрь 2022 г. Из общего числа пациенток с диагнозом АМК с учетом критериев включения и исключения были сформированы 2 группы женщин: в 1-ю группу ($n=46$) вошли пациентки с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, во 2-ю группу ($n=53$) – пациентки с ИМТ=18,5–27,7 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Критерии включения в 1-ю группу: возраст от 18 до 49 лет; наличие АМК, соответствующего международным критериям (FIGO, 2018); верифицированное ожирение (E66.0); наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения во 2-ю группу: возраст от 18 до 49 лет; наличие АМК, соответствующего международным критериям (FIGO, 2018); ИМТ=18,5–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет и старше 49 лет; беременность; врожденные нарушения системы гемостаза; прием гормональных препаратов в течение трех предшествующих месяцев; наличие заболеваний внутренних органов в состоянии суб- и декомпен-

сации; инфицирование вирусом иммунодефицита, гепатитами В, С; отсутствие информированного согласия пациентки на включение в исследование.

У всех пациенток выполняли стандартное патоморфологическое исследование биоптатов эндометрия. Для статистического анализа данных применяли программы Statistica 8.0 и IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Количественные показатели, имеющие ненормальное распределение, описывали с помощью медианы (M_e) с учетом интерквартильного размаха (IQR%). Сравнение групп по категориальному признаку при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с границами 95% доверительного интервала (ДИ), показатели границ больше единицы свидетельствовали о наличии значимых различий. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью значений V Крамера (при $V < 0,1$ – несущественная, $V = 0,1...<0,2$ – слабая; $V = 0,2...<0,4$ средняя; $V = 0,4...<0,6$ – относительно сильная; $V = 0,6...<0,8$ – сильная; $V = 0,8-1,0$ – очень сильная).

Результаты

Проведенный анализ показал, что медиана возраста пациенток в 1-й группе составила 40 лет (IQR% 32–45), во 2-й группе – 38,5 лет (IQR% 31–44). В группе пациенток с ожирением средний ИМТ был 36,3 кг/м² (IQR% 32,6–44,0), в группе пациенток без ожирения – 22,8 кг/м² (IQR% 21,3–25,6). Структура вариантов патоморфологических заключений биоптатов эндометрия в изучаемой когорте в целом ($n=99$) включала гиперплазию эндометрия без атипии (41,4%), полип эндометрия (21,2%), эндометрий в фазе десквамации (13,1%), эндометрий в фазе пролиферации (10,2%), эндометрий в фазе секреции (12,1%), гиперплазию эндометрия с атипиею (1,0%), рак эндометрия (1,0%). В группе с ожирением гиперплазия эндометрия без атипии была диагностирована у 50,0% пациенток, полип эндометрия – у 13,1%, эндометрий в фазе десквамации – 21,7%, эндометрий в фазе пролиферации – 8,7%, эндометрий в фазе секреции – 4,3%. Во 2-й группе патоморфологически гиперплазия эндометрия без атипии была обнаружена у 34,0% ($p>0,05$); полип эндометрия – у 28,2% ($p>0,05$), эндометрий в фазе десквамации – у 5,7% ($p=0,034$), эндометрий в фазе пролиферации – у 11,3% ($p>0,05$), эндометрий в фазе секреции – у 18,9% ($p=0,033$). Гиперплазия эндометрия с атипиею в группе с ожирением была выявлена только у 1 (2,2%) женщины. Напротив, у 1 (1,9%) пациентки из группы без ожирения гистологически был диагностирован рак эндометрия.

Шанс выявления при патоморфологическом исследовании эндометрия в фазе десквамации у пациенток с АМК при ожирении оказался в 4,6 раза выше по сравнению с пациентками без ожирения (ОШ=4,63; 95% ДИ 1,19–18,03), различия были статистически значимыми ($p<0,05$). Связь между признаками наличия эндометрия в фазе десквамации и ожирения была признана средней ($V=0,237$).

Обсуждение

Бесспорным остается тот факт, что наиболее частой причиной АМК при ожирении является гиперплазия эндометрия [24], это показали и результаты настоящего исследования. Согласно современным представлениям, гиперплазия эндометрия развивается по причине длительного и неконтролируемого воздействия эстрогенов на его ткань, в том числе в результате их внегонадной конверсии в жировой ткани. Однако статистически значимого различия в частоте АМК на фоне гиперплазии эндометрия у пациенток сравниваемых групп не достигнуто (соответственно 52,2 против 35,9%, $p>0,1$).

АМК у женщин с ожирением в фазе десквамации эндометрия возникали почти в 3 раза чаще по сравнению с группой пациенток без ожирения. Это позволяет предположить, что ожирение патогенетически предопределяет риск эндометриальной дисфункции, приводя к клинической манифестации АМК-Е. Механизмы взаимодействия ожирения и АМК-Е могут быть обусловлены возможным формированием провоспалительного профиля при избытке жировой ткани за счет ее дисфункции при аберрантном синтезе адипокинов [28], оказывающих влияние на другие органы и ткани, в том числе на эндометрий. Для последнего это может означать задержку ремоделирования ткани и ее функционального восстановления.

Недавнее исследование J.J. Reavey и соавт. (2018) показало, что у мышей, получавших диету с высоким содержанием жира, отмечалось замедление регенерации эндометрия. По результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследований в ткани эндометрия этих мышей увеличивалась активность местных медиаторов воспаления по сравнению с животными, получавшими обычную диету [27].

Менструальный эндометрий демонстрирует множество классических признаков воспаления, включая отек тканей и приток иммунных клеток. Воспалительный процесс, возникающий в эндометрии во время менструации, жестко регулируется, чтобы предотвратить потерю функции ткани [29].

Y. Chu и соавт. (2018) в своем исследовании показали, что ИЛ-6, полученный из жировой ткани, активируя сигнальный путь JAK/STAT3, может способствовать пролиферации, инвазии и ангиогенезу раковых клеток эндометрия [30]. Предположение о роли возникающих в эндометрии на фоне ожирения чрезмерного воспаления, аномального ангиогенеза и выраженной гипоксии в патогенезе АМК-Е на сегодняшний день считается перспективным и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о том, что ожирение является фактором риска не только АМК-М и АМК-О. Трехкратное увеличение клинических наблюдений возникновения АМК на фоне фазы десквамации (АМК-Е) у женщин с ожирением по сравнению с женщинами без ожирения доказывает перспективность поиска патогенетических маркеров и каскадных взаимодействий между ожирением и эндометриальной дисфункцией, что может послужить обоснованием как для прогноза, так и для целенаправленной профилактики рецидивов АМК.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Артеменко Юлия Сергеевна (Yulia S. Artemenko)** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация
E-mail: iu.pavlova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>
- Хамошина Марина Борисовна (Marina B. Khamoshina)** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация
E-mail: khamoshina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>
- Петренко Наталья Владимировна (Natalia V. Petrenko)** – заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>
- Демина Ольга Алексеевна (Olga A. Demina)** – кандидат медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением, ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Российская Федерация
E-mail: pd0102@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), May 24, 2018.
2. Хамошина М.Б., Демина О.А., Исмаилова А., Артеменко Ю.С., Рамазанова Ф.У. Динамика структуры причин госпитализации в нековидный гинекологический стационар до и в период пандемии COVID-19 // Оттовские чтения: тезисы III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов (12–13 ноября 2021 года, г. Санкт-Петербург). Москва : Изд-во журнала StatusPraesens, 2021. С. 32–33.
3. Schoep M.E., Nieboer T.E., van der Zanden M. et al. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 220, N 6. P. 569.e1–e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.048>
4. Davis E., Sparzak P.B. Abnormal Uterine Bleeding // StatPearls. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, September 9, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
5. Spencer J.C., Louie M., Moulder J.K. et al. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 217, N 5. P. 574.e1–e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.024>
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по 2021 г. «Аномальные маточные кровотечения». URL: https://cr.minsdrav.gov.ru/recommend/645_1 (дата обращения: 25.11.2022)
7. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018. Vol. 143, N 3. P. 393–408. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
8. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M. et al. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation // Physiol. Rev. 2020. Vol. 100, N 3. P. 1149–1179. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
9. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Preconceptual and maternalobesity: Epidemiology and health consequences // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4. P. 1025–1036. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0)
10. WHO. World Health Organization (WHO): Obesity and overweight. Geneva, Switzerland : WHO, 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
11. Epidemiology for public health. Istituto Superiore di Sanità. Obesity. Publication date: 28 January 2021. URL: <https://www.epicentro.iss.it/en/obesity/>
12. Ricci G., Tomassoni D., Pirillo I. et al. Obesity in the European region: social aspects, epidemiology and preventive strategies // Eur. Rev. Med. Pharmacol. 2018. Vol. 22. P. 6930–6939. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201810_16163
13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants // Lancet. 2016. Vol. 387, N 10 026. P. 1377–1396. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
14. Devlieger R., Benhalima K., Damm P. et al. Maternal obesity in Europe: Where do we stand and how to move forward? A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. Vol. 201. P. 203–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.005>
15. Artemiak-Wojtowicz D., Kucharska A.M., Pyrzak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking // Cent. Eur. J. Immunol. 2020. Vol. 45. P. 461–468. DOI: <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.103418>
16. Zatterale F., Longo M., Naderi J. et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // Front. Physiol. 2020. Vol. 10. P. 1607. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
17. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. Body fatness and cancer: Viewpoint of the IARC Working Group // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. P. 794–798. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1606602>
18. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошиби К.Э. Роль толм-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020. Т. 16, № 3. С. 64–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>
19. He Y., Lu Y., Zhu Q., Wang Y., Lindheim S.R., Qi J. et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 221, N 2. P. 138.e1–e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>
20. Batarfi A.A., Filimban N., Bajouh O.S. et al. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia // BMC Med. Genet. 2019. Vol. 20, N 1. P. 144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0876-x>
21. Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Рябова В.А., Зюкина З.В. Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья // Медицинский Совет. 2022. № 5. С. 32–39. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39>
22. Schäffler A. Role of metaflammation as a systemic manifestation of metabolic diseases // Inn. Med. (Heidelb.). 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01416-7>
23. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127, N 1. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
24. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial hyperplasia // Obstet. Gynecol. 2022. Vol. 140, N 6. P. 1061–1075. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
25. Yang X., Wang J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review // Front. Oncol. 2019. Vol. 9. P. 744. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00744>
26. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and management of infertility: A review // JAMA. 2021. Vol. 326, N 1. P. 65–76. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
27. Reavey J.J., Walker C., Murray A.A. et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair // J. Endocrinol. 2021. Vol. 249, N 2. P. 71–82. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0446>
28. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders // Nature. 2017. Vol. 542, N 7640. P. 177–185. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
29. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M. et al. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation // Physiol. Rev. 2020. Vol. 100, N 3. P. 1149–1179. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
30. Chu Y., Wang Y., Peng W. et al. STAT3 activation by IL-6 from adipose-derived stem cells promotes endometrial carcinoma proliferation and metastasis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. Vol. 500, N 3. P. 626–631. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.121>

REFERENCES

1. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), May 24, 2018.
2. Khamoshina M.B., Demina O.A., Ismailova A., Artemenko Yu.S., Ramazanova F.U. Dynamics of the structure of reasons for hospitalization in a non-coarse

- gynecological hospital before and during the COVID-19 pandemic. In: Ott Readings: Abstracts III All-Russian Scientific and Practical Conferences for Obstetricians and Gynecologists (12–13 November 2021, St Petersburg). Moscow: Izdatel'stvo zhurnala StatusPraesens, 2021: 32–3. (in Russian)
3. Schoep M.E., Nieboer T.E., van der Zanden M., et al. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220 (6): 569.e1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.048>
 4. Davis E., Sparzak P.B. Abnormal Uterine Bleeding. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, September 9, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
 5. Spencer J.C., Louie M., Moulder J.K., et al. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217 (5): 574.e1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.024>
 6. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations from 2021 «Abnormal uterine bleeding». URL: https://cr.mnizdrav.gov.ru/recomend/645_1 (date of access November 25, 2022) (in Russian)
 7. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 (3): 393–408. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
 8. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., et al. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev.* 2020; 100 (3): 1149–79. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
 9. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S., et al. Preconceptual and maternal obesity: Epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 1025–36. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0)
 10. WHO. World Health Organization (WHO): Obesity and overweight. Geneva, Switzerland: WHO, 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 11. Epidemiology for public health. Istituto Superiore di Sanità. Obesity. Publication date: 28 January 2021. URL: <https://www.epicentro.iss.it/en/obesity/>
 12. Ricci G., Tomassoni D., Pirillo I., et al. Obesity in the European region: social aspects, epidemiology and preventive strategies. *Eur Rev Med Pharmacol.* 2018; 22: 6930–9. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201810_16163
 13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet.* 2016; 387 (10 026): 1377–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
 14. Devlieger R., Benhalima K., Damm P., et al. Maternal obesity in Europe: Where do we stand and how to move forward? A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 201: 203–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.005>
 15. Artemniak-Wojtowicz D., Kucharska A.M., Pyrzak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Cent Eur J Immunol.* 2020; 45: 461–8. DOI: <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.103418>
 16. Zatterale F., Longo M., Naderi J., et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2020; 10: 1607. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
 17. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer: Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016; 375: 794–8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1606602>
 18. Levkovich M.A., Andreeva V.O., Hoshabi K.E. The role of Toll-like receptors and their gene polymorphism in the pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Reproaktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health].* 2020; 16 (3): 64–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72> (in Russian)
 19. He Y., Lu Y., Zhu Q., Wang Y., Lindheim S.R., Qi J., et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221 (2): 138.e1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>
 20. Batarfi A.A., Filimban N., Bajouh O.S., et al. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2019; 20 (1): 144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0876-x>
 21. Artemenko Yu.S., Khamoshina M.B., Ryabova V.A., Zyukina Z.V. Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders. *Meditinskiy sovet [Medical Council].* 2022; (5): 32–9. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39> (in Russian)
 22. Schäffler A. Role of metaflammation as a systemic manifestation of metabolic diseases. *Inn Med (Heidelberg).* 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01416-7>
 23. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017; 127 (1): 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
 24. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022; 140 (6): 1061–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
 25. Yang X., Wang J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review. *Front Oncol.* 2019; 9: 744. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00744>
 26. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA.* 2021; 326 (1): 65–76. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
 27. Reavey J.J., Walker C., Murray A.A., et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J Endocrinol.* 2021; 249 (2): 71–82. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0446>
 28. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017; 542 (7640): 177–85. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
 29. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., et al. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev.* 2020; 100 (3): 1149–79. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
 30. Chu Y., Wang Y., Peng W., et al. STAT3 activation by IL-6 from adipose-derived stem cells promotes endometrial carcinoma proliferation and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 500 (3): 626–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.121>