Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Гаркавенко Карина Володимирівна

УДК 618.14-005.1-06-008.9-036-092

ДИСЕРТАЦІЯ

Клініко-патогенетичні особливості аномальних маткових кровотеч у хворих на метаболічний синдром

за спеціальністю «222 – «Медицина»

спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____Гаркавенко К.В.

Науковий керівник: Лазуренко В. В., доктор медичних наук, професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Гаркавенко К.В. Клініко-патогенетичні особливості аномальних маткових кровотеч у хворих на метаболічний синдром. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України; Харків, 2026. Захист відбудеться в Харківському національному медичному університеті.

Поширеність метаболічного синдрому (МС) у жінок коливається від 6% до 35%, приводячи до порушень репродуктивної функції у кожної третьої хворої, у 70% пацієнток з МС відмічаються гіперпластичні процеси ендометрію. Щонайменше 20-30% жінок з МС мають порушення менструального циклу, що проявляється дисменореєю, аномальними матковими кровотечами (АМК), недостатністю лютеінової фази, ановуляціями, безпліддям, внутрішньоматковою патологією.

Враховуючи вище викладене, м*етою роботи* стало уточнення клініко-патогенетичних особливостей аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом, впровадження адекватних методів лікування та реабілітації хворих в умовах воєнного стану.

Для виконання встановлених завдань були використані клінічні, біохімічні, імуноферментні, хроматографічні, ультразвукові, допплерометричні, гістероскопічні, цитометричні, морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні методи дослідження.

Дослідження виконувалося *в три етапи.* На першому етапі з метою визначення характеру порушень менструальної функції, методів лікування, наявності соматичної патології проведено аналіз медичної документації 725 пацієнток, які звернулись до гінекологічного відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з приводу аномальних маткових кровотеч (за період 2020-2024 рр.). Проведене порівняння отриманих даних до початку військової агресії (2020-2021рр.) та під час воєнного стану (2023-2024 рр.) в умовах

прифронтової зони. Додатково вибрано і проаналізовано 125 історій хвороби у жінок з аномальними матковими кровотечами, які розвинулись на тлі метаболічного синдрому.

На *другому етапі* проведено проспективне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження 120 жінок, з яких 90 пацієнток мали симптоми АМК та 30 жінок - без ознак патології (контрольна група). В свою чергу жінки з АМК були розподілені на дві клінічні груп: основна група – 60 пацієнток з АМК на тлі МС, група порівняння - 30 жінок з АМК без ознак МС.

На третьому етапі дослідження проведений порівняльний аналіз результатів обстеження хворих на АМК з МС та без нього, розроблений комплексний метод лікування, профілактики рецидивів та реабілітаційних заходів з урахуванням впливу метаболічного синдрому; на підставі отриманих статистичних даних обґрунтовані висновки, запропонований алгоритм обстеження та лікування пацієнток з АМК на тлі МС та впроваджені практичні рекомендації.

За результатами проведеного дослідження було виявлено, що під час воєнного стану частота АМК у жінок з МС збільшилася майже вдвічі (з 13,1% до 25,2%), особливо в пізньому репродуктивному періоді. Відзначено підвищення частоти гіперплазій (57,1%) та поліпів (44,4%) ендометрія, коагулопатій - майже в 4 рази (з 2,3% до 9,1%), збільшення кількості гістерорезектоскопій (71,4%).

Пацієнтки з АМК на тлі МС мали гормональні розлади, зокрема зростання концентрації інсуліну в 3,7 разів (22,8±2,6 мкМО/мл), вмісту С-пептиду майже в 2 рази (1,62±0,13 нг/мл), що може вказувати на інсулінорезистентний стан. Також відмічалося зростання кортизолу в 2,6 разів (781,3±26,4 нмоль/л) та вазопресину - в 2,9 разів (4,57±0,31 нг/мл), що може бути обумовлено стресовою ситуацією через воєнний стан та наявністю маткової кровотечі.

У хворих на АМК та МС виявлено підвищення в крові вмісту лептину майже в 3 рази та зниження адипонектину в 2,7 разів, а співвідношення лептину та адипонектину (Л/А) > 2 може вказувати на метаболічні розлади та ризик АМК. Звертали на себе увагу зміни факторів, які впливають на згортання крові: рівень вітаміну К (23,6±1,9 мкг/мл) був знижений в 1,7 разів, фактор Віллебранда (34,6±3,1 нг/мл) перевищував показники контрольної групи в 6,8 разів, рівень кальцію (2,032+0,018 ммоль/л) був зниженим в 1,3 рази.

У мікрофлорі кишківника було виявлено зниження вмісту Bifidobacterium bifidum з 10^9 КУО/г до 10^5 КУО/г, зниження Lactobacillus sp з 10^7 КУО/г до 10^5 КУО/г, зниження кількості E.coli з нормальною ферментативною активністю з 10^8 КУО/г до 10^3 КУО/г, що вказує на виразний дисбіоз.

У пацієнток із АМК на тлі МС при дослідженні концентрації цитокінів було відзначено підвищення IL-1 β в 1,4 рази (23,05±1,12 мкг/мл), цитокіну IL-6 в 1,6 разів (4,2±0,3 нг/мл), зниження IL-10 (9,86±0,45 нг/мл) в 1,2 рази, TNFα продемонстрував майже подвійне зростання його вмісту (3,6±0,3 нг/мл), що вказує на цитокінові розлади (підвищення вмісту прозапальних і зниження концентрації протизапальних цитокінів) в організмі жінок з АМК на тлі МС.

Серед ендотеліальних показників привертає увагу підвищення вмісту судиноендотеліального фактору росту в 2,5 рази (133,7±11,3 нг/мл), ендотеліну-1 в 3,6 разів (2,9±0,5 пг/мл), зниження ендотеліальної синтази - в 1,7 разів (41,3±3,8 пг/мл), ($p<0,05$), що демонструвало наявність ендотеліальної дисфункції.

Ознаки апоптозу еритроцитів у хворих н АМК та МС характеризувалися активацією ериптозу, оксидативним стресом в еритроцитах, підвищенням значень середньої інтенсивності флуоресценції анексину V-FITC (321a.u.ДІ [298;335], p=0,0268) та флуоресценції DCF (328 a.u.ДІ [293;334],p=0,0176), підвищенням рівня внутрішньоклітинних

активних форм кисню (АФК) та зростанням екстерналізації фосфатидилсерину в 2,7 разів (2,14% ДІ [1,40;2,88], p=0,0025) .

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу пацієнток із АМК та МС продемонструвало наявність поліпоподібних утворень у порожнині матки у 65,8%, які зустрічались самостійно або з іншою патологією матки; гіперплазія ендометрія спостерігалася у 45%; гемодинамічні порушення кровотоку в маткових, базальних, радіальних та аркуатних судинах виявлені у 70%, а ознаки венозного стазу - у кожної другої пацієнтки, що може бути обумовлене вказаною коморбідною патологією.

За даними УЗД товщина абдомінальної жирової тканини (АЖТ) перебільшувала в 2,2 рази (22,3±2,1 мм), вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) - в 4,6 рази (31,5±3,4мм), співвідношення ВЖТ/АЖТ - в 2,1 разів (1,42±0,15) показники контрольної групи.

Під час гістерорезектоскопії (ГРС) поліпи ендометрія діагностовані та видалені у 19 (31,7%) пацієнток, гіперплазія ендометрія - у 18 (30%), поєднання поліпів ендометрія та гіперплазії - у 23 (38,3%) жінок з АМК на тлі МС, що повністю співпадало з даними УЗД.

За даними гістологічного дослідження біоптатів ендометрія у пацієнток із АМК на тлі МС була виявлена переважно поліпозна трансформація ендометрія з елементами запальної клітинної інфільтрації в стромі поліпів, визначені дистрофічно-некротичні та десквамативні зміни ендотеліоцитів; нерівномірно розвинений м'язовий шар у судинах поліпів, які максимально виражені в залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах. Поліпи ендометрія у жінок з АМК на тлі МС характеризуються більшим вмістом судин, що свідчить про активні процеси ангіогенезу; зменшенням товщини стінки, що підвищує ймовірність її розриву з подальшим розвитком аномальної маткової кровотечі.

Імуногістохімічне дослідження виявило зниження експресії адипонектину та збільшення експресії лептину в поліпах ендометрія жінок із

АМК на тлі МС, виявлений дисбаланс може бути одним із гормональних механізмів поліпозної трансформації ендометрія.

Розроблено алгоритм ведення пацієнток із АМК на тлі МС, який вказує на необхідність клініко-лабораторного та інструментального обстеження, зокрема, клінічний та біохімічний аналіз крові, ліпідограма, коагулограма, визначення гормонів (інсулін, С-пептид, лептин, адипонектин, кортизол, вазопресин); ультразвукове та допплерометричне дослідження матки та додатків із виявленням патології ендометрія (поліпи, гіперплазія, кровопостачання), абдомінальної та вісцеральної жирової тканини; визначення ендотеліальної дисфункції (судиноендотеліальний фактор росту, ендотелін-1, ендотеліальна синтаза), цитокінового статусу (IL-1β,IL-6, IL-10, TNFα), процесів ериптозу, вмісту вітаміну К, фактору Віллебранда. Все вищенаведене дозволить визначити причину АМК та розробити лікувальні заходи, при можливості провести органозберігаючу операцію (гістерорезектоскопію) з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням патологічних тканин ендометрія.

Із протирецидивною метою пацієнткам репродуктивного віку з АМК та МС на тлі реабілітаційних заходів (дієта, фізичні вправи, симптоматична та патогенетична терапія метаболічного синдрому, призначену разом з суміжними спеціалістами - терапевтом, кардіологом, ендокринологом, дієтологом, психологом) рекомендовано призначення 1мг фітоменадіона по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 3 місяців одразу після гістерорезектоскопії та встановлення внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом під час наступної менструації.

Запропоноване лікування та реабілітаційні заходи засвідчили відсутність скарг та рецидивів АМК протягом 6 місяців у 94,3% пацієнток, а через 12 місяців - у всіх жінок, які отримували комплексну терапію

Наукова новизна дослідження в тому, що вперше проаналізовані причини, частота, результати клініко-інструментального обстеження жінок з

АМК під час військової агресії в порівнянні з довоєнним часом, особливий акцент зроблений на пацієнток з метаболічним синдромом.

Здійснено комплексне обстеження жінок, де визначено структуру та особливості АМК у жінок, хворих на МС, встановлений їх кореляційний зв'язок з умістом вітаміну К та фактора Віллебранда з урахуванням особливостей мікрофлори кишківника, їх значення в патогенезі захворювання.

Уточнена роль ліпідного спектру та гормонального дисбалансу (інсулін, лептин, адипонектин, С-пептид, кортизол, вазопресин), процесів ериптозу, ендотеліальної дисфункції (VEGF, ET-1, eNOS), цитокінового статусу (IL-1β,IL-6, IL-10, TNFα) в розвитку АМК у хворих на МС.

Визначені особливості ехоструктури, васкуляризації та гемодинаміки матки в залежності від етіологічних чинників АМК у жінок з МС, уточнений стан абдомінальної та вісцеральної жирової тканини, що підвищує ефективність діагностично-лікувальних заходів.

Проведений аналіз менструальної функції жінок після комплексної терапії з використанням гістероскопії, визначені особливості перебігу післяопераційного періоду, ефективності лікування.

Доповнені дані гістологічного та імуногістохімічного аналізу ендометрія залежно від причин АМК у жінок з МС.

Розробленій і запропонований алгоритм обстеження та лікування, оптимальні схеми профілактики рецидивів АМК та реабілітації жінок з МС.

Проведене дослідження дозволило теоретично обґрунтувати та вирішити актуальне наукове завдання, що полягає в уточненні клініко-патогенетичних особливостей АМК у жінок із метаболічним синдромом за рахунок визначення ультразвукових показників стану внутрішніх статевих органів, жирової тканини, змін процесів ериптозу, ліпідно-вуглеводного та гормонально-вітамінних комплексів, ендотеліального та цитокінового статусу: імуногістохімічних факторів, впровадження адекватних методів

лікування, попередження рецидивів АМК та реабілітації хворих на МС в умовах воєнного стану.

Аномальні маткові кровотечі на тлі метаболічного синдрому пов'язані із дисбалансом ряду гормонів та біологічно активних речовин (інсулін, лептин, адипонектин, С-пептид, кортизол, вазопресин), активацією прозапальних цитокінів, процесів ериптозу, розвитком оксидативного стресу в еритроцитах, ендотеліальною дисфункцією, вмістом вітаміну К та фактору Віллебранда з урахуванням особливостей мікрофлори кишківника.

На підставі проведених досліджень удосконалено критерії діагностики АМК у жінок із метаболічним синдромом, запропоновано об'єктивну оцінку стану ендометрія з використанням ультразвукового та допплерометричного контролю, абдомінальної та вісцеральної жирової тканини. Виявлені імуногістохімічні дослідження біоптатів ендометрію підтверджують взаємозв'язок причин розвитку АМК із метаболічним синдромом.

Запропоновано патогенетично обґрунтований метод лікування АМК у жінок з МС, що сприятиме зменшенню рецидивів та частоти оперативного втручання.

Удосконалення алгоритму діагностичних, терапевтичних, профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок із аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому спрямовані на профілактику рецидивів захворювання шляхом своєчасної діагностики та лікування.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, порушення менструального циклу, метаболічний синдром, ультразвукове дослідження, еріптоз, гістерорезектоскопія, гістеректомія, ожиріння, адипонектин, лептин, гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, аденоміоз, ендометріоз, цукровий діабет 2 типу, кардіоваскулярні захворювання, артеріальна гіпертензія, вітамін К, фактор Віллебранда, С-пептид, ендотеліальна дисфункція, цитокіни, імуногістохімія, воєнний стан.

ABSTRACT

Harkavenko K.V. Clinical and pathogenetic features of abnormal uterine bleeding in patients with metabolic syndrome. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Field of Knowledge 22 "Health Care", Specialty 222 "Medicine", Specialization "Obstetrics and Gynecology". – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026. The thesis defense will be held at Kharkiv National Medical University.

The prevalence of metabolic syndrome (MS) in women ranges from 6% to 35%, leading to reproductive dysfunction in every third patient. In 70% of patients with MS, hyperplastic endometrial changes are observed. At least 20-30% of women with MS have menstrual cycle disorders, manifested by dysmenorrhea, abnormal uterine bleeding (AUB), luteal phase deficiency, anovulation, infertility, and intrauterine pathology.

Considering the above, *the aim of the study* was to clarify the clinical and pathogenetic features of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with metabolic syndrome and to implement adequate methods of treatment and rehabilitation of patients under conditions of martial law.

To accomplish the set tasks, clinical, biochemical, immunoenzymatic, chromatographic, ultrasonic, Doppler, hysteroscopic, cytometric, morphological, histological, immunohistochemical, and statistical research methods were used.

The study was conducted in *three stages*. At the first stage, in order to determine the nature of menstrual disorders, methods of treatment, and the presence of somatic pathology, an analysis of the medical records of 725 patients who visited the gynecological department of the Kharkiv Regional Clinical Hospital for abnormal uterine bleeding was conducted (for the period 2020–2024). A comparison was made of the data obtained before the start of military aggression (2020–2021) and during martial law (2023–2024) in the frontline zone. Additionally, 125 case histories were selected and analyzed in women with

abnormal uterine bleeding that developed against the background of metabolic syndrome.

In the *second stage*, a prospective clinical, laboratory, and instrumental examination was conducted on 120 women, of whom 90 patients had symptoms of AUB, and 30 women had no signs of pathology (control group). In turn, women with AUB were divided into two clinical groups: the main group, comprising 60 patients with AUB against the background of metabolic syndrome (MS), and the comparison group, consisting of 30 women with AUB without signs of MS.

At the *third stage* of the study, a comparative analysis of the results of examining patients with AUB with and without MS was conducted, and a comprehensive treatment plan, relapse prevention, and rehabilitation measures were developed, taking into account the influence of metabolic syndrome. Based on the statistical data obtained, conclusions were substantiated, an algorithm for the examination and treatment of patients with AUB in the context of MS was proposed, and practical recommendations were formulated.

The study found that during martial law, the incidence of AUB in women with MS almost doubled (from 13.1% to 25.2%), especially in the late reproductive period. An increase in the frequency of endometrial hyperplasia (57.1%) and polyps (44.4%), coagulopathies – almost fourfold (from 2.3% to 9.1%), and an increase in the number of hysteroresectoscopies (71.4%) were noted.

Patients with AUB against the background of MS had hormonal disorders; in particular, a 3.7-fold increase in insulin concentration (22.8±2.6 μIU/mL), an almost twofold increase in C-peptide content (1.62±0.13 ng/mL), which may indicate insulin resistance. There was also a 2.6-fold increase in cortisol (781.3±26.4 nmol/L) and a 2.9-fold increase in vasopressin (4.57±0.31 ng/mL), which may be due to the stressful situation caused by martial law and the presence of uterine bleeding.

In patients with AUB and MS, an almost threefold increase in blood leptin levels and a 2.7-fold decrease in adiponectin levels were found, and a leptin/adiponectin (L/A) ratio > 2 may indicate metabolic disorders and the risk of

AUB. Changes in factors affecting blood clotting were noted: vitamin K levels (23.6±1.9 μg/mL) were reduced 1.7-fold, von Willebrand factor (34.6±3.1 ng/mL) exceeded the control group by 6.8-fold, and calcium levels (2.032±0.018 mmol/L) were reduced 1.3-fold.

In the intestinal microflora, a decrease in the content of *Bifidobacterium bifidum* from 10^9 CFU/g to 10^5 CFU/g, a decrease in *Lactobacillus* sp. from 10^7 CFU/g to 10^5 CFU/g, and a decrease in the number of *E. coli* with normal enzymatic activity from 10^8 CFU/g to 10^3 CFU/g were observed, indicating pronounced dysbiosis.

In patients with AUB against the background of MS, when studying cytokine concentrations, an increase in IL-1β by 1.4-fold (23.05±1.12 μg/mL), IL-6 by 1.6-fold (4.2±0.3 ng/mL), a decrease in IL-10 (9.86±0.45 ng/mL) by 1.2-fold, and TNFα showing an almost twofold increase in its content (3.6±0.3 ng/mL) were observed, indicating cytokine disorders (an increase in the content of pro-inflammatory cytokines and a decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokines) in women with AUB against the background of MS.

Among the endothelial indicators, attention is drawn to a 2.5-fold increase in vascular endothelial growth factor (133.7±11.3 ng/mL), a 3.6-fold increase in endothelin-1 (2.9±0.5 pg/mL), and a decrease in endothelial synthase by 1.7-fold (41.3±3.8 pg/mL) ($p<0.05$), demonstrating the presence of endothelial dysfunction.

Signs of erythrocyte apoptosis in patients with AUB and MS were characterized by activation of eryptosis, oxidative stress in erythrocytes, an increase in the mean fluorescence intensity of annexin V-FITC (321 a.u., CI [298;335], $p=0.0268$) and DCF fluorescence (328 a.u., CI [293;334], $p=0.0176$), an increase in the level of intracellular reactive oxygen species (ROS), and a 2.7-fold increase in phosphatidylserine externalization (2.14%, CI [1.40;2.88], $p=0.0025$).

Ultrasound examination (US) of the pelvic organs in patients with AUB and MS showed the presence of polyp-like formations in the uterine cavity in 65.8% of cases, which occurred independently or in combination with other uterine pathologies; endometrial hyperplasia was observed in 45%; hemodynamic blood

flow disorders in the uterine, basal, radial, and arcuate vessels were found in 70%, and signs of venous stasis were observed in every second patient, which may be due to the mentioned comorbid pathology.

According to ultrasound data, the thickness of abdominal adipose tissue (AAT) was 2.2-fold higher (22.3±2.1 mm), visceral adipose tissue (VAT) was 4.6-fold higher (31.5±3.4 mm), and the VAT/AAT ratio was 2.1-fold higher (1.42±0.15) than in the control group.

During hysteroresectoscopy (HRS), endometrial polyps were diagnosed and removed in 19 (31.7%) patients, endometrial hyperplasia in 18 (30%), and a combination of endometrial polyps and hyperplasia in 23 (38.3%) women with AUB against the background of MS, which fully corresponded with the ultrasound data.

According to histological examination of endometrial biopsies in patients with AUB against the background of MS, the following was predominantly observed: polypoid transformation of the endometrium with elements of inflammatory cell infiltration in the stroma of polyps, dystrophic-necrotic and desquamative changes in endothelial cells; unevenly developed muscle layer in the vessels of polyps, which was most pronounced in glandular, glandular-fibrous, and adenomatous polyps. Endometrial polyps in women with AUB against the background of MS were characterized by a higher content of vessels, indicating active angiogenesis, and a decrease in wall thickness, which increases the likelihood of rupture with the subsequent development of abnormal uterine bleeding.

Immunohistochemical studies revealed decreased adiponectin expression and increased leptin expression in endometrial polyps in women with AUB against the background of MS; the identified imbalance may represent one of the hormonal mechanisms underlying the transformation of the endometrium into polyps.

An algorithm has been developed for managing patients with AUB against the background of MS, indicating the need for clinical, laboratory, and instrumental examination, in particular: clinical and biochemical blood tests, lipid

profile, coagulogram, hormone determination (insulin, C-peptide, leptin, adiponectin, cortisol, vasopressin); ultrasound and Doppler examination of the uterus and appendages with assessment of endometrial pathology (polyps, hyperplasia, blood supply); evaluation of abdominal and visceral adipose tissue; determination of endothelial dysfunction (vascular endothelial growth factor, endothelin-1, endothelial synthase), cytokine status (IL-1β, IL-6, IL-10, TNFα), eryptosis processes, vitamin K content, and von Willebrand factor. All of the above allows determination of the cause of AUB and development of treatment measures, including, if possible, organ-preserving surgery (hysteroresectoscopy) followed by histological and immunohistochemical examination of pathological endometrial tissues.

For the purpose of preventing recurrence, patients of reproductive age with AUB and MS undergoing rehabilitation measures (diet, physical exercise, symptomatic and pathogenetic therapy of metabolic syndrome, prescribed in consultation with related specialists – therapist, cardiologist, endocrinologist, dietitian, psychologist) are recommended to take 1 mg of phytomenadione, 1 capsule once a day for 3 months, immediately after hysteroresectoscopy and insertion of an intrauterine system with levonorgestrel during the next menstruation.

The proposed treatment and rehabilitation measures resulted in no complaints or recurrence of AUB within 6 months in 94.3% of patients and, after 12 months, in all women who received complex therapy.

The scientific novelty of the study is that, for the first time, an analysis of the causes, frequency, and clinical and laboratory characteristics of AUB in women with MS during military aggression was conducted in comparison with the pre-war period.

For the first time, a comprehensive examination of women was carried out, determining the frequency, structure, and characteristics of AUB in combination with MS, and their association with vitamin K and von Willebrand factor levels, taking into account the characteristics of the intestinal microflora.

The relationship between hormonal imbalance (insulin, leptin, adiponectin, C-peptide, cortisol, vasopressin) and the lipid profile, eryptosis processes, endothelial dysfunction, and cytokine status (IL-1β, IL-6, IL-10, TNFα) in women with AUB and MS was analyzed.

Improved methods of ultrasound examination of the internal genital organs were applied to optimize the diagnosis of the causes of AUB in women with MS. The features of echostructure, vascularization, and hemodynamics of the uterus depending on the etiological factors of AUB in women with MS were determined, which increases the effectiveness of diagnostic and therapeutic measures.

The role of ultrasound examination of abdominal and visceral adipose tissue in clarifying the pathogenesis of AUB in women with MS was studied for the first time.

The analysis of menstrual function in women after complex therapy using hysteroscopy was conducted, and the characteristics of the postoperative period and the effectiveness of the treatment were determined.

Histological and immunohistochemical data on the endometrium were supplemented based on the causes of AUB in women with MS.

An algorithm for examination and treatment, optimal schemes for the prevention of AUB recurrence, and rehabilitation of women with MS were developed and proposed.

The study allowed theoretical substantiation and resolution of the urgent scientific problem of clarifying the clinical and pathogenetic features of AUB in women with metabolic syndrome, by determining ultrasound indicators of the condition of the internal genital organs and adipose tissue, changes in eryptosis processes, lipid-carbohydrate and hormonal-vitamin complexes, endothelial and cytokine status, and immunohistochemical factors; as well as by introducing adequate methods of treatment, preventing AUB recurrence, and rehabilitating patients with MS in conditions of martial law.

Abnormal uterine bleedings against the background of metabolic syndrome are associated with an imbalance of several hormones and biologically active

substances (insulin, leptin, adiponectin, C-peptide, cortisol, vasopressin), activation of pro-inflammatory cytokines, eryptosis processes, development of oxidative stress in erythrocytes, endothelial dysfunction, and alterations in vitamin K and von Willebrand factor levels, taking into account the characteristics of the intestinal microflora.

Based on the studies conducted, the criteria for diagnosing AUB in women with MS have been refined, and an objective assessment of endometrial condition using ultrasound and Doppler monitoring, as well as evaluation of abdominal and visceral adipose tissue, has been proposed. Immunohistochemical studies of endometrial biopsies confirm the association between AUB and metabolic syndrome.

A pathogenetically justified method for treating AUB in women with MS has been proposed, which is expected to reduce relapses and the frequency of surgical interventions.

Improvements in the algorithm of diagnostic, therapeutic, preventive, and rehabilitation measures in women with AUB against the background of MS are aimed at preventing recurrence of the disease through timely diagnosis and treatment.

Keywords: abnormal uterine bleeding, menstrual cycle disorders, metabolic syndrome, ultrasound examination, eriptosis, hysteroresectoscopy, hysterectomy, obesity, adiponectin, leptin, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, adenomyosis, endometriosis, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, arterial hypertension, vitamin K, von Willebrand factor, C-peptide, endothelial dysfunction, cytokines, immunohistochemistry, martial law.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Garkavenko KV, Lazurenko VV, Abdullaev RYa, Vasilyeva IA, Karpenko VG, Pasieshvili NM. Ultrasound features of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding on the background of extragenital pathology Azerbaijan Medical Journal. Azərbaycan tibb jurnali. 2023; 3:58–64. (**Scopus**)

(Дисертанткою особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті))

2. Alieksieieva O, Harkavenko K, Posokhov Y, Prokopyuk V, Lazurenko V, Safonov R. Redox status and cell membrane alterations of circulating leukocytes and erythrocytes in abnormal uterine bleeding. Problems of Endocrine Pathology. 2023;80(1):7-16. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.01 **Scopus** *(Дисертанткою здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*

3. Алєксєєва ОС, Гаркавенко КВ. Морфофункціональна характеристика ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі екстрагенітальної патології. Вісник морської медицини. 2023;1:100-6. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796000 *(Дисертанткою особисто здійснено набір матеріалу, проаналізовано отримані результати, стаття підготовлена до друку)*

4. Гаркавенко КВ, Сафонов РА, Лазуренко ВВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вістник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-7. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-142-147 *(Дисертанткою проведений літературний огляд, збір та статистична обробка матеріалів, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Горбач ТВ, Лященко ОА, Афанасьєв ІВ. Роль вітаміну К у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок із метаболічним синдромом. Вісник морської медицини. 2024;2(103):96-105. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688149 *(Дисертанткою особисто проведено набір матеріалу, проаналізовано отримані результати, написані основні розділи статті)*

6. Лазуренко В.В., Гаркавенко К.В., Аномальні маткові кровотечі у жінок екстрагенітальною патологією. Вісник морської медицини. 2024;3:191-201. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889404 *(Дисертанткою проведений літературний огляд, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

7. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Пархоменко ІК, Зуб ОВ, Гаркавенко КВ. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини.

2024;4(175):388-97. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397 *(Дисертанткою проведений збір матеріалу для дослідження, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, Пархоменко ІК. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503 (**Scopus**) *(Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті)*

9. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Мирошниченко МС, Лященко ОА. Морфологічні особливості поліпів ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому. Вісник морської медицини. 2025;2:126-134. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855805 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, проведений набір матеріалу для дослідження та підготовлено текст статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Harkavenko KV. Structure and characteristics of abnormal uterine bleeding in patients with metabolic syndrome. International Scientific Interdisciplinary Conference. Kharkiv, 2022 Nov 23–25. Kharkiv: KhNMU; 2022, с. 165–6.

11. Гаркавенко КВ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з метаболічним синдромом. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник тез. Харків, 2023 Лют 13–15. Харків: ХНМУ, 2023; с.19-21.

12. Гаркавенко КВ. Особливості лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом. Клінічна фармація в Україні та світі: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ. Харків, 2023 Бер 16-17. Харків: НФаУ; 2023, с.68–9.

13. Гордієнко ПО, Гаркавенко КВ. Роль ериптозу в патогенезі аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник матеріалів, Харків, 2024 Січ 15–17. Харків: ХНМУ; 2024, с.6-7.

14. Гаркавенко КВ. Значення вітаміну К в патогенезі аномальних маткових кровотеч у хворих на метаболічний синдром. ІІІ міжнародна наукова конференція “Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи”. Ужгород, 2024 Жовт 4; с. 203-8. 4й

15. Гаркавенко КВ, Гордієнко ПО. Вплив екстрагенітальної патології на ультразвукові показники ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з акушерства та гінекології “І студентський форум: інновації в акушерстві та гінекології”, Київ, 2025 Січ 31. Київ: НМУ ім. Богомольця; 2025. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025; (Suppl 1):153 http://mmj.nmuofficial.com

16. Гаркавенко КВ. Вплив метаболічного синдрому на менструальну функцію жінок. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник тез, Харків, 2025 Лют 5-7. Харків: ХНМУ; 2025, с.19-21.

17. Гордієнко ПО, Афанасьєв ІВ, Гаркавенко КВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету, Харків, 2025 Квіт 04. Харків: ХНМУ; 2025, с. 17-9.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

18. Alieksieieva OS, Lazurenko V V, Vasylieva I A, Afanasiev IV, Kudin ID, Harkavenko KV. Features of ultrasound and dopplerometric endometry examination in autoimmune thyroiditis patients with abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport (Poland). 2022; 12 (1): 539-50. http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.045 *(Дисертантом здійснено набір ехографічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*

ЗМІСТ

стор.

АНОТАЦІЯ..... 2

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ..... 15

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 21

ВСТУП..... 22

Розділ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ..... 30

1.1. Аномальні маткові кровотечі в жінок репродуктивного віку..... 30

1.2. Аномальні маткові кровотечі та екстрагенітальна патологія. Роль метаболічного синдрому в розвитку порушень менструальної функції..... 48

Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 59

2.1. Клінічна характеристика хворих 60

2.2. Методи дослідження..... 64

2.3. Статистична обробка одержаних результатів 77

Розділ 3 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИПАДКІВ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ДО ПОЧАТКУ ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ ТА ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ..... 79

Розділ 4 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ..... 89

4.1. Клінічні та біохімічні показники..... 89

4.2. Гормональний стан обстежених хворих 92

4.3. Показники цитокінової та ендотеліальної активності..... 94

4.4. Дослідження процесів ериптозу..... 96

4.5. Коагуляційні показники та інші фактори згортання крові... 103

4.6. Мікробіологічний стан умісту кишківника..... 108

Розділ 5 РЕЗУЛЬТАТИ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ В ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ..... 113
5.1. Ультразвукове та доплерометричне дослідження внутрішніх статевих органів..... 113
5.2. Результати УЗД абдомінальної та вісцеральної жирової тканини..... 128
5.3. Діагностично-лікувальні заходи в обстежених пацієнток.... 132
Розділ 6 РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ..... 139
6.1. Морфологічні особливості слизової оболонки матки..... 139
6.2. Морфологічні особливості поліпів ендометрія..... 149
6.3. Особливості експресії лептину та адипонектину в поліпах ендометрія обстежених хворих..... 159
Розділ 7 РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ..... 164
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 179
ВИСНОВКИ..... 203
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 205
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 207
Додаток А..... 244
Додаток Б..... 247

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЖТ – абдомінальна жирова тканина
АМК – аномальні маткові кровотечі
АТ – артеріальний тиск
АФК – активні форми кисню
ВЖТ – вісцеральна жирова тканина
ГЕ – гіперплазія ендометрія
ГнРГ – гонадотропін-рилізинг-гормон
ГРС – гістерорезектоскопія
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕМА – емболізація маткових артерій
ЗХ – загальний холестерин
ІЛ – інтерлейкін
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – індекс резистентності
КОК – комбіновані оральні контрацептиви
КТ – комп'ютерна томографія
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-внутрішньоматкова система
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
МРТ – магніто-резонансна томографія
МС – метаболічний синдром
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ПЕ – поліп ендометрія
ПІ - пульсаційний індекс
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
ТГ – тригліцериди
ТМК – тяжка маткова кровотеча
УЗД – ультразвукове дослідження
ФС – фосфатидилсерин
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ЦД – цукровий діабет
DCF – дихлорфлуоресцеїн
eNOS – ендотеліальна синтаза оксида азоту
TNF – фактор некрозу пухлини
VEGF – судиноендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми. На цей час з урахуванням несприятливої демографічної ситуації, що склалася в Україні в умовах воєнного стану, постійно зростаючого стресу та техногенних навантажень на організм жінки все більшого значення набувають екстрагенітальні захворювання, які негативно впливають на менструальну функцію, особливо в жінок репродуктивного віку [4, 13, 150].

Проблема метаболічного синдрому (МС) як одного із соціально значущих патологічних станів, що був названий пандемією XXI сторіччя, привертає увагу багатьох сучасних дослідників [20, 186, 215]. МС під впливом екологічних чинників та хронічного стресу призводить до порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі, що маніфестується симптомами дисгормональних розладів репродуктивної системи [19, 47]. Сполучення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення ліпідного обміну негативно впливають на здоров'я жінки [15, 18, 49].

Поширеність МС у жінок коливається від 6% до 35%, що призводить до порушень репродуктивної функції в кожної третьої хворої, у 70% пацієнток з МС зазначаються гіперпластичні процеси ендометрія [53]. Щонайменше 20-30% жінок з МС мають порушення менструального циклу, це проявляється дисменореєю, аномальними матковими кровотечами (АМК), недостатністю лютеїнової фази, ановуляціями, безпліддям, внутрішньоматковою патологією. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що притаманна патогенезу МС, призводить до неадекватного дозрівання фолікула, змін у секреції ФСГ, ЛГ, прогестерону, гіперандрогенії, у зв'язку із цим у жінок з МС спостерігається вторинне порушення менструальної функції у вигляді АМК на тлі збільшення маси тіла [26, 48, 225].

Проблема аномальних маткових кровотеч (АМК) посідає одне з провідних місць у сучасній гінекологічній практиці, оскільки кожна третя жінка протягом життя страждає на АМК, 65% з них звертається до

стаціонару за допомогою. Не дивлячись на досягнення сучасної медицини частота оперативних втручань, зокрема гістеректомій, при АМК залишається досить високою [5, 45, 143].

Причини виникнення АМК є численними та варіюються від фізіологічних реакцій, пов'язаних зі зниженням/нестабільністю функції яєчників, до передракових і злоякісних станів. З віком збільшується кількість доброякісних утворень, зокрема таких як: поліпи ендометрія та міоми, що призводить до більш частих аномальних маткових кровотеч у період перименопаузи [14, 213].

В етіопатогенезі аномальних маткових кровотеч, не пов'язаних з гестаційним процесом, важливу роль відіграє екстрагенітальна патологія, оскільки ендометрій як гормонально-залежний орган-мішень тонко реагує на будь-які зміни гормонального статусу на рівні цілісного організму, що першочергово обумовлено участю різних органів та систем у метаболізмі статевих гормонів [4, 254].

Вагоме значення в патогенезі багатьох захворювань надають судинному ендотелію, структура якого забезпечує підтримку цілості судинної стінки та селективну проникність для різноманітних субстанцій [29]. Зміни, що при цьому розвиваються, призводять до підвищення проникливості судин, їх чутливості до вазоактивних речовин, втрати їх тромборезистентних властивостей з формуванням гіперкоагуляції, створення умов для генералізованого вазоспазму [170]. На жаль, роль показників ендотеліальної дисфункції, особливо в жінок з АМК, на тлі метаболічного синдрому недостатньо висвітлена в сучасній літературі.

Наразі існують докази, що окислювальний стрес, що визначається як дисбаланс між утворенням активних форм кисню/реактивних форм азоту та можливостями антиоксидантної системи, відіграє важливу роль у патофізіології гінекологічних захворювань. Доведено, що циркулюючі еритроцити, що перенесли окислювальний стрес, піддаються ериптозу – запрограмованої загибелі клітин, але це характерно лише для еритроцитів

[76, 243, 251]. Про прискорений ериптоз і пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох соматичних захворюваннях, включаючи цукровий діабет, але про ериптоз у жінок з АМК та метаболічним синдромом результатів наукових досліджень майже не знайдено.

На практиці в жінок з АМК нечасто діагностуються коагулопатичні розлади, хоча ці порушення є головною причиною тяжких менструальних кровотеч у 10% жінок репродуктивного віку та 20% дівчат-підлітків, до яких можна віднести такі хвороби: Віллебранда, тромбоцитарна дисфункція, дефіцит факторів коагуляції [118, 120, 209, 235]. Дослідження порушень гемостазу в пацієнток з метаболічним синдромом дозволить призначити патогенетичне лікування, уникаючи гормонотерапії або гістеректомії.

Не дивлячись на широке впровадження ультразвукового обстеження в гінекологічну практику, доплерометричне дослідження радіальних, аркуатних та базальних артерій ендометрія в пацієнток з АМК майже не проводиться, що особливо важливо для жінок з МС [56, 254]. Також потребує подальшого вивчення імуногістохімічне дослідження патологічного стану ендометрія (поліпи, гіперплазія, аденоміоз, міома та їх сполучення) у жінок з метаболічним синдромом та АМК.

Таким чином, вивчення особливостей патогенезу, клініки, діагностики порушень менструального циклу в жінок з метаболічним синдромом є важливим аспектом, що визначатиме їхнє лікування, реабілітацію та профілактику рецидивів, і залишається актуальним завданням сучасної гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії виконана згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ: «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0121U11923).

Мета дослідження: уточнення клініко-патогенетичних особливостей аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом, впровадження адекватних методів лікування та реабілітації хворих в умовах воєнного стану.

Для реалізації зазначеної мети необхідно було виконати такі **завдання:**

1. Провести ретроспективний аналіз, визначити частоту, структуру та особливості АМК у жінок з метаболічним синдромом у довоєнний період і під час воєнного стану.

2. Встановити динамічні особливості гормонального стану, показників ліпідограми, умісту вітаміну К, фактора Віллебранда, мікрофлори кишківника в жінок з АМК на тлі МС.

3. Вивчити стан ендотеліальної функції, процесів ериптозу, цитокінового статусу в жінок з АМК та МС.

4. Визначити ультразвукові та доплерометричні особливості внутрішніх статевих органів, абдомінальної та вісцеральної жирової тканини в жінок з АМК та МС.

5. Провести гістероскопічне дослідження, визначити структурні особливості ендометрія в жінок з АМК та МС із застосуванням гістологічних та імуногістохімічних методів.

6. Удосконалити та впровадити в клінічну практику алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо корекції АМК та реабілітації хворих з МС.

Об'єкт дослідження - аномальні маткові кровотечі в жінок з метаболічним синдромом.

Предмет дослідження - стан жінок з АМК та метаболічним синдромом під час воєнного стану в прифронтовій зоні; уміст у крові гормональних показників, вітаміну К, фактора Віллебранда, інсуліну, ліпідів; функція ендотелію, процеси ериптозу, цитокіновий статус; ультразвукові та доплерометричні особливості структури матки та додатків, абдомінальної та

вісцеральної жирової тканини; гістероскопічні діагностика та лікування, гістологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія у хворих на АМК та МС.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, хроматографічні, ультразвукові, допплерометричні, гістероскопічні, цитометричні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна дослідження

Вперше проаналізовані причини, частота, результати клініко-інструментального обстеження жінок з АМК під час військової агресії в порівнянні з довоєнним часом, особливий акцент зроблений на пацієнток з метаболічним синдромом.

Здійснено комплексне обстеження жінок, де визначено структуру та особливості АМК у жінок, хворих на МС, встановлений їх кореляційний зв'язок з умістом вітаміну К та фактора Віллебранда з урахуванням особливостей мікрофлори кишківника, їх значення в патогенезі захворювання.

Уточнена роль ліпідного спектру та гормонального дисбалансу (інсулін, лептин, адипонектин, С-пептид, кортизол, вазопресин), процесів ериптозу, ендотеліальної дисфункції (VEGF, ET-1, eNOS), цитокінового статусу (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-10, TNFα) в розвитку АМК у хворих на МС.

Визначені особливості ехоструктури, васкуляризації та гемодинаміки матки в залежності від етіологічних чинників АМК у жінок з МС, уточнений стан абдомінальної та вісцеральної жирової тканини, що підвищує ефективність діагностично-лікувальних заходів.

Проведений аналіз менструальної функції жінок після комплексної терапії з використанням гістероскопії, визначені особливості перебігу післяопераційного періоду, ефективності лікування.

Доповнені дані гістологічного та імуногістохімічного аналізу ендометрія залежно від причин АМК у жінок з МС.

Розробленій і запропонований алгоритм обстеження та лікування, оптимальні схеми профілактики рецидивів АМК та реабілітації жінок з МС.

Теоретичне та практичне значення. Проведене дослідження дозволило теоретично обґрунтувати та вирішити актуальне наукове завдання, що полягає в уточненні клініко-патогенетичних особливостей АМК у жінок з метаболічним синдромом за рахунок визначення ультразвукових показників гемодінамики внутрішніх статевих органів, абдомінальної та вісцеральної жирової тканини, змін процесів ериптозу, ліпідно-вуглеводного та гормонально-вітамінних комплексів, ендотеліального та цитокінового статусу: імуногістохімічних показників ендометрія, впровадження адекватних методів лікування, попередження рецидивів АМК та реабілітації хворих на МС в умовах воєнного стану.

Аномальні маткові кровотечі на тлі метаболічного синдрому пов'язані з дисбалансом низки гормонів та біологічно активних речовин (інсулін, лептин, адипонектин, С-пептид, кортизол, вазопресин), активацією прозапальних цитокінів, процесів ериптозу, розвитком оксидативного стресу в еритроцитах, ендотеліальною дисфункцією, умістом вітаміну К та фактора Віллебранда з урахуванням особливостей мікрофлори кишківника.

На підставі проведених досліджень удосконалено критерії діагностики АМК у жінок з метаболічним синдромом, запропоновані об'єктивна оцінка стану ендометрія з використанням ультразвукового та допплерометричного контролю, абдомінальної та вісцеральної жирової тканини. Результати імуногістохімічніго дослідження біоптатів ендометрія підтверджують взаємозв’язок причин розвитку АМК з метаболічним синдромом.

Запропонований патогенетично обґрунтований метод лікування АМК у жінок з МС сприятиме зменшенню рецидивів та частоти оперативного втручання. Удосконалення алгоритму діагностичних, терапевтичних, профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому спрямовані на профілактику рецидивів захворювання шляхом своєчасної діагностики, лікування.

Матеріали дисертації впроваджено в практику роботи комунальних закладів охорони здоров'я: КНП ХОР «Харківський обласний клінічний перинатальний центр» (м. Харків), ДНП «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України» (м. Харків), "Клініка професора Феськова О.М." (м. Харків), КНП "Міська клінічна лікарня №6" ДМР (м. Дніпро), "Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І.Грищенка"(м. Харків), що підтверджено відповідними актами впровадження. Теоретичні положення й практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим керівником визначена тема роботи, обґрунтована мета, завдання та методологія наукового дослідження. Здобувачем самостійно проведений аналіз літературних джерел з досліджуваної теми. Дисертантом проаналізована медична документація 725 пацієнток з АМК, які знаходилися на лікування у відділенні оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями КНП ХОР "Обласна клінічна лікарня" в 2020-2024 роках; проведені проспективні клінічні спостереження й лабораторні обстеження 120 тематичних жінок, які перебували на лікуванні у відділенні гінекології КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» під час воєнного стану. Автором розроблено сучасний алгоритм методів обстеження, лікування та реабілітаційних заходів у пацієнток з АМК та метаболічним синдромом. Особисто автором проведений аналіз одержаних результатів та їх статистичну обробку, написані розділи дисертаційної роботи. Здобувачем обґрунтовано основні положення дисертації, сформульовано висновки й практичні рекомендації, підготовлено матеріали статей та тез до публікації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2023, 2024, 2025), на Всеукраїнській науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та

клінічної фармації НФаУ (Харків, 2023), ІІІ міжнародній науковій конференції «Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи» (Ужгород, 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з акушерства та гінекології «І студентський форум: інновації в акушерстві та гінекології» (Київ, 2025); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології» до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (Харків, 2025).

Апробація роботи проведена на фаховому міжкафедральному засіданні кафедр акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету (9 лютого 2026 року, протокол №1).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць: 10 статей у наукових фахових виданнях України, з яких 3 статті – у виданнях, що входять до бази Scopus, 1 стаття – у виданнях країн Євросоюзу, 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг роботи. Основний текст дисертації викладено на 251 сторінці комп'ютерного тексту та складається з анотації (14 сторінок), вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, додатків (8 сторінок). Роботу ілюстровано 36 таблицями, 75 рисунками (28 сторінок). Список літератури складається з 286 джерел, з них 53 – україномовні та 233 – англомовні (37 сторінок).

Розділ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

1.1. Аномальні маткові кровотечі у жінок репродуктивного віку

Аномальні маткові кровотечі (АМК) – одна з найбільш розповсюджених проблем, з якою стикається у своїй практиці акушер-гінеколог. За визначенням Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO) АМК – це відхилення критеріїв нормального менструального циклу, що стосуються регулярності, частоти, тривалості та об'єму крововтрати в невагітних жінок [31, 42, 175].

Поширеність АМК у світі оцінюється від 5% до 30%, та найвищий рівень захворюваності спостерігається в період менархе та перименопаузи [28, 272]. Низка досліджень обмежується лише тяжкими менструальними кровотечами (ТМК), і якщо врахувати нерегулярні та міжменструальні кровотечі, то частота АМК зростає до 35% і може сягати 50% у жінок репродуктивного віку [94, 177].

Відомо, АМК – це кровотеча з тіла матки, що виникає за відсутністю вагітності та не відповідає таким параметрам нормальної менструації як регулярність, обсяг (>80 мл), частота (<24 днів або >38 днів) та тривалість (>7-8 діб), включаючи тяжку менструальну кровотечу (ТМК), нерегулярну менструальну та міжменструальну кровотечу. Також розрізняють гостру (раптову, інтенсивну) та хронічну (протягом 6 місяців та більше) АМК, кровотечу в менопаузальному періоді. АМК має кілька кодів МКХ-10: N 92 охоплює різні варіанти АМК, пов’язані з обсягом крововтрати, порушенням частоти, регулярності менструацій, але найчастіше зустрічається N 93.9 – АМК неуточнена [28, 31, 39, 152, 177].

Надмірна крововтрата, хронічна анемізація значно погіршують якість життя жінок, впливають на їх емоційний, фізичний, соціальний та матеріальний стан [37, 163, 176]. Жінки з АМК повідомляють про показники

якості життя, пов'язані зі здоров'ям, нижче 25-го процентиля в таких ключових сферах, як фізичне функціонування, життєвий тонус, біль та психічний стан [53, 68, 132; 247, 268]. При цьому Європейське дослідження виявило, що майже половина пацієнток із ТМК ніколи не зверталися до лікаря [107]. Отже, АМК може призвести до тяжкої анемії та інших медичних ускладнень, що значно погіршує якість життя пацієнток та залишається одним з найпоширеніших показань для гістеректомії [89, 171, 172, 200].

Існують дані, що свідчать про різну поширеність АМК залежно від етнічної групи, особливо в країнах Азії та Африки [110]. Вік та расова приналежність пов'язані з вищою ймовірністю ТМК, проте причинно-наслідковий зв'язок та можливість модифікації цих факторів залишаються нез'ясованими [178, 180]. Попередні дані про поширеність та причини АМК у Саудівській Аравії та на Близькому Сході показали, що їх частота становить від 17,8% до 22%, причому ожиріння, стрес, застосування гормональних контрацептивів та СПКЯ були визначені як значущі фактори ризику [110, 137].

Виникнення АМК упродовж репродуктивного періоду може бути спричинено структурними аномаліями матки (лейоміома, аденоміоз, поліпи, злоякісні новоутворення); функціональними порушеннями (овуляторна дисфункція, гормональні розлади, патологія ендометрія); системними та спадковими захворюваннями (патологія щитоподібної залози, захворювання крові); ятрогенними факторами (прийом КОК, фібринолітичних препаратів, встановлення ВМК) та іншими проблемами [2, 39, 177].

АМК буває як під час овуляторного, так й ановуляторного циклів. Результати досліджень показали, що поліпи, аденоміоз та лейоміоми зазвичай пов'язані з ТМК, тоді як нерегулярні цикли частіше вказують на СПКЯ, обумовлений овуляторною дисфункцією [60, 64, 159]. Необхідно зазначити, що серед причин АМК аденоміоз є одним із найскладніших для діагностики та лікування захворювань через складний патогенез та мінливість проявів [4, 14, 30, 44, 54, 93б 173].

До факторів ризику виникнення АМК відносять ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, порушення функції щитоподібної залози, гіперестрогенію, гіперпролактинемію, нульпаритет, застосування тамоксифену та інші [2, 3, 18, 154, 254, 272]. Жінки з безпліддям в анамнезі мають утричі вищий ризик виникнення АМК, порівняно з жінками з нормальною репродуктивною функцією [84, 100]. Ожиріння залишається ключовим фактором ризику АМК [75]. Хоча деякі дослідження не виявили статистично значущої кореляції між ІМТ та АМК, більшість досліджень показали, що вищий ІМТ збільшує ймовірність АМК [19, 35, 41, 73, 281].

Патофізіологічне обґрунтування виникнення АМК пояснюється тим, що маткові та яєчникові артерії, які постачають кров до матки, стають аркуатними артеріями; потім від них відходять радіальні гілки, що постачають кров до двох шарів ендометрія – функціонального та базального. Наприкінці менструального циклу рівень прогестерону знижується, що призводить до ферментативного руйнування функціонального шару ендометрія, і далі – до крововтрати та відшарування, що і є менструацією. Функціонуючі тромбоцити, тромбін і звуження артерій, що ведуть до ендометрія, контролюють крововтрату [96, 100]. Отже, будь-який процес, що змінює нормальну ендокринну, паракринну або гемостатичну функції ендометрія, а також будь-яке втручання в скорочувальну здатність міометрія може викликати АМК [14, 122].

Таким чином, порушення структури матки (лейоміома, поліпи, аденоміоз, злоякісна пухлина або гіперплазія), порушення шляхів згортання крові (коагулопатії), порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі (через овуляторні/ендокринні розлади або ятрогенні) може вплинути на менструацію та призвести до АМК [5, 7, 8, 23, 279].

У 2011 р. Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) опублікувала класифікацію PALM-COEIN і клінічні рекомендації з метою надання допомоги клініцистам у встановленні діагнозу та лікувальних заходах АМК у репродуктивному віці [174].

Упровадження в практику класифікації PALM-COEIN дало змогу стандартизувати як термінологію, так й етіологічну структуру АМК [174, 221]. Згідно із цією класифікацією виділяють 9 категорій АМК. Чотири з них (група PALM) відображають наявність органічних змін і можуть бути діагностовані методами візуальної діагностики та/або морфологічно: поліп – P, аденоміоз – A, лейоміома – L, малігнізація або гіперплазія ендометрія – M. Інші можливі причини АМК не пов'язані з органічною патологією та включені в групу COEIN: коагулопатія – C, овуляторна дисфункція – O, ендометріальна дисфункція – E, ятрогенне – I, ще не класифіковано – N.

У 2018 р. опубліковано оновлений документ Комітету FIGO з порушень менструального циклу (FIGO Menstrual Disorders Committee), до якого внесено зміни термінології для визначення нормальної та аномальної кровотечі. Більш чітко визначено FIGO System 1, що описує 4 параметри менструальних кровотеч (частоту, регулярність, тривалість та об'єм крововтрати), і FIGO System 2, що характеризує етіологію АМК залежно від наявності органічних причин кровотеч або інших розладів. Удосконалення класифікаційних систем спрямоване як на оптимізацію проведення наукових досліджень, так і покращення якості надання медичної допомоги [175].

Ключові характеристики менструальних кровотеч за термінологією FIGO System 1: нормальним вважається менструальний цикл тривалістю від 24 до 38 днів (часті менструації, що настають до 24 днів, і рідкісні – більше ніж через 38 днів); змінено термінологію визначення регулярності менструальних кровотеч: різниця між найтривалішими та короткими циклами має становити 9 днів і менше, а для жінок віком від 26 до 41 року – 7 днів і менше; запропоновано використовувати лише 2 категорії тривалості менструації: нормальна – 8 днів і менше та тривала кровотеча тривалістю більше 8 днів; у зв'язку з об'єктивними труднощами вимірювання обсягу кровотечі в клінічній практиці експерти FIGO підтвердили необхідність покладатися на самопочуття жінок і дотримуватися визначення NICE

(Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення) - обсяг кровотечі достатній, щоб негативно вплинути на якість життя жінки [180].

Також в оновленій версії рекомендацій FIGO терміни «менорагія», «метрорагія», «менометрорагія», «дисфункціональна маткова кровотеча», «гіперменорея» і «гіпоменорея» вважаються застарілими, АМК слід поділяти на рясні менструальні та міжменструальні кровотечі, що представляють спонтанні циклічні, які відбуваються між менструаціями [175].

Ni P, Wu M, (2022) дослідили 1065 жінок на АМК. Згідно з класифікаційною системою FIGO, група PALM (656 - 61,60%) була визначена як структурні утворення, що можуть бути виміряні візуально за допомогою ультразвукового та/або гістологічного дослідження. 176 (16,53%) пацієнток були класифіковані як АМК-P, 102 (9,58%) - як АМК-A, 487 (45,73%) - АМК-L, 31 (2,91%) - АМК-M. Група COEIN (409 - 38,40 %) були визначені як неструктурні утворення, які не можуть бути виміряні за допомогою ультразвукового та/або гістологічного дослідження У групі ніхто не був класифікований як АМК-C, 383 (35,96%) пацієнтки були класифіковані як АМК-O, 4 (0,38%) пацієнтки були класифіковані як АМК-E, 14 (1,31%) пацієнтки були класифіковані як АМК-I, 8 (0,75%) пацієнтки були класифіковані як АМК-N. Автори дійшли висновку, що система класифікації етіології PALM-COEIN відіграє важливу роль в епідеміології та стандартизації лікування пацієнтів з АМК, а також відзначено, що УЗД є кращим методом обстеження пацієнток з АМК, особливо зі структурними аномаліями [181].

Отже, причини АМК, не пов'язані зі структурними змінами матки, численні, віднесені до категорії COEIN і включають: C - коагулопатії, переважно пов'язані з хворобою Віллебранда, які, зазвичай, проявляються рясними менструальними кровотечами, починаючи з менархе; O - овуляторну дисфункцію, що виникла внаслідок дефіциту прогестерону та надмірного впливу естрогенів, що може зустрічатися в підлітковому віці, перименопаузі, під час лактації, гіперандрогенії (СПКЯ, уроджена дисфункція кори

надниркових залоз, андроген-продукуючи пухлини), при гіпоталамічній дисфункції, гіперпролактинемії, захворюваннях щитовидної залози, передчасній недостатності яєчників; E - порушення функції ендометрія, які частіше виникають на тлі регулярного ритму менструацій, унаслідок активації ангіогенезу, підвищення утворення прозапальних цитокінів, збільшення локального фібринолізу та дисбалансу простагландинів; I - ятрогенні розлади, що виникають при використанні препаратів, що можуть впливати на ендометрій, процеси коагуляції, овуляцію та спричиняти кровотечу; N - некласифіковані кровотечі, причиною яких можуть бути артеріовенозні мальформації, «ніша» після кесаревого розтину та деякі інші патологічні стани, не включені до основних категорій [174] .

Міжменструальні кровотечі на тлі регулярного циклу більш характерні для поліпів ендометрія, хронічного ендометриту чи овуляторної дисфункції. Нерегулярні, непрогнозовані тривалі та/або рясні кров'янисті виділення, що частіше виникають після затримок менструації, більш характерні для гіперплазії та р**аку** ендометрія, тобто відносяться до АМК категорії PALM за класифікацією FIGO [175].

Використання класифікації PALM-COEIN покращило діагностичну чіткість, надаючи перевагу врахування етіології АМК та уникнення плутанини й дублювання старої термінології, що використовувалася для кровотеч, не пов'язаних з вагітністю [39]. В Україні також використовується зазначена класифікація згідно Уніфікованого протоколу АМК [31].

У дослідженні Alkhamis AA, (2024) функціональні причини АМК, зокрема порушення овуляції (АМК-О), були більш поширеними, ніж структурні причини, такі як лейоміома (АМК-L), серед саудівських пацієнток відповідно 18% та 23%. Це контрастує з даними із США, де АМК-L та АМК-Р є більш поширеними [221]. На цю різницю можуть впливати такі фактори, як: етнічне походження, умови навколишнього середовища та спосіб життя. Наприклад, високий рівень ожиріння в популяції може сприяти збільшенню поширеності АМК-О [64].

Дослідження демонструє схожість з іншими дослідженнями з Близького Сходу, у яких використовувалася класифікація FIGO. Регіональні дослідження повідомляють, що лейоміоми є причиною 23–32 % випадків АМК, овуляторна дисфункція – 20–28 %, а ендометріальні причини – 18–20 % [110]. Однак значна частина цієї когорти потрапила до категорії «Не класифіковано», що підкреслює необхідність подальших досліджень для кращого розуміння менш поширених причин АМК.

Відомо, що в жінок з історією раку молочної залози гормональне лікування, зокрема тамоксифеном або інгібіторами ароматази, впливає на ендометрій і може призвести до АМК [154, 268].

Серед причин АМК із категорії COEIN на практиці нечасто діагностується такий фактор як коагулопатія (АМК-С), хоча це порушення є основною причиною тяжких менструальних кровотеч у 20% у підлітковому віці та в 10% жінок репродуктивного віку [96]. Наводяться й вищі значення частоти цього чинника. Так, було встановлено, що в ювенільному віці причиною тяжких менструальних кровотеч, незалежно від часу їх першого прояву – до двох років від менархе або пізніше, у 48% спостережень з'явилися різні порушення гемостазу, в основному це тромбоцитарна дисфункція (18%), хвороба Віллебранда (13%), дефіцит факторів коагуляції (12%). Частота зазначених порушень не залежала від термінів виникнення АМК з менархе. Отримані дані, на думку авторів, є переконливим доказом для проведення скринінгу з виявлення порушення системи згортання крові при виникненні АМК у підлітків [252]. У разі встановлення характеру порушення гемостазу оптимально призначити патогенетичне лікування і, таким чином, не знадобиться ні гормонотерапія, ні хірургічне лікування, що в цій ситуації виявилися б надмірними втручаннями.

Хвороба фон Віллебранда є найпоширенішим спадковим геморагічним захворюванням, з оціночною поширеністю в популяції від 0,8% до 1,3% [216, 278]. Вона характеризується кількісним або якісним дефектом фактора Віллебранда (vWF) - великого плазмового білка, важливого для адгезії

тромбоцитів та захисту фактора VIII від швидкої протеолітичної деградації в кровообігу [161].

У жінок з хворобою Віллебранда, менорагія є найпоширенішим симптомом кровотечі, що зустрічається в понад 75% випадків [118, 209, 235]. Edlund M. (1996) серед 30 шведських жінок з менорагією діагностував хворобу фон Віллебранда у 20% [106]. За даними Blomback M. (1992), загальна Скандинавська популяція, як правило, має вищу поширеність хвороби Віллебранда, ніж у США [77].

У перехресному дослідженні 19 жінок із сильною кровотечею Goodman-Gruen D. (2001) виявила 1 випадок раніше не діагностованої хвороби фон Віллебранда [116]. Крім того, у 1987 році Gill JC. визначив, що група крові 0 асоціюється з нижчими рівнями антигену до vWF [111]. Хоча більше ніж 50% пацієнток з дослідження Kadir RA. et al. (1999) щодо хвороби фон Віллебранда мали 0 групу крові (11 з 18). Всі пацієнтки на хворобу фон Віллебранда в дослідженні Edlund et al. (1986) були класифіковані за нормальними рівнями антигену vWF, у жодному з досліджень не використовувався специфічний для групи крові рівень vWF:Ag, що може призвести до перебільшення поширеності хвороби фон Віллебранда в популяції [106]. Зрештою, Kadir et al. (1999) виключили жінок з міомою матки як поширеною причиною АМК, і, таким чином, могли збільшити дійсну частоту хвороби фон Віллебранда в їхньому дослідженні. Діагностика хвороби фон Віллебранда важлива перед операцією, щоб запобігти потенційним судинним надзвичайним ситуаціям. Зрештою, члени сім'ї хворої повинні перевіритися на наявність цього спадкового розладу.

Необхідно брати до уваги і те, що певна частина жінок здатна безперервно використовувати терапію антикоагулянтами щодо причин різних захворювань, і, отже, негативними наслідками можуть бути маткові кровотечі. Незважаючи на те, що подібні кровотечі обґрунтовано можна віднести до ятрогенних, усе ж таки в групі експертів вирішили найбільш правильним класифікувати подібних жінок, які мають коагулопатію, оскільки

вони, як правило, мають ті чи інші порушення системи гемостазу, якщо приймають цю терапію [113, 161].

При розгляді різних вікових категорій можна помітити, що й механізми розвитку АМК різняться [210]. Наприклад, у молодих жінок і дівчат найчастіше можна виявити порушення гемостазу, а в старшому віці в перименопаузі порушення практично завжди гормональні (до 90%) і органічні (до 70%), такі як: міома матки, аденоміоз, поліп ендометрія [4, 5, 13, 33, 114, 175].

Таким чином, виявлення причини маткових кровотеч та їх розмежування залежно від категорії PALM чи COEIN має ключове значення, оскільки може допомогти лікарю призначити адекватне лікування, а пацієнтці в багатьох випадках уникнути хірургічного втручання, аж до гістеректомії [39, 138, 153].

Діагноз АМК встановлюється на підставі скарг, анамнестичних даних та фізикального обстеження пацієнток. При встановленні діагнозу вважають за необхідне спочатку запитати жінку, чи не отримує вона лікарських засобів, що можуть провокувати виникнення АМК: препарати статевих гормонів: естрогени, прогестини, зокрема лікарські засоби, що впливають на їх синтез або є аналогами; нестероїдні протизапальні препарати (можуть викликати овуляторні розлади); препарати, що впливають на метаболізм дофаміну, включаючи фенотіазини та трициклічні антидепресанти; прямі оральні антикоагулянти (такі як ривароксабан) та низькомолекулярні гепарини; антикоагулянти непрямої дії (варфарин) та ін. [113].

da Silva Filho AL et al. (2021) розробили опитувальник, що складається із 7 тверджень, створених для діагностики АМК групою незалежних експертів, які займаються проблемою АМК [92]. Аналогічні запитання представлені в Уніфікованому протоколі [] (АМК,2016). Припустити надмірну крововтрату можна за наявності 3 і більше із зазначених показників або сукупності низького рівня феритину в сироватці крові, наявності згортків у менструальній крові та частої зміни санітарних засобів захисту [31, 39].

Як зазначалося, суб'єктивна оцінка пацієнткою надмірної крововтрати, яка порушує якість життя, цілком достатня щодо більш поглибленого обстеження, зокрема визначення дефіциту заліза чи залізодефіцитної анемії, і призначення необхідного лікування [163, 173].

У пацієнтів з АМК діагноз базується, крім анамнезу, клінічних та лабораторних даних, на візуалізації внутрішніх статевих органів [280]. Трансвагінальне (трансректальне) ультразвукове дослідження (УЗД) зазвичай є методом візуалізації першої лінії для оцінки АМК як у жінок репродуктивного віку, так і в менопаузі [240].

Це дослідження проводять для оцінки стану ендометрія, міометрія, шийки матки та яєчників. Трансвагінальне УЗД дозволяє діагностувати поліпи ендометрія, аденоміоз, міому матки, дифузне стовщення ендометрія, пов'язане з гіперплазією або рак ендометрія, тобто всі захворювання, що належать до категорії PALM за класифікацією FIGO [175]. Так, наприклад, при оцінці поліпів ендометрія методом трансвагінального УЗД чутливість може варіювати від 19 до 96%, а специфічність – від 53 до 100% [88]. УЗД також дозволяє виявити утворення в яєчниках, "нишу" після кесаревого розтину, артеріо-венозні мальформації (у поєднанні з допплерометрією), тобто захворювання та порушення, що також можуть стати причиною АМК [56, 183, 208].

У той же час, діагностика причин АМК дотепер представляє досить складне завдання з огляду на те, що 2D, 3D УЗД, рідинна сонографія, не завжди має достатню чутливість і специфічність для виявлення внутрішньоматкової патології, що може бути обумовлено відсутністю апаратів експертного класу та недостатньою кваліфікацією дослідника-оператора, особливо в умовах військової агресії в прифронтовій зоні.

Комп'ютерна томографія (КТ) може бути корисною, якщо результати ультразвукового дослідження є неоднозначними, особливо в екстрених ситуаціях [128].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів малого таза рекомендується як додатковий метод при АМК для диференціальної діагностики поєднаної патології ендо- та міометрія (міоми, вузлової форми аденоміозу, об'ємних утворень у ділянці придатків матки та ін.) [74, 78, 104, 138, 145, 202, 258].

При діагностуванні внутрішньоматкової патології рекомендується провести гістероскопію [134]. Пацієнткам групи високого ризику розвитку гіпер- та неопластичних процесів ендометрія, навіть за відсутності даних про патологію ендометрія за результатами УЗД, рекомендовано проводити біопсію ендометрія з морфологічним дослідженням отриманих зразків тканини. При виявленні поліпів, гіперплазії ендометрія, аденоміозу чи міоми матки, тобто патології, що становить категорію PALM, подальше ведення пацієнток має визначатися відповідними клінічними рекомендаціями [147, 201].

Ультразвукова діагностика, що використовується для виявлення можливих причин АМК, з досить високою ймовірністю (86,6%), дозволяє діагностувати наявність патології ендометрія. Однак цей метод має низьку чутливість при верифікації конкретної нозології, що призводить до розходження між ультразвуковим діагнозом та гістологічним висновком у кожному другому випадку при поліпах та гіперплазії ендометрія [213]. Згідно з даними літератури, чутливість УЗД для діагностики різних форм патології ендометрія також невисока. Для поліпів цей показник становить 54–72%, а для гіперплазії – 58–66% [99, 236, 274]. З ультразвукових методик найточнішою визнана рідинна (інфузійна) ультразвукова гістерографія. За даними дослідження Kaveh M (2020), чутливість та специфічність трансвагінальної ультрасонографії становила 44,4 та 25%; інфузійної соногістерографії – 88,8 та 60,7%; амбулаторна гістероскопія – 100 та 77,7% відповідно [134].

В оглядовій статті Viganò S, Smedile A, (2024) узагальнили спектр станів, що можуть проявлятися АМК у жінок репродуктивного віку, описали

типові результати візуалізації, зосередившись на структурних причинах АМК (поліпи, гіперплазія ендометрія, аденоміоз, лейоміома матки), що можна виявити за допомогою різних методів візуалізації; та проілюстрували не дуже поширені випадки АМК, що можна лікувати за допомогою інтервенційної радіології [266].

Поліпи ендометрія (ПЕ) – це локалізовані надмірні розростання залоз і строми ендометрія, що виходять за межі поверхні ендометріальної оболонки [99]. Вони мають діаметр від декількох міліметрів до декількох сантиметрів і можуть мати широку основу (сидячі) або бути прикріплені на ніжці (стеблові) [97]. Поширеність ПЕ оцінюється від 10% до 30%, причому вона нижча в безсимптомних жінок репродуктивного віку і вища в жінок в постменопаузальному віці з АМК [88]. Більшість ПЕ в репродуктивному віці є доброякісними, а ризик їх злоякісності пов'язаний з постменопаузальним станом і симптоматичним АМК. Uglietti та співавтори (2019) виявили, що існує значна різниця в поширеності злоякісних поліпів між жінками в постменопаузі та репродуктивного віку, яка становить відповідно 4,93% та 1,12%. Крім того, поширеність ендометріальної неоплазії в поліпах була вищою в жінок із симптоматичними кровотечами (5,14%) порівняно з тими, хто не мав кровотеч (1,89%) [257].

Методом візуалізації першої лінії для виявлення ПЕ є трансвагінальне УЗД, чутливість якого становить від 19% до 96%, а специфічність – від 53 до 100%; кольоровий доплер, 3D УЗД та соногістерографія із сольовим контрастом підвищують точність 2D УЗД [52, 183, 236]. При доплерівському УЗД поліп ендометрія характеризується наявністю однієї артерії на ніжці [262].

З огляду на ці обмеження та ризик злоякісності, в окремих випадках може бути показано проведення МРТ як діагностичного інструмента другої лінії [202]. На МРТ поліпи ендометрія зазвичай мають проміжну інтенсивність сигналу (ІС), порівняно з ендометрієм на Т2-зважених зображеннях (Т2ЗЗ), демонструють низьку ІС на дифузійно-зважених

зображеннях (ДЗЗ) та помірне контрастне підсилення. Специфічними результатами МРТ є наявність центрального фіброзного ядра (низька ІС на Т2ЗЗ), внутрішньопухлинних кіст (висока ІС на Т2ЗЗ) та відсутність інвазії ендометрія [155]. Згідно з клінічними настановами, пацієнткам з АМК та підозрою на поліп або поліпозну трансформацію ендометрія слід провести діагностичну гістероскопію з поліпектомією [6, 33, 45, 50]. Безсимптомні поліпи ендометрія в жінок репродуктивного віку слід видаляти в разі великого діаметра (>2 см) [268].

Аденоміоз, навіть якщо він найчастіше перебігає безсимптомно, визнаний однією зі структурних причин АМК. Аденоміоз – це доброякісне гінекологічне захворювання, що визначається як наявність ектопічних ендометріальних залоз і строми в міометрії, зазвичай оточених гіпертрофічним і гіперпластичним міометрієм, що часто призводить до збільшення матки [173].

Поширеність аденоміозу коливається від 20 до 80 % залежно від віку та супутніх захворювань [263]. Точна етіологія аденоміозу залишається незрозумілою, але потенційні фактори ризику включають гіперестрогенію, ендометріоз, вагітність та попередні операції на матці [13, 208].

Золотим стандартом діагностики є гістологічне дослідження зразка матки після гістеректомії, але досягнення в галузі методів візуалізації дозволили отримати точні результати у випадках, коли пацієнти бажають консервативного лікування [5, 30, 74].

УЗД та МРТ мають вирішальне значення для точної діагностики, з чутливістю 72–78 % та 77 % відповідно, та специфічністю 81–82 % та 89 % відповідно [30, 128]. Наразі переважає думка, що МРТ може бути найточнішим діагностичним інструментом для виявлення фенотипу ендометріозу [173], особливо тоді, коли є зв'язок з іншими патологіями матки, такими як лейоміоми [74, 275].

Для МРТ Bazot et al. (2018) запропонували класифікацію для розрізнення внутрішнього аденоміозу (підтипи: фокальний, дифузний,

поверхневий), зовнішнього аденоміозу (підтипи: задній зовнішній, передній зовнішній) та аденоміоми (підтипи: внутрішньостінкова кістозна, внутрішньостінкова тверда, підсерозна; підслизова) [74].

Характерними ознаками внутрішнього аденоміозу на МРТ є міліметрові яскраві вогнища в міометрії на Т2ЗЗ, які можуть бути гіперінтенсивними або ізоінтенсивними на Т1ЗЗ залежно від наявності циклічної кровотечі, де нечітко виражена межа ендометрія. Непрямими ознаками внутрішнього аденоміозу є дифузне або локалізоване стовщення перехідної зони з урахуванням порогової товщини 13 мм або співвідношення товщини перехідної зони до товщини міометрія >40% [74]. Зовнішній аденоміоз часто асоціюється з глибоким інфільтративним ендометріозом таза [13, 219]. Аденоміоми виглядають як маса в міометрії, що не впливає на серозу, вони зазвичай гіпоінтенсивні на Т2ЗЗ, з можливістю гіперінтенсивних кістозних вогнищ на Т2ЗЗ та/або гіперінтенсивних геморагічних вогнищ на Т2ЗЗ та Т1ЗЗ. Стратегії лікування аденоміозу варіюються залежно від тяжкості симптомів та репродуктивних цілей пацієнтки. Консервативні підходи можуть включати анальгетики, гормональну терапію або внутрішньоматкові пристрої, що вивільняють прогестини. У випадках, коли медикаментозне лікування виявляється недостатнім, або для тих, хто вже пройшов репродуктивний вік, можуть бути розглянуті більш агресивні втручання, такі як емболізація маткових артерій (ЕМА) або хірургічні варіанти, зокрема гістеректомія [93].

Лейоміоми матки є поширеною причиною АМК серед жінок репродуктивного віку, з оціночною частотою 20–40 % серед афроамериканських жінок віком понад 30 років [65]. Будучи естрогензалежними, лейоміоми нечасто зустрічаються до настання менархе та часто збільшуються під час вагітності або в результаті прийому оральних контрацептивів [272].

Система класифікації FIGO розрізняє лейоміоми залежно від їхнього розташування в стінці матки на (а) субмукозні (підтипи: педункульовані

інтракавітальні, субмукозні), (b) інші підтипи: інтрамуральні, підсерозні, педункульовані підсерозні, неміометріальні), та (c) гібридні, з підслизовими та підсерозними компонентами [70].

Першочерговою діагностичною технікою є трансвагінальне УЗД, що дозволяє візуалізувати розмір, кількість і розташування лейоміом, із чутливістю та специфічністю від 65% до 99%, і варіюється залежно від досвіду оператора [214]. Класично, на УЗД типові лейоміоми виглядають як тверді, чітко окреслені, однорідні гіпоехогенні утворення, що можуть мати задню акустичну тінь [56]. Однак через часті відмінності в складі позаклітинного матриксу та фібробластів або через наявність кальцифікації та некрозу, лейоміоми можуть мати різну ехогенність [71].

МРТ забезпечує більшу деталізацію, що допомагає в оцінці характеристик лейоміом, їх розташування та впливу на сусідні структури, це є особливо цінним при плануванні лікування. На МРТ типові лейоміоми матки виглядають як чітко окреслені ураження з низьким сигналом на Т2ЗЗ та Т1ЗЗ, а також на дифузійно-зважених зображеннях (ДЗЗ) і картах видимого коефіцієнта дифузії з так званим «ефектом затемнення» через фіброзний компонент. На зображеннях після контрастування вони демонструють різні патерни контрастування [78, 145, 158].

Гіперплазія ендометрія вважається однією з провідних причин АМК в перименопаузальному віці та під час менопаузи [8, 13, 34, 38, 61].

Недостатня інформативність методів візуальної діагностики та відсутність чітких даних про клінічні індикатори АМК, характерні для тієї чи іншої патології, призводять до використання інвазивних методик обстеження для верифікації діагнозу [13]. Гістологічна оцінка стану ендометрія, безумовно, є найбільш точним методом діагностики, що дозволяє встановити причину АМК і здійснити диференційований підхід до вибору тактики лікування, проте труднощі діагностики причин АМК на догоспітальному етапі часто призводять до необґрунтованої кількості оперативних втручань, травмуючих жінок [1, 164, 268].

Вибір методу лікування залежить від етіології, клінічних проявів, фертильних планів та канцерогенної небезпеки у жінок з АМК [253, 256, 265]. Консервативне лікування передбачає застосування гормональних, негормональних засобів, їх комбінацій [276]. До гормональних засобів відносяться ЛНГ-ВМС, КОК, прогестини, агоністи та антагоністи ГнРГ [22, 45, 180].

Використання препаратів, що регулюють активність статевих стероїдів в ендометрії, особливо це важливо при аденоміозі, лейоміомі матки, допомагає в лікуванні АМК. До них відносяться застосування стероїд-місних препаратів або препаратів, що впливають на продукцію або активність гонадних стероїдів, таких як ГнРг та модулятори прогестеронових рецепторів [253].

ЛНГ-ВМС вважається першою лінією лікування АМК при рясних менорагіях, дисменореях. Механізм дії полягає в пригніченні активності клітин ендометрія шляхом постійного локального вивільнення низьких доз левоноргестрелу, ЛНГ-ВМС вважається більш ефективною та безпечною в порівнянні з прогестинами, зменшуючи крововтрату на 96% [42].

КОК (естрогени та прогестини в різних дозах) використовуються при АМК у вигляді таблеток, вагінального кільця, пластиря для зменшення менструальної крововтрати при регулярному застосуванні за рахунок інгібування секреції ФСГ та стоншенні ендометрія. Якщо естрогени протипоказані, використовують прогестини перорально протягом 21 дня для лікування АМК [180].

Модулятори ГнРГ відіграють ключову роль у регуляції секреції гонадотропінів у гіпофізі та естрогенів і прогестерону в яєчниках. За допомогою припинення синтезу ГнРГ можна призупиняти продукцію яєчникових гормонів, що створить стан, схожий на менопаузу, який можна використовувати для лікування деяких видів АМК. Агоністи ГнРГ (декапептиди) зв'язуються з рецепторами ГнРГ, вводяться підшкірно або внутрішньом'язово, що призводить до пригнічення ФСГ та ЛГ через місяць,

але в цей час може бути кровотеча, яка посилить анемію, також можуть зазначатися гіпоестрогенні ефекти із втратою мінеральної щільності кісткової тканини. З метою лікування гіперплазії ендометрія В.О.Потапов (2023) рекомендує призначати агоністи ГнРГ (гозерелин, золадекс), особливо в жінок з рецидивами АМК або неефективним лікуванням гестагенами [38]. Антагоністи ГнРГ зв'язуються з рецепторами ГнРГ, викликаючи припинення продукції гонадотропінів, призводячи до менопаузального стану, призначаються в таблетках. Селективні модулятори прогестеронових рецепторів – це синтетичні стероїди, що діють шляхом з'єднання з рецепторами прогестерону, призначені для купірування симптомів фіброїдних пухлин за рахунок стимуляції апоптозу та антипроліферативних властивостей.

До негормональних засобів належить транексамова кислота – антифібринолітичний засіб, що діє шляхом блокування плазміногену в тканинах ендометрія, пригнічує фібриноліз, зменшуючи менструальну крововтрату. Використання етамзилату недостатньо ефективне в зупинці кровотечі (до 13%) [42].

У лікуванні АМК також застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема напроксен, ібупрофен, диклофенак, мефенамінову кислоту. Механізм дії НПЗП при АМК полягає в інгібуванні фермента циклооксигенази, що призводить до зниження синтезу простагландинів на рівні ендометрія, це сприяє зменшенню обсягу крововтрати на 25-50% [42] та симптомів дисменореї [173]. Ефективність НПЗП нижча за транексамову кислоту, даназол, ЛНГ-ВМК, крім того, НПЗП протипоказаний жінкам з АМК унаслідок порушення функції тромбоцитів [42].

Медикаментозна терапія АМК показана для зменшення симптоматики захворювання, корекції анемії як короткострокове або довгострокове лікування або підготовка до оперативного втручання. Хоча сучасна тенденція при доброякісних процесах спрямована на пріоритетність медикаментозного

лікування над хірургічним [43, 260, 285].

Вибір медичного або хірургічного лікування АМК значною мірою залежить від конкретного підходу, який базується на передбачуваній етіології, перевагах пацієнтки, судженнях лікаря та його упередженнях. Існує декілька ефективних медичних варіантів лікування, які часто рекомендуються як першочергові методи лікування замість хірургічного втручання [80].

У дослідженні Spencer JC (2017), компромісів між чотирма варіантами лікування з використанням гіпотетичної когорти жінок у пременопаузі із сильними менструальними кровотечами та без ознак злоякісності, варіант ЛНГ-ВМС продемонстрував кращі результати щодо якості життя та вартості, ніж гістеректомія або резекція, або абляція, або деструкція ендометрія [80].

Пропонується використання плазми, збагаченої еритроцитами (PRP-метод) з метою лікування АМК [256].

За даними О.С.Алєксєєвої (2023), у жінок з АМК та автоімунним тиреоїдитом для попередження рецидивів рекомендовано застосування КОК у комплексі з рослинним препаратом Fructis Agni casti по 1 т 1 раз на день кожного препарату з комплексу [2]. L.A.Vygivska (2024) також використовувала рослинний препарат (екстракт прутняка звичайного) та індол-3-карбінол для лікування ювенільних АМК [272].

Рекомендоване психологічне тестування пацієнток з гіперпластичними захворюваннями ендометрія та призначення відповідної терапії [53] (Щербина, Полякова,2023). При лікуванні АМК необхідно враховувати психоемоційний стан жінки, для корекції якого рекомендуються комплексні (біорегуляційні препарати) Клімакт-Хеель, Оваріум композитум, Мулімен [32].

Серед варіантів лікування АМК хірургічні методи, включаючи гістеректомію, слід застосовувати лише в жінок з анатомічними причинами кровотечі або в жінок, у яких кровотеча не зменшується після медикаментозного лікування [168, 249].

Поліпи ендометрія на тлі АМК більше 1,5см видаляються при

гістероскопії з подальшим гістологічним дослідженням, видалення поліпа за допомогою сліпого вишкрібання порожнини матки вважається застарілим [42]. Використання абляції ендометрія при аденоміозі в 20% неефективно, застосування емболізації маткових артерій, ультразвукова хірургія мають свої позитивні та негативні якості, тому гістеректомія залишається остаточним способом лікування [178, 198].

Отже, у сучасній літературі відсутній аналіз відмінностей у клінічному прийнятті рішень та варіантах лікування в умовах невизначеної етіології доброякісного АМК до встановлення діагнозу. Лікування залежить від етіології, клінічного стану, результатів обстеження, репродуктивних планів, наявності екстрагенітальної патології з індивідуальним підходом до кожної пацієнтки [39, 42, 284].

1.2. Аномальні маткові кровотечі та екстрагенітальна патологія. Роль метаболічного синдрому в розвитку порушень менструальної функції

Відомо, що в етіопатогенезі АМК, не пов'язаних з гестаційним процесом, важливу роль відіграє екстрагенітальна патологія, оскільки ендометрій як гормонально-залежний орган-мішень тонко реагує на будь-які зміни гормонального статусу на рівні цілісного організму, що своєю чергою обумовлено участю різних органів та систем у метаболізмі статевих гормонів [272]. Серед екстрагенітальної патології зазвичай до порушень менструального циклу призводять серцево-судинні захворювання, ожиріння, гіперпролактинемія, захворювання щитоподібної залози та інші [1, 255, 264].

Існує велика кількість досліджень щодо патофізіологічної складової як структурних, так і неструктурних причин виникнення АМК у жінок з серцево-судинними захворюваннями [140, 228, 248]. Проте мало уваги приділяється профілактиці АМК у пацієнток з екстрагенітальною патологією. Огляд сучасної літератури вказує на те, що існують чітко встановлені фактори

ризику винікнення АМК при наявності лейоміоми, пов'язані з артеріальною гіпертензією, ожирінням [99, 151, 259].

Усвідомлюючи ці зв'язки, можна провести паралель між патофізіологією патології матки та тим, що відомо про розвиток серцево-судинних захворювань. Повертаючись до одного з перших спостережень, у якому порівнювали розвиток лейоміоми з атеросклеротичним захворюванням, дослідження продовжують встановлювати взаємозв'язок між цими висновками. Було висунуто гіпотезу, що моноклональне походження лейоміоми подібне до атеросклеротичних бляшок, як це спостерігається при подразненні ендотелію внаслідок гіпертонії та високого ризику розвитку міоми матки. Існує низка наукових праць, присвячених вивченню впливу фаз менструального циклу на показники функціонування серцево-судинної системи жінок. Отже, будь-які дисгормональні стани організму жінки позначатимуться як на репродуктивній, так і на інших гормонально залежних системах, зокрема на серцево-судинній системі [105].

Ожиріння характеризується хронічним станом запалення та секрецією адипокінів; підвищення рівня адипокінів спостерігається при розвитку лейоміоми [179, 191]. Дисрегуляція ангіогенних факторів росту, таких як EGF, TGF-β та VEGF, пов'язана з розвитком міоми матки [140, 248]. Зрештою, у лейоміомі було виявлено підвищений рівень запальних цитокінів, включаючи інтерлейкін (IL-1, IL-6) і фактор некрозу пухлин α (TNF-α), а також збільшену кількість репаративних макрофагів. Protic et al. (2016) відзначили, що в лейоміомах матки було виявлено значно більшу кількість макрофагів у сусідньому міометрії, порівняно з міометрієм, віддаленим від пухлини. У клітинному підтипі лейоміом спостерігалося збільшення як макрофагів, так і тучних клітин [207].

При дослідженні патофізіології АМК їх також можна пов'язати з ефектами інсулінорезистентності, розвитку запалення ендотелію гладких м'язів або обома цими факторами. Анатомічно та гістологічно матка є матрицею артеріальної гладкої мускулатури. Ендометрій – це циклічно

регенеруюче та дегенеруюче ложе залозистих клітин, васкуляризоване базальними та спіральними артеріями, причому останні простягаються у функціональний шар ендометрія. З припиненням дії прогестерону та його протизапального ефекту відбувається збільшення місцевих цитокінів, інфільтрація лейкоцитів в ендометрій та звуження спіральних артерій, що призводить до менструації [57]. Ці судинні шари схильні до ендотеліальної дисфункції, пов'язаної з інсулінорезистентністю та метаболічною дисфункцією, як це спостерігається в інших ділянках тіла. У 2022 році A.C.Salcedo та співавтори продемонстрували підвищену поширеність інсулінорезистентності серед жінок на АМК. Дослідження також продемонструвало, що індекс маси тіла (ІМТ) та підвищений коефіцієнт талія/стегна є незалежними предикторами інсулінорезистентності серед жінок з АМК [223].

Основна концепція нерегулярних менструацій у жінок репродуктивного віку базується на порушенні регуляції рівня інсуліну, що спостерігається при СПКЯ [159, 220]. Гіперінсулінемічний стан призводить до стимуляції лютеїнових клітин яєчника та надмірного вироблення андрогенів у поєднанні зі зменшенням вироблення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, печінкою, це в результаті призводить до надмірної концентрації андрогенів у крові [126, 156]. Таке підвищення рівня інсуліну також може стимулювати жирову тканину до підвищення рівня андрогенів [57]. Наслідком гіперандрогенії є інгібування пульсаційного індексу ГнРГ на рівні гіпоталамуса, що пригнічує нормальну овуляторну сигналізацію гонадотропіну на рівні передньої частки гіпофіза. Оскільки овуляційний цикл переривається, надлишкові рівні естрогену та відсутність овуляційного прогестерону призводять до гіперпроліферації функціонального шару ендометрія [126, 159]. Зрештою, гіперпроліферація функціонального ендометрія перевершить його судинне забезпечення та призведе до позапланової менструальної кровотечі, що спричинить АМК [101].

На думку Salcedo AC (2023), є пояснення спільної патофізіології

серцево-судинних та метаболічних захворювань із загальними причинами АМК. З огляду на це, автори пропонували стратегії змін способу життя для зменшення серцево-судинного ризику, тим самим застосовуватися для профілактики та лікування АМК [223, 224]. Автори спочатку порівнювали шляхи, за якими структурні та овуляторні причини АМК мають спільну патофізіологію із серцево-судинними розладами. По-друге, дослідники визначили основні механізми, за якими терапевтичне обмеження вуглеводів лікує метаболічні захворювання, а в подальшому є профілактичним заходом і терапевтичним методом у лікуванні цих поширених гінекологічних розладів. Відомо, що запалення ендотелію гладких м'язів призводить до серцево-судинних захворювань та пошкодження кінцевих органів, прикладами яких є інфаркт міокарда, хронічна хвороба нирок, неалкогольна жирова хвороба печінки та діабетична ретинопатія [241].

Першочерговою терапією для зниження ризику серцево-судинних захворювань є фізичні вправи та схуднення, проте конкретна схема лікування не підтримується [65].

Існують також документально підтверджені докази схожого патологічного розвитку лейоміоми з атеросклеротичним захворюванням [228]. Аналогічно, метаболічні фактори ризику, такі як інсулінорезистентність та ожиріння, а також запальні фактори пов'язані з розвитком поліпів ендометрія [184]. Також визначений зв’язок між системним запаленням за рівнем С-РБ та порушеннями менструального циклу. Багатофакторний аналіз включав 1409 циклів у 414 жінок, при С-пептид більше 10нг/мл в 3 рази вище вірогідність менструального циклу більше 35 днів [123].

Стратегії лікування лейоміом матки та поліпів ендометрія в першу чергу передбачають хірургічне втручання. При вивченні патофізіології розвитку цих порушень їх можна пояснити впливом інсулінорезистентності, розвитком запалення гладком'язового ендотелію або обома цими факторами [87, 151]. З огляду на це, клініцисти можуть встановити зв'язки між

подібними патологічними процесами при серцево-судинних захворюваннях та основними причинами АМК, зокрема лейоміомами, поліпами та гіперплазією ендометрія, порушеннями овуляції.

Дедалі поширенішим захворюванням, яке порушує нормальну гормональну рівновагу в ендометрії, є ожиріння, найбільший несприятливий вплив має вісцеральне відкладення жиру. Згідно з літературними даними, у багатьох жінок репродуктивного віку, які страждають на ожиріння, менструальний цикл нерегулярний [129, 165]. Надлишок жирової тканини призводить до накопичення стероїдів [217, 225]. Перетворення андростендіону, що секретується надниркovими залозами, на естрон ароматазою в жировій тканині забезпечує важливе джерело додаткового естрогену для ендометрія. Це призводить до надмірного росту ендометрія, зумовленого естрогенами, і часто спричиняє АМК, пов'язані з відторгненням гіперплазованого функціонального шару.

Крім того, при ожирінні формується інсулінорезистентність, що супроводжується гіперінсулінемією: інтенсивний ліполіз у вісцеральних адипоцитах призводить до виділення великої кількості вільних жирних кислот, переважно в портальну циркуляцію та печінку, де вільні жирні кислоти перешкоджають зв'язуванню інсуліну печінкою та розвиток системної гіперінсулінемії, вільні жирні кислоти також пригнічують гальмівну дію інсуліну на глюконеогенез, сприяючи збільшенню продукції глюкози печінкою – гіперглікемію; проявляються системні порушення вуглеводного, ліпідного обміну [142]. Це, у свою чергу, впливає на гінекологічні органи – мішені.

Існують докази безпосереднього впливу на слизову оболонку тіла матки інсуліну та ІПФР-1 (інсуліноподібного фактора росту 1) як у здорових, так і у хворих з обмінно-ендокринними порушеннями. Рецептори інсуліну та ІПФР-1 виявлені в ендометрії, тому ІПФР-1 може безпосередньо стимулювати проліферацію та диференціювання клітин ендометрія, бути медіатором росту, що викликаний естрогенами. Інсулін через подібність рецепторів може мати

такий самий проліферативний ефект на ендометрій [84].

Крім того, гіперлептинемія, що супроводжує ожиріння, може бути обумовлена гіперінсулінемією або інсулінорезистентністю [91]. Значну роль відіграє метаболічна імуносупресія, що формується при інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, порушується процес апоптозу, що виправдовує онконастороженість при відповідній супутній гінекологічній патології [230]. Такі жінки, наприклад, перебувають у групі ризику раку ендометрія. Отже, існує взаємозв'язок між наявністю ожиріння, що характеризується обмінно-ендокринними порушеннями, та дисгормонально зумовленою гінекологічною патологією [190].

Існує очевидний зв'язок між ожирінням і розвитком поліпів ендометрія, гіперплазією ендометрія та овуляторною дисфункцією, що призводить до АМК [212, 261], зокрема обумовлені автоімунним тіреоїдитом [1].

У зв'язку з поширенням COVID-19 світ зазнав значних змін і зростання психологічних аспектів [67, 205, 206]. Пандемія пов'язана зі збільшенням випадків ожиріння, що можна пояснити значним навантаженням та стресом, які в кінцевому підсумку можуть спричинити гормональний дисбаланс та порушення менструального циклу [157, 199]. Протягом усього періоду карантину жінки були перевтомлені, виконуючи різні домашні справи, а також зазнаючи робочого та родинного тиску, що призвело до гормональних змін і, як наслідок – до ожиріння. Підвищене вироблення лептину жировою тканиною вказує на те, що ожиріння зменшує вироблення ЛГ, негативно впливаючи на секрецію кіспептину, що призводить до зміни вивільнення ГнРГ і зменшення адипонектину, це спричиняє зниження використання інсуліну [18, 112, 123, 195].

Метаболічний синдром (синдром Рейвена або синдром Х, смертельний квартет) – патогенетично взаємозв’язані метаболічні порушення в одного пацієнта, до яких відносяться ожиріння, гіпертонія, порушення обміну жирів (гіпертригліцеридемія, зниження рівня ЛПВЩ), інсулінорезистентність або

порушення толерантності до глюкози, що є основною причиною цукрового діабету 2 [20, 215].

За даними В.І.Ткаченка (2016), в Україні критерії діагностики та клініко-патогенетична характеристика МС у практиці сімейного лікаря здійснюється відповідно до міжнародних рекомендацій та національних уніфікованих клінічних протоколів.

Поширеність МС у США серед жінок сягає 23,4%, в Україні – 20-35%, 40% - в осіб старше 60 років [19]. Якщо частота МС у жінок в популяції – 18,5%, то в пременопаузі – 9,4%, в постменопаузі – 22,2%, що свідчить про підвищення частоти МС у жінок з віком. За даними Hallajdeh J. (2018) МС найчастіше зустрічався в пре — та постменопаузальних періодах життя жінки. Shaikh K. (2020) вказує на можливі зміни гематологічних параметрів МС у жінок пре- та постменопаузального віку [231].

Згідно літературних даних МС виникає внаслідок надмірного харчування борошном, цукром та іншими рафінованими промисловими продуктами, що могли б сприяти поширенню прозапального мікробіому в кишечнику [124]. В основному це стосується людей, які живуть в індустріально розвинених країнах та ведуть малорухливий спосіб життя, зокрема, США [125].

МС розвивається через надмірне харчування та недостатню фізичну активність, що призводить до інсулінорезистентності [91, 191]. Інсулін контролює рівень цукру в крові, забезпечує транспорт глюкози до м'язів і жирової тканини за допомогою GLUT-4. Надлишок глюкози в крові тимчасово компенсується гіперінсулінемією для підтримання еуглікемії, однак із часом високий рівень інсуліну призводить до втрати активності гормону та розвивається резистентність тканин до інсуліну, що призводить до цукрового діабету 2 типу [15, 16, 17, 260].

Вісцеральна жирова тканина, що багата адипоцитами, має великий вплив на розвиток МС [234]. Адипоцити – гормонально активні речовини, що підлягають посиленому ліполізу, який більше не реагує на гальмівну дію

інсуліну [211]. Речовини, що секретуються, включають медіатори запалення TNF-a та IL-6, які також сприяють розвитку резистентності до інсуліну. Концентрація адипонектину (гормон, що виробляється адипоцитами) падає до 7-10 мкг/л, оскільки є чутливим до інсуліну та антиатерогенним і протизапальним. Підвищене вивільнення неестерифікованих жирних кислот (вільних жирних кислот) адипоцитами, гальмує дію інсуліну на печінку та м'язи [241]. Це сприяє глікогенолізу та глюконеогенезу в печінці, спостерігається підвищене вивільнення глюкози з печінці та зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічними розладами [21]. Зміни в васкулярізації печінки у жінок з МС може впливати на розлади менструального циклу [242].

У той же час у хворих на МС часто можна спостерігати атерогенну дисліпідемію (низький ЛПВЩ і високі тригліцериди та ЛПНЩ). Завдяки впливу вільних жирних кислот у печінці збільшується продукція ЛПНЩ. Ці ліпопротеїди характеризуються високою концентрацією ТГ, які таким чином досягають периферії. Частинки ЛПНЩ метаболізуються в межах ліпідного обміну з виведенням жирних кислот ліпопротеїновою ліпазою до ліпопротеїнів проміжної щільності (IDL) та ЛПНЩ. Ці ліпопротеїни взаємодіють із частинками ЛПВЩ та обмінюються тригліцеридами в замін на складні ефіри холестерину через білок Cholesterol-Ester-Transferprotein (CETP). Це знижує вміст холестеролу в молекулах ЛПВЩ, відповідно їх концентрація знижується. Склад частинок ЛПНЩ також змінюється через зниження вмісту холестерину в межах ліпопротеїдів. Отримані в результаті невеликі щільні молекули ЛПНЩ є більш атерогенними, ніж частини ЛПНЩ звичайного розміру [282].

Визначений зв'язок між МС та наступними гінекологічними захворюваннями, які обумовлюють порушення менструального циклу та АМК [102, 124, 139, 218, 222]. Найчастіше це СПКЯ [55, 73], який асоціюються з МС, цукровим діабетом 2 типу, депресією. Метаболічні фактори при СПКЯ – це інсуліноорезистентність, запалення, оксидативний

стрес, кардіоваскулярні захворювання, гінекологічний канцер, АМК [156]. У хворих на СПКЯ підвищена вага зустрічається в 54,9% пацієнтів, МС – у 25,7%. Інші автори вказують на високу частоту МС (46,4%), ожиріння (82,4%), дисліпідемію (56,2%) у хворих на СПКЯ [146, 238]. Виявлений зв'язок між рівнем лептину та адипонектину та оваріальним резервом у жінок репродуктивного віку [185]. Вказується на вплив паритету та годування грудьми на розвиток МС у жінок перименопаузального віку [244, 245].

У пацієнток на МС зустрічаються передчасна недостатність яєчників, аденоміоз [69, 85, 286], преканцероматозні захворювання (гіперплазія ендометрія, поліпи ендометрія) [136, 201, 283]. Особливо часто МС зустрічався при СПКЯ та безплідді [55, 61, 165, 166, 264], лейоміомі матки [233]. На ендометріальні карциноми в пременопаузі в жінок на МС вказували ряд дослідників [75, 83, 98, 141, 148, 197, 276, 282]. Частота МС вище в жінок, які мали в анамнезі передчасні пологи, центральне ожиріння (51,5%), артеріальну гіпертензію (36,3%), зсуви рівня мікроелементів [90, 169]. За даними Ates S (2022), хворі на аденоміоз частіше мають гіпертензію, центральне ожиріння, зниження ЛПВЩ (HDL-C). Пропонується використовувати вісцеральний жировий індекс (VAI) у жінок з СПКЯ, у той же час не знайдено кореляції між аденоміозом та VAI у жінок, хворих на МС [69].

Визначені порушення функції яєчників та дефіцит вітаміну D у жінок раннього та активного репродуктивного віку з метаболічним синдромом [47, 48].

Відомо, що репродуктивна система жінки, а особливо менструальний цикл, дуже чутливий до дії стресу, що спостерігається під час воєнного стану (аменорея воєнного часу або АМК). У відповідь на стрес у жінки спостерігається реакція з боку симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, зміни в роботі яєчників – коливання рівня естрогенів та прогестерону. У результаті стресу пригнічується секреція ГнРГ гіпоталамусом, у результаті спостерігається зниження ФСГ, ЛГ гіпофізом,

порушується дозрівання фолікулів в яєчниках; надлишок кортизолу гальмує синтез естрадіолу та прогестерону, погіршує утилізацію глюкози. Норадренергічні нейрони мозку стимулюють кортикотропін рилізинг гормон гіпоталамусом, що приводить до секреції АКТГ гіпофізом та синтезу глюкокортикостероїдів корою наднирників [46, 162, 250]. До основних ознак хронічного стресу відносяться постійна втома, виснаження, тривожність, панічні атаки, відчуття пригніченості, виникнення залежностей (куріння, алкоголь), розлади сну, головний біль, м'язовий біль, порушення координації, загострення хронічних захворювань [32, 196]. Balarishnan G. (2022) указує на зв'язок між стресом, менструальними порушеннями, кардіометаболічним ризиком у жінок з МС, також виявлений зв'язок між МС та ПТСР через воєнні дії в 48,3% жінок. За даними I. Lakhno, (2024) виявлена дисліпідемія у внутрішньо переміщених жінок середнього віку в Харкові під час військової агресії [150].

Таким чином, простежується тісний взаємозв'язок та взаємозалежність у роботі репродуктивної системи та інших органів і систем, зокрема серцево-судинної системи, стану ендокринної функції та обміну речовин [15, 16, 17, 79, 149]. Цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та різноманітні гормонально залежні порушення функцій жіночих статевих органів, що виникають унаслідок функціональних та анатомічних змін у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, призводять до проліферативних процесів в ендометрії, і в подальшому до виникнення в ньому патологічних станів, які є підґрунтям розвитку АМК [26, 47, 254].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблем АМК, питання особливостей перебігу, клінічних проявів, гормонального гомеостазу, оптимізації методів діагностики та лікування АМК у жінок, хворих на метаболічний синдром, особливо в умовах воєнного стану, потребує більш глибокого вивчення та розроблення методів профілактики й реабілітаційних заходів у таких хворих.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Лазуренко В.В., Гаркавенко К.В., Аномальні маткові кровотечі у жінок екстрагенітальною патологією. Вісник морської медицини. 2024;3:191-201. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889404
2. Гаркавенко КВ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з метаболічним синдромом. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник тез. Харків, 2023 Лют 13–15. Харків: ХНМУ, 2023; с.19-21.

Розділ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення встановленої мети та виконання завдань дисертаційне дослідження було проведено трьома послідовними етапами.

На першому етапі виконаний ретроспективний аналіз медичної документації 725 хворих на АМК, які знаходилися на лікуванні у відділенні оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями КНП ХОР "Обласна клінічна лікарня" з 2020 по 2024 рік, з метою визначення характеру, типу та вираженості порушень менструальної функції, наявності екстрагенітальної патології, методів лікування в порівнянні до початку військової агресії (2020-2021рр.) та під час воєнного стану (2022-2024 рр.) на прифронтовій території в Харківській області з урахуванням наявності метаболічного синдрому у 125 хворих на АМК (результати представлені в розділі 3).

На другому етапі виконано проспективне клініко-лабораторне обстеження 120 жінок, з яких 60 жінок з АМК, хворих на МС (основна група), 30 жінок з АМК без ознак МС (група порівняння) і 30 практично здорових жінок (контрольна група), що представлено в клінічній характеристиці. Обстеження та лікування було проведено відповідно до Наказів МОЗ України, клінічних протоколів, рекомендацій вітчизняних та іноземних Асоціацій акушерів-гінекологів, міжнародної федерації акушерів-гінекологів, локальних протоколів КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

Третій етап дослідження полягав у проведенні порівняльної характеристики результатів комплексного методу лікування, профілактики рецидивів та реабілітаційних заходів з урахуванням наявності МС та індивідуальних особливостей пацієнток з АМК на підставі морфологічного та імуногістохімічного дослідження під час гістероскопії матеріалу, статистичній обробці результатів, аналізу отриманих даних, обґрунтуванні висновків, розробці алгоритму ведення хворих на АМК та МС, утіленні практичних рекомендацій.

2.1. Клінічна характеристика обстежених жінок

Проведений аналіз 120 обстежених жінок за віковими параметрами представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика обстежених жінок за віком

Показник	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
20-29 років	Основна група (n=60)	2 (3,3%)	0,1-7,9	χ^2_{1-2}=3,21 χ^2_{1-3}=12,38 χ^2_{2-3}=34,16	p_{1-2}=0,07 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
	Група порівняння (n=30)	4 (13,3%)	1,2-25,5		
	Контроль (n=30)	17 (56,7%)	38,9-74,4		
30-39 років	Основна група (n=60)	18 (30%)	18,4-41,6	χ^2_{1-2}=1,02 χ^2_{1-3}=4,04 χ^2_{2-3}=8,54	p_{1-2}=0,31 p_{1-3}=**0,05** p_{2-3}=0,004
	Група порівняння (n=30)	7 (23,3%)	5,7-34,3		
	Контроль (n=30)	1 (3,3%)	0,2-9,8		
40-49 років	Основна група (n=60)	40 (66,7%)	40,7-87,3	χ^2_{1-2}=0,0 χ^2_{1-3}=4,29 χ^2_{2-3}=5,83	p_{1-2}=0,42 p_{1-3}=**0,04** p_{2-3}=**0,02**
	Група порівняння (n=30)	19 (63,3%)	39,8-83,5		
	Контроль (n=30)	12 (40%)	32,5-47,5		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

При аналізі обстежених жінок за віком найчастіше АМК зустрічалося в хворих у пізньому репродуктивному періоді (40-49 років) як в основній групі – у 40 (66,7%) пацієнток (ДІ [40,7-87,3], p=0,04), так і в жінок з групи порівняння – у 19 (63,3%) (ДІ [39,8;83,5], p=0,02). Середній вік у пацієнток основної групи дорівнював 42,6±5,4 роки, групи порівняння – 40,4±4,8 роки, у контрольній групі – 38,2±6,7 років.

Характеристика обстежених жінок за місцем проживання та за соціальним статусом представлені в таблиці 2.2. Серед жінок основної групи переважали мешканки міста – 41 (68,3%). Працюючих жінок основної групи було 32 (53,3%), у групі порівняння у відсотковому відношенні майже стільки ж – 15 (50%), що в порівнянні з контролем – 23 (76,7%) указувало про достовірний вплив АМК на погіршення працездатності жінок (p=0,03).

Серед жінок основної групи переважали мешканки міста – 41 (68,3%).

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених жінок за місцем проживання

Показник	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Місто	Основна група (n=60)	41 (68,3%)	56,6-80,1	χ^2_{1-2}=0,68	p_{1-2}=0,41
	Група порівняння (n=30)	23 (76,7%)	61,5-91,8	χ^2_{1-3}=1,0	p_{1-3}=0,32
	Контроль (n=30)	26 (86,7%)	74,5-98,8	χ^2_{2-3}=3,53	p_{2-3}=0,06
Село	Основна група (n=60)	19 (31,7%)	19,9-43,4	χ^2_{1-2}=0,68	p_{1-2}=0,41
	Група порівняння (n=30)	7 (23,3%)	8,2-38,5	χ^2_{1-3}=1,0	p_{1-3}=0,32
	Контроль (n=30)	4 (13,3%)	1,2-25,5	χ^2_{2-3}=3,53	p_{2-3}=0,06
Працює	Основна група (n=60)	32 (53,3%)	40,7-65,9	χ^2_{1-2}=0,09	p_{1-2}=0,77
	Група порівняння (n=30)	15 (50%)	32,1-67,9	χ^2_{1-3}=4,59	**p_{1-3}=0,03**
	Контроль (n=30)	23 (76,7%)	61,5-91,8	χ^2_{2-3}=4,58	**p_{2-3}=0,03**
Не працює	Основна група (n=60)	28 (46,7%)	34,04-59,3	χ^2_{1-2}=0,09	p_{1-2}=0,77
	Група порівняння (n=30)	15 (50%)	32,1-67,9	χ^2_{1-3}=4,59	p_{1-3}=**0,03**
	Контроль (n=30)	7 (23,3%)	8,2-38,5	χ^2_{2-3}=4,59	p_{2-3}=**0,03**

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при $p<0,05$, які вважали достовірними.

Працюючих жінок основної групи було 32 (53,3%), у групі порівняння у відсотковому відношенні майже стільки ж – 15 (50%), що в порівнянні з контролем – 23 (76,7%) указувало про достовірний вплив АМК на погіршення працездатності жінок (p=0,03).

Характеристика менархе в обстежених жінок представлена в таблиці 2.3.

Як видно з таблиці 2.3, менархе в 11-12 років розпочалося в 16 (53,3%) жінок контрольної групи, у той час як лише в 30% жінок основної групи та 36,5% групи порівняння. Аналізуючи менструальну функцію, було виявлено, що в обох групах хворих на АМК менархе розпочиналося переважно в 13 років: у хворих основної групи – у 24 (40%), у жінок групи порівняння – у 10 (33%), у той час як у жінок контрольної групи – лише в 6 (20%). Отже, менархе в 13 років переважало в жінок групи порівняння в 1,65 разів контрольні показники, а при наявності в жінок АМК та МС – удвічі перевищувало контрольні показники

Таблиця 2.3

Характеристика обстежених жінок за початком менструальної функції (менархе)

Показник	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
11	Основна група (n=60)	9 (15%)	5,9-24,0	χ^2_{1-2}=0,05	p_{1-2}=0,83
	Група порівняння (n=30)	4 (13,3%)	1,17-25,5	χ^2_{1-3}=0,13	p_{1-3}=0,72
	Контроль (n=30)	5 (16,7%)	3,3-30	χ^2_{2-3}=0,04	p_{2-3}=0,84
12	Основна група (n=60)	9 (15%)	5,9-24,0	χ^2_{1-2}=0,95	p_{1-2}=0,33
	Група порівняння (n=30)	7 (23,4%)	8,2-38,5	χ^2_{1-3}=1,27	p_{1-3}=0,26
	Контроль (n=30)	11 (36,7%)	19,4-53,9	χ^2_{2-3}=5,43	p_{2-3}=0,02
13	Основна група (n=60)	24 (40%)	27,6-52,4	χ^2_{1-2}=0,38	p_{1-2}=0,54
	Група порівняння (n=30)	10 (33,3%)	16,5-50,220	χ^2_{1-3}=1,36	p_{1-3}=0,24
	Контроль (n=30)	6 (20%)	5,7-34,35	χ^2_{2-3}=3,6	p_{2-3}=0,06
14	Основна група (n=60)	9 (15%)	5,9-24,0	χ^2_{1-2}=0,04	p_{1-2}=0,84
	Група порівняння (n=30)	5 (16,8%)	3,3-30	χ^2_{1-3}=0,11	p_{1-3}=0,74
	Контроль (n=30)	6 (20%)	5,7-34,35	χ^2_{2-3}=0,36	p_{2-3}=0,55
15	Основна група (n=60)	4 (6,7%)	0,3-12,9	χ^2_{1-2}=0,00	p_{1-2}=1,00
	Група порівняння (n=30)	2 (6,6%)	0,1-15,6	χ^2_{1-3}=0,00	p_{1-3}=1,00
	Контроль (n=30)	2 (6,6%)	0,1-15,6	χ^2_{2-3}=0,00	p_{2-3}=1,00
Старше 15	Основна група (n=60)	5 (8,3%)	1,3-15,3	χ^2_{1-2}=0,08	p_{1-2}=0,78
	Група порівняння (n=30)	2 (6,6%)	0,1-15,6	χ^2_{1-3}=2,07	p_{1-3}=0,15
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}=2,64	p_{2-3}=0,10

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при $p<0,05$, які вважали достовірними.

Показники тривалості менструацій та менструального циклу (МЦ) в обстежених жінок представлені в таблицях 2.4 та 2.5. Тривалість менструації 6 днів та більше була у 26 (43,3%) жінок з основної групи та в 11 (36,7%) – групи порівняння (табл. 2.4). Тривалість МЦ у 25-30 діб відзначалася в 49 (81,7%) жінок з коморбідною патологією, у хворих тільки на АМК – у 25 (83,3%) (табл. 2.5).

Альгодисменорея зазначалася вдвічі частіше в жінок основної групи – 25 (41,7%) на відміну від групи порівняння – у 6 (20%) (p=0,04). Порушення менструальної функції у вигляді АМК зазначалися у всіх хворих основної групи та групи порівняння.

Таблиця 2.4

Характеристика обстежених жінок за тривалістю менструації

Показник (дні)	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
4	Основна група(n=60)	9 (15%)	5,9-24,0	χ^2_{1-2}=0,04	p_{1-2}=0,84
	Група порівняння (n=30)	5 (16,7%)	3,3-30	χ^2_{1-3}=0,88	p_{1-3}=0,35
	Контроль (n=30)	11 (36,7%)	10,8-42,5	χ^2_{2-3}=1,78	p_{2-3}=0,18
5	Основна група (n=60)	25 (41,7%)	29,2-54,1	χ^2_{1-2}=0,20	p_{1-2}=0,65
	Група порівняння (n=30)	14 (46,7%)	28,8-64,5	χ^2_{1-3}=0,62	p_{1-3}=0,43
	Контроль (n=30)	11 (36,7%)	19,4-53,9	χ^2_{2-3}=0,21	p_{2-3}=0,65
6	Основна група (n=60)	12 (20%)	9,9-30,1	χ^2_{1-2}=0,51	p_{1-2}=0,47
	Група порівняння (n=30)	8 (26,6%)	10,8-42,5	χ^2_{1-3}=0,08	p_{1-3}=0,78
	Контроль (n=30)	8 (26,6%)	13,6-46,4	χ^2_{2-3}=1,12	p_{2-3}=0,29
7	Основна група (n=60)	9 (15%)	2,4-27,6	χ^2_{1-2}=0,00	p_{1-2}=1,00
	Група порівняння (n=30)	3 (10%)	0,1-20,7	χ^2_{1-3}=0,22	p_{1-3}=0,64
	Контроль (n=30)	0(0%)	0-0	χ^2_{2-3}=0,27	p_{2-3}=0,60
10	Основна група (n=60)	2(3,3%)	0,1-7,9	χ^2_{1-2}=1,02	p_{1-2}=0,31
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{1-3}= 1,02	p_{1-3}=0,31
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= NaN	p_{2-3}=1,00
12	Основна група (n=60)	3(5%)	0,1-10,5	χ^2_{1-2}=1,55	p_{1-2}=0,21
	Група порівняння (n=30)	0(0%)	0-0	χ^2_{1-3}= 1,55	p_{1-3}=0,21
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= NaN	p_{2-3}=1,00

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при $p<0,05$, які вважали достовірними.

Таблиця 2.5

Характеристика обстежених жінок за тривалістю циклу

Показник (дні)	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
< 21	Основна група (n=60)	0 (0%)	0-0	χ^2_{1-2}=2,02	p_{1-2}=0,16
	Група порівняння (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8	χ^2_{1-3}=NaN	p_{1-3}=0,31
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= 1,02	p_{2-3}=1,00
21-24	Основна група (n=60)	7 (11,7%)	3,5-19,8	χ^2_{1-2}=0,06	p_{1-2}=0,81
	Група порівняння (n=30)	3 (10%)	0,1-20,7	χ^2_{1-3}=3,16	p_{1-3}=0,08
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}=3,80	p_{2-3}=0,05
25-27	Основна група (n=60)	20 (33,3%)	21,4-45,3	χ^2_{1-2}=0,42	p_{1-2}=0,52
	Група порівняння (n=30)	8 (26,6%)	10,8-42,5	χ^2_{1-3}=2,58	p_{1-3}=0,11
	Контроль (n=30)	14 (46,7%)	28,8-64,5	χ^2_{2-3}=1,51	p_{2-3}=0,22
28-30	Основна група (n=60)	29 (48,3%)	35,7-60,9	χ^2_{1-2}=0,56	p_{1-2}=0,46
	Група порівняння (n=30)	17 (56,8%)	38,9-74,4	χ^2_{1-3}=1,07	p_{1-3}=0,30
	Контроль (n=30)	13 (43,3%)	25,6-61,1	χ^2_{2-3}=0,20	p_{2-3}=0,66
30-40	Основна група (n=60)	4 (6,6%)	0,3-12,9	χ^2_{1-2}=0,42	p_{1-2}=0,52
	Група порівняння (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8	χ^2_{1-3}=1,07	p_{1-3}=0,30
	Контроль (n=30)	3 (10,0%)	0,1-20,7	χ^2_{2-3}=0,31	p_{2-3}=0,58

Патологічні зміни менструального циклу представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Характеристика хворих за патологічними змінами циклу

Показник	Група	Кількість хворих	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Порушення менструальної функції (ТМК)	Основна група (n=60)	55 (91,7%)	84,7-98,7	χ^2_{1-2}=0,08	p_{1-2}=0,78
	Група порівняння (n=30)	28 (93,3%)	84,4-100		
Альгодисменорея	Основна група (n=60)	25 (41,7%)	29,2-54,1	χ^2_{1-2}=4,16	p_{1-2}=**0,04**
	Група порівняння (n=30)	6 (20,0%)	5,7-34,3		
Міжменструальні кровотечі	Основна група (n=60)	60 (100%)	100-100	χ^2_{1-2}= NaN	p_{1-2}=1,00
	Група порівняння (n=30)	30 (100%)	100-100		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

При аналізі кількості пологів (паритет) отримані такі результати (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Характеристика обстежених жінок за кількістю пологів

Показник	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Не було пологів	Основна група (n=60)	3. 10 (16,7 %)	7,2-26,1	χ^2_{1-2}=0,17 χ^2_{1-3}=5,45 χ^2_{2-3}=5,90	p_{1-2}=0,68 p_{1-3}=**0,02** p_{2-3}=0,02
	Група порівняння (n=30)	4 (13,3%)	1,2-25,5		
	Контроль (n=30)	12 (40,0%)	22,5-57,5		
1	Основна група (n=60)	24 (40,0%)	27,6-52,4	χ^2_{1-2}=1,44 χ^2_{1-3}=1,68 χ^2_{2-3}=0,09	p_{1-2}=0,23 p_{1-3}=0,19 p_{2-3}=0,76
	Група порівняння (n=30)	16 (53,4%)	35,5-71,2		
	Контроль (n=30)	11 (36,7%)	19,4-53,9		
2	Основна група (n=60)	24 (40,0%)	27,6-52,4	χ^2_{1-2}=0,38 χ^2_{1-3}=1,36 χ^2_{2-3}=3,60	p_{1-2}=0,54 p_{1-3}=0,24 p_{2-3}=0,06
	Група порівняння (n=30)	10 (33,3%)	16,5-50,2		
	Контроль (n=30)	6 (20,0%)	5,7-34,3		
3	Основна група (n=60)	2 (3,3%)	0	χ^2_{1-2}=1,02 χ^2_{1-3}=1,02 χ^2_{2-3}=0	p_{1-2}=0,31 p_{1-3}=0,31 p_{2-3}=1
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	0-0		
	Контроль (n=30)	1 (3,3%)	0,1 -9,8		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

Аналізуючи репродуктивну функцію обстежених хворих, було виявлено, що 16,7% жінки з основної групи (p=0,02) та 13,3% з групи порівняння не народжували. Мали майже однакову кількість 1 та 2 пологів (по 40%) на відміну від хворих групи порівняння, серед яких 16 (53,4%) мали 1 пологи, а 10 (33%) – 2 пологів.

Щодо переривань вагітності, то 41 (68,3%) жінок основної групи мали від 1 до 3 та більше переривань, 17 (56,7%) жінок групи порівняння - від 1 до 3 переривань, у контрольній групі – 1-2 переривання в 10 (33%) жінок, що вказує на вплив переривань вагітності на розвиток АМК, особливо в жінок з МС (табл.2.8).

Таблиця 2.8

Характеристика обстежених жінок за фактором переривання вагітності

Показник	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
1	Основна група (n=60)	19 (31,7%)	19,9-43,4	χ^2_{1-2}=0,62	p_{1-2}=0,43
	Група порівняння (n=30)	12 (40,0%)	22,5-57,5	χ^2_{1-3}=1,20	p_{1-3}=0,27
	Контроль (n=30)	8 (26,7%)	10,8-42,5	χ^2_{2-3}=0,24	p_{2-3}=0,63
2	Основна група (n=60)	13 (21,7%)	11,2-32,1	χ^2_{1-2}=1,86	p_{1-2}=0,17
	Група порівняння (n=30)	3 (10,0%)	0,1-20,7	χ^2_{1-3}=0,22	p_{1-3}=0,64
	Контроль (n=30)	2 (6,6%)	0,1-15,6	χ^2_{2-3}=3,24	p_{2-3}=0,07
3	Основна група (n=60)	5 (8,3%)	1,3-15,3	χ^2_{1-2}=0,08	p_{1-2}=0,78
	Група порівняння (n=30)	2 (6,6%)	0,1-15,6	χ^2_{1-3}=2,07	p_{1-3}=0,15
	Контроль (n=30)	0 (0%)	00-0	χ^2_{2-3}=2,65	p_{2-3}=0,10
Більше 3	Основна група (n=60)	3 (5,0%)	0,1-10,5	χ^2_{1-2}=0,11	p_{1-2}=0,75
	Група порівняння (n=30)	2 (6,6%)	0,1-15,6	χ^2_{1-3}=2,07	p_{1-3}=0,15
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}=1,55	p_{2-3}=0,21

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

Дані про перенесену гінекологічну патологію в досліджуваних пацієнток представлені в таблиці 2.9. Серед гінекологічних захворювань у жінок з АМК зустрічалася переважно лейоміома матки: в основній групі – 15% (p=0,002), у жінок групи порівняння – у 21,7%, хронічний аднексит зустрічався з однаковою частотою (10%) в обох групах пацієнток з АМК.

Наявність екстрагенітальної патології у хворих на АМК представлена в таблиці 2.10.

Таблиця 2.9

Характеристика обстежених жінок за даними перенесених гінекологічних захворювань

Показник	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Хронічний аднексит	Основна група (n=60)	6 (10,0%)	2,4-17,6	χ^2_{1-2}=0,00	p_{1-2}=1,00
	Група порівняння (n=30)	3 (10,0%)	0,1-20,7		
Кіста яєчника	Основна група (n=60)	5 (8,3%)	1,3-15,3	χ^2_{1-2}=2,54	p_{1-2}=0,11
	Група порівняння (n=30)	6 (20,0%)	5,7-34,3		
Позаматкова вагітність	Основна група (n=60)	4 (6,7%)	0,3-12,9	χ^2_{1-2}=2,09	p_{1-2}=0,15
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	0-0		
Лейоміома матки	Основна група (n=60)	9 (15,0%)	13,6-46,4	χ^2_{1-2}=0,75	p_{1-2}=0,39
	Група порівняння (n=30)	13 (21,7%)	11,2-32,1		
СПКЯ	Основна група (n=60)	4 (6,6%)	0,3-12,9	χ^2_{1-2}=0,42	p_{1-2}=0,52
	Група порівняння (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8		
	Основна група (n=60)	0 (0%)	0-0		
Безпліддя	Група порівняння (n=30)	1 (1,6%)	0,1-4,9	χ^2_{1-2}=0,51	p_{1-2}=0,48
	Основна група (n=60)	0 (0%)	0-0		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

Таблиця 2.10

Характеристика обстежених жінок за наявністю екстрагенітальної патології

Показник (дні)	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Серцево-судинна система	Основна група (n=60)	24 (40,0%)	9,9-30,1	χ^2_{1-2}=0,00	p_{1-2}=1,00
	Група порівняння (n=30)	6 (20,0%)	5,7-34,3		
Сечовивідна система	Основна група (n=60)	3 (5,0%)	0,1-10,5	χ^2_{1-2}=0,11	p_{1-2}=0,75
	Група порівняння (n=30)	2 (6,6%)	0,2-15,6		
Дихальна система	Основна група (n=60)	4 (6,6%)	0,3-12,9	χ^2_{1-2}=0,42	p_{1-2}=0,52
	Група порівняння (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8		
Ожиріння	Основна група (n=60)	48 (80,0%)	69,8-90,1	χ^2_{1-2}=47,39	p_{1-2}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8		
Цукровий діабет 2 типу	Основна група (n=60)	6 (10,0%)	2,4-17,6	χ^2_{1-2}=3,21	p_{1-2}=0,07
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	0-0		

Примітка, Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

Екстрагенітальна патологія у 24 (40%) пацієнток з АМК на тлі МС була представлена серцево-судинними захворюваннями в порівнянні з контролем (p=0,01); 48 (80%) пацієнток основної групи страждали на ожиріння (p=0,001), 6 (10%) – на цукровий діабет 2 типу.

У таблиці 2.11 представлені дані щодо розподілу жінок за індексом маси тіла (ІМТ).

Таблиця 2.11

Характеристика обстежених жінок за індексом маси тіла

Показник ІМТ (кг/м2)	Група	Кількість жінок	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
< 16,0	Основна група (n=60)	0 (0%)	0-0	χ^2_{1-2}= NaN	p_{1-2}=1,00
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{1-3}=1,02	p_{1-3}=0,31
	Контроль (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8	χ^2_{2-3}=2,02	p_{2-3}=0,164
16,0-18,5	Основна група (n=60)	0 (0%)	1,2-25,5	χ^2_{1-2}=8,37	p_{1-2}=**0,004**
	Група порівняння (n=30)	4 (13,3%)	0-0	χ^2_{1-3}=4,29	p_{1-3}=**0,04**
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= NaN	p_{2-3}=1,00
18,5-24,9	Основна група (n=60)	0 (0%)	46,1-80,6	χ^2_{1-2}=48,17	p_{1-2} <**0,001**
	Група порівняння (n=30)	19 (63,4%)	0-0	χ^2_{1-3}=10,42	p_{1-3}=**0,002**
	Контроль (n=30)	29 (96,7%)	90,2-100	χ^2_{2-3}=85,57	p_{2-3}<**0,001**
25,0-29,9	Основна група (n=60)	0 (0%)	8,2-38,5	χ^2_{1-2}=15,18	p_{1-2}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	7 (23,3%)	0-0	χ^2_{1-3}=7,93	p_{1-3}=**0,005**
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= NaN	p_{2-3}=1,00
30,0-34,9	Основна група (n=60)	48 (80,0%)	0-0	χ^2_{1-2}=51,43	p_{1-2}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	69,8-90,1	χ^2_{1-3}= 46,67	p_{1-3}<**0,001**
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= NaN	p_{2-3}=1,00
35,0-39,9	Основна група (n=60)	8 (13,3%)	0-0	χ^2_{1-2}=4,39	p_{1-2}=**0,04**
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	4,7-21,9	χ^2_{1-3}= 4,39	p_{1-3}=**0,04**
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}= NaN	p_{2-3}=1,00
>40,0	Основна група (n=60)	4 (6,7%)	0-0	χ^2_{1-2}=2,09	p_{1-2}=0,15
	Група порівняння (n=30)	0 (0%)	0,3-12,9	χ^2_{1-3}= 2,09	p_{1-3}=0,15
	Контроль (n=30)	0 (0%)	0-0	χ^2_{2-3}=NaN	p_{2-3}=1,00

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при p<0,05, які вважали достовірними.

ІМТ <16,0 мала 1 (3,3%) жінка контрольної групи, 16,0-18,5 – 4 (13,3%) пацієнток групи порівняння. Значення ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м2 мали 19 (63,4%) жінки групи порівняння та більшість жінок контрольної групи – 29 (96,7%). Необхідно зазначити, що 48 (80%) жінок з АМК та МС мали ІМТ від

30,0 до 34,9 кг/м2 (p=0,001), що трактувалося як ожиріння I ступеня, 8 (13,3%) – 35,0-39,9 кг/м2 (p=0,04) як ожиріння II ступеня та 4 (6,7%) хворих з ІМТ > 40 страждали на ожиріння III ступеня. Необхідно зазначити, що всі жінки основної групи мали обвід талії більше 80 см.

Отже, при проведенні проспективного аналізу під час воєнного стану в умовах прифронтової зони цих 120 жінок, з яких 90 хворих на АМК, було з'ясовано, що 66,7% жінок з МС, які звернулися за допомогою через АМК, знаходилися в періоді пізнього репродуктивного періоду, більшість з них були мешканками міста (68,3%), 53,3% з них працювали, 80% з них страждали на ожиріння, 40% мали проблему серцево-судинної системи, переважно гіпертонічну хворобу, 10% – цукровий діабет 2 типу. Крім АМК, 41,7% хворих на МС страждали на альгодисменорею, 15% мали лейоміому матки (p=0,002), 10% хронічний аднексит, 8,3% – кісту яєчника в анамнезі (p=0,01).

У відповідності до спільної позиції ВООЗ (1998), IDF (2005), NHLBI, AHA, WHF IAS, IASO (2009) метаболічний синдром повинен відповідати 3 з 5 критеріям:

- збільшена окружність талії – більше 80 см у жінок європейської популяції;
- концентрація тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпергліцеридемії;
- концентрація ХС ЛПВЩ менше1,3 ммоль/л (50мг/дл) у жінок або лікування ліпідного порушення;
- систолічний АТ більше 130 мм рт ст або діастолічний більше 85 мм рт ст або лікування АГ;
- концентрація глюкози в плазмі натще більше 5,6 ммоль/л (100мг/дл) або лікування цукрового діабету другого типу.

За даними В.І.Ткаченка (2016), в Україні критерії діагностики та клініко-патогенетична характеристика МС у практиці сімейного лікаря здійснюється відповідно до міжнародних рекомендацій та національних уніфікованих клінічних протоколів.

2.2. Методи дослідження

Загальне клініко-лабораторне обстеження з урахуванням показників вуглеводного та ліпідного профілю, біохімія крові, коагулограма виконувалося в умовах клінічної лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Лабораторне дослідження включало визначення загальних показників крові та сечі, ліпідного профілю. Проводили визначення інсуліну, глікованого гемоглобіну (HbA1c) з подальшим обчисленням індексу інсулінорезистентності (HOMA-IR). Серед показників ліпідного профілю визначали загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали ензиматичним колориметричним методом, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) вивчали з осадженням фосфорно-вольфрамовою кислотою за присутності іонів $Mg^{2+;}$ холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Friedewald W.T. (1972).

Усім пацієнткам проводили вимірювання зросту та маси тіла з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ, кг/м^2) за формулою Кетеле. Визначення ступеня ожиріння проводили за класифікації ВООЗ (1997): ІМТ 30,0-34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня, ІМТ 35,0-39,9 кг/м^2 – ожиріння II ступеня, ІМТ більше 40,0 кг/м^2 – ожиріння III ступеня.

За допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів «ELISA» (Німеччина) визначали рівень лептину, адипонектину, вазопресину, кортизолу.

Визначення С-пептиду в крові обстежених пацієнток проводили з використанням хемолюмінісцентного методу на апараті «Imulite 2000 Siemens» (Німеччина).

Визначення загального кальцію в крові здійснювалося фотометричним методом із використанням набору реагентів фірми «Феліс-Діагностика» (Дніпро). Принцип методу: розчин гліоксальбіс-(2-оксивінілу) утворює з іонами кальцію в лужному середовищі комплекс червоного кольору, інтенсивність забарвлення, що визначається фотометричним на

спектрофотометрі «Scolar PV 128» при довжині хвилі 540 нм, пропорційна концентрації кальцію в крові.

Концентрацію вітаміну К у сироватці крові визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Silufol» (Чехія) у системі розчинників бензол/ петролейний естер (1:1) при температурі 40°. По 0,1 мл дослідних та контрольних проб наносили на пластину. Після хроматографування пластини висушували 3-5 хвилин, після висушування пластини обприскували 5% розчином фосфорно-молібденової кислоти. Спостерігали буро-цигляне забарвлення плям. Кількісний уміст визначали спектрофотометричним методом. Плями вирізали та вміщали в пробірки з етиловим спиртом. Після забарвлення спирту проводили кількісний аналіз умісту вітаміну К. Інтенсивність кольору (пропорційна концентрації вітаміну К) вимірювали на спектрофотометрі «Scolar PV- 128» при довжині хвилі 230 нм. У якості контрольної проби використовували синтетичний аналог вітаміну К (Вікасол) [Магулін О.П.,2007].

Визначення вмісту фактора Віллебранда проводилося імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Elabscience VWF» (Von WillebrandFactor) ELISA KIT фірми «Elabscience Biottchnology» (USA). Вимірювання проводили напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Stat Fax» (USA).

Ериптоз досліджували в Науково-дослідному інституті клінічної та експериментальної медицини Харківського національного медичного університету. Процеси ериптозу циркулюючих еритроцитів вивчали за допомогою методу проточної цитометрії шляхом фарбування анексин V та 2′,7′-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату (H2DCFDA). З метою дослідження фосфоліпідних шарів циркулюючих еритроцитів і лейкоцитів використовувалися флуоресцентні зонди O1O (2-(2-гідрокси-феніл). Лізовані зразки крові фарбували антитілами до CD45, 7-аміноактиноміцину D та H2DCFDA для аналізу окислювально-відновлюваного стану циркулюючих життєздатних лейкоцитів.

Зразки крові жінок контрольної групи, хворих на АМК, та АМК на тлі МС набирали у вакуумні пробірки з ді-калієвою сіллю ЕДТА (IMPROVACUTER Evacuated EDTA K2 Spray Dried PET Tubes, Гуанчжоу, Китай). Для отримання еритроцитарної суспензії зразки двічі промивали у фосфатно-сольовому буфері (PBS, pH 7,4, Becton Dickinson, США). Лейкоцитарні суспензії готувалися з використанням буфера BD Pharm Lyse™(Becton, Dickinson and Company, BD Bioscience, San Jose, CA, USA) відповідно до інструкції виробника.

Процеси ериптозу оцінювали з використанням проточної цитометрії шляхом аналізу екстерналізованого рівня фосфатидилсерину (ФС) у мембранах еритроцитів за допомогою зв'язування з міченим флуорохром анексином V та визначення внутрішньоклітинних рівнів активних форм кисню (АФК), що проводилося шляхом фарбування 2′,7′-дихлордигідрофлюоресцеїну діацетату (H2DCFDA).

Відмиті еритроцити були занурені в 1x BD Pharmingen™ Annexin V зв'язуючий буфер виробництва Becton Dickinson (США) і пофарбовані анексином V, маркованим FITC (BD Pharmingen™ FITC-Annexin V, BD Biosciences, Сан-Хосе, Каліфорнія, США). Суміш, захищену від сонячних променів, витримували протягом 15 хвилин.

Фарбування H2DCFDA включало завантаження еритроцитів у суспензії клітин у ФСБ за допомогою 10 mM вихідного розчину в диметилсульфоксиді (DMSO, Sigma-Aldrich, США) для досягнення 5 μM робочих розчинів барвників. Зразки витримували в інкубаторі протягом 30 хв у темряві. Після фарбування, промивання ФСБ і ресуспензії клітинних гранул у ФСБ (500 мкл) флюоресцентний сигнал визначали проточним цитофлюорометричним методом. Експозиція ФС і флуоресценція АФК-чутливого зонда були виявлені в різних зразках лічильником клітин BD FACSCanto™ II (BD Biosciences, США) зі збудженням на 488 нм і випромінюванням, з використанням довжини хвилі 525 нм.

Лейкоцитарні суспензії у ФСБ фарбували вихідним розчином H2DCFDA 10 мМ в ДМСО (10 мкМ). Також перед інкубацією протягом 30 хв без світла, 100 µL розчинів фарбували 5 µL BD Pharmingen TM APC-Cy TM 7 антитіла до антигену CD45 миші (BD Biosciences, США) і 10 µL 7-аміноактиноміцин D (7-AAD, BD Pharmingen ™ 7-AAD, BD Biosciences, США) для ідентифікації життєздатності лейкоцитів. Виявлення флуоресценції проводилося BD FACSCanto™ II зі збудженням на рівні 488, 488, 633 нм і випромінюванням на довжині хвилі 525, 670, 780 нм для дихлорфлуоресцеїну, 7-AAD та мічених антитіл до маркерів лейкоцитарного CD45 відповідно.

Клітини фарбували флуоресцентними зондами таким методом. До суспензій клітин додавали аліквот основного розчину зонда в ацетонітрилі, таким чином, кінцева концентрація зонда становила $5\text{-}10^{-6}$ моль/л, а молярне співвідношення ліпідів до зонда –200:1. Перед вимірюваннями флуоресценції зонда суспензії клітин інкубували разом із зондами при кімнатній температурі протягом 1 години. Вимірювання флуоресценції проводилося на флуоресцентному спектрометрі «PerkinElmer FL8500». Параметри вимірювання флуоресценції: довжина хвилі збудження становила 330 нм; флуоресценція була виявлена в межах 340-550 нм, з приростом 0,1 нм; емісійні й збуджувальні щілини становили 5 нм; швидкість сканування випромінення становила 240 нм/хв.

У дослідженні були використані флуоресцентні зонди O1O (2-(2-гідрокси-феніл)-5-феніл-1,3-оксазол) і PH7 (2-(2-гідрокси-феніл)-фенантро[9,10-d]-1,3-оксазол). Розташування зондів у ліпідній мембрані: зонд O1O в ділянці гліцеринових скелетів фосфоліпідів ближче до центру ліпідного бішару, у ділянці карбонільних груп фосфоліпідів і в ділянці вуглеводневих ланцюгів фосфоліпідів поблизу ділянки карбонільних груп фосфоліпідів, зонд PH7 в ділянці вуглеводневих ланцюгів фосфоліпідів ближче до центру ліпідного бішару. Коли зонди O1O і PH7 знаходяться в збудженому електронному стані, вони піддаються збудженому стану

внутрішньомолекулярного переносу протонів. Під час цього процесу початкова (або так звана «нормальна») форма (N*) перетворюється у фототаутомерну форму (T*), яка випромінює на значно більших довжинах хвиль, порівняно з початковою формою. Ступінь перетворення нормальної форми (N*) у фотопродукт (T*) залежить від мікросередовища зонда [Posohov; Tkachenko].

Двосмугова флуоресценція зондів дозволяє виконувати коефіцієнтометричні вимірювання, тобто використовувати коефіцієнт інтенсивності флуоресценції фототаутомера до початкової форми інтенсивності флуоресценції (I T*/I N*) як параметр для оцінки змін хімічних і фізичних властивостей мікросередовища: наприклад, співвідношення $I_{T}*/I_{N}*$ зменшується зі збільшенням гідратації середовищ [Briglia M., 2017].

Обробка даних флуоресцентних зондів і проточних цитометричних даних проводилася за допомогою тесту Краскела-Уолліса, а потім постхок-тесту Дана для багаторазових порівнянь. Дані наводяться у вигляді медіани [міжквартильний діапазон (25-й і 75-й процентиль)]. Для обробки даних використовувався GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., La Jolly, CA, USA). Значення $P < 0,05$ вказувало на статистичну значимість.

Показники ендотеліальної дисфункції: судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), ендотелін-1 (ET-1), ендотеліальну синтазу (eNOS), вивчали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням відповідних наборів реагентів (Elabscience®, My Biosource США).

Для дослідження мікробного складу кишківника застосовували бактеріологічний метод дослідження. Аеробна та факультативно-анаеробна мікрофлора з ідентифікацією до виду/серовар (Corynebacterium рід, Enterococcus рід, Staphylococcus рід, Streptococcus рід, Candida рід, Lactobacillus рід, Bifidobacterium рід, Enterobacteriaceae рід, неферментуючі грамнегативні бактерії, E.coli – загальна кількість, гемолітична, лактозонегативна, зі зміненою ферментною активністю) вивчалася в бактеріологічному відділі багатопрофільної клініко-діагностичної лабораторії

КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» відповідно до Експертних правил EUCAST та визначення антимікробної чутливості згідно з Керівництвом з визначення чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом EUCAST Версія 14.0 з використанням автоматизованих мікробіологічних систем – аналізаторів BD BACTEC FX40 №442296, BD Phoenix M50 №443625, VITEK® 2 Compact, №VK2C24329.

Діагностика та лікування АМК проводилося згідно уніфікованого клінічного протоколу "Аномальні маткові кровотечі" (АМК Уніфік клін протокол, 2016].

Ультрасонографічне дослідження органів малого таза здійснювалося за допомогою сканеру «Philips HD11XE» (Японія) з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5-7,0 МГц) із застосуванням кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії. Оцінювалися розташування, розміри, форма матки, структура міометрія, М-ехо, наявність гіпер- та гіпоехогенних включень у порожнині матки та міометрія, стан яєчників, маткових труб, порожнини малого таза. Вимірювання товщини прошарків ВЖТ та АЖТ виконували за за допомогою ультразвукової системи TOSHIBA (CANON) Xario 200 (Японія) з використанням конвексного датчика C1-5 D. Ультразвукові вимірювання проводили на 10 см вище рівня пупка, товщину АЖТ вимірювали від внутрішньої межі шкіри до linea alba, серединної лінії, що з'єднує прямі м'язи живота. Товщину ВЖТ вимірювали від заднього краю linea alba до передньої стінки аорти.

Кольоровий діапазон (КД) визначали за Color Score Scale (MUSA Criteria)

Color Score Scale (MUSA Criteria)

- **1 – No flow:** No visible color Doppler signals.
- **2 – Minimal flow:** Minimal color detected.
- **3 – Moderate flow:** Moderate color signals.
- **4 – Strong flow:** Abundant color signals.

Діагностична та лікувальна гістерорезектоскопія виконувалася на апараті «Lawton 49-3772 Stainless» (Germany).



Рис. 2.1. Виконання гістероскопії аспіранткою Гаркавенко К.В.

Морфологічне та гістологічне дослідження виконано в патологоанатомічному відділенні КНП ХОР «ОКЛ» за участю співробітників кафедр патологічної анатомії та патологічної фізіології Харківського національного медичного університету. Матеріалом для морфологічного дослідження були фрагменти слизової оболонки матки жінок з АМК, поліпи, лейоміоми, отримані під час гістерорезектоскопії.

Морфологічне дослідження було проведено в три етапи.

На *першому етапі* було проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки матки жінок, що були госпіталізовані до КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (м. Харків) з приводу АМК. Цій категорії жінок було проведено гістерорезектоскопію і, відповідно, одержаний матеріал було надіслано на морфологічне дослідження. Останній у подальшому було розподілено на дві групи. До групи 1 було віднесено біоптати слизової оболонки матки 28 жінок з АМК. До групи 2 було віднесено біоптати слизової оболонки матки 51 жінки з АМК на тлі МС.

На *другому етапі* було проведено комплексне морфологічне дослідження поліпів ендометрія, що були діагностовані в жінок на першому етапі. Матеріал було розподілено на дві групи. До групи 1 були віднесені поліпи ендометрія у 8 жінок з АМК. До групи 2 були віднесені поліпи ендометрія в 33 жінок з АМК на тлі МС.

На *третьому етапі* було проведено імуногістохімічне дослідження з визначенням особливостей експресії в поліпах ендометрія лептину та адипонектину. На цьому етапі було сформовано три групи. До основної групи були віднесені поліпи ендометрія 33 жінок з АМК на тлі МС. До групи порівняння були віднесені поліпи ендометрія 8 жінок з АМК. До контрольної групи було віднесено фрагменти слизової оболонки матки 8 жінок у віці від 18 до 49 років, що були набрані під час розтинів, проведених на базі патологоанатомічного відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», у яких прижиттєво не було виявлено порушень менструального циклу та репродуктивних функцій, а під час проведення розтинів та гістологічного дослідження аутопсійного матеріалу не було діагностовано будь-якої патології органів статевої системи.

Біопсійний та аутопсійний матеріал фіксували в 10% розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96 % спирт та діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливанням у парафін. З виготовлених блоків були зроблені серійні зрізи товщиною $4\text{-}5\times10^{-6}$ м для наступного забарвлення гематоксиліном та еозином.

Імуногістохімічне дослідження було проведено на адгезивних скельцях Super Frost Plus (“Menzel,” Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Spain), для високотемпературної обробки епітопів антигенів цитратний буфер (pH 6,0), EDTA буфер (pH 8,0). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл до CD34 (Master Diagnostica, Spain),

поліклональних антитіл до адипонектину та лептину (Thermo Fisher Scientific, США).

Виготовлені мікропрепарати досліджували на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри – проф. М.С. Мирошниченко) за допомогою мікроскопів ZEISS Primostar 3 (Carl Zeiss, Німеччина) з вбудованою кольоровою цифровою камерою, BRESSER Science TFM-301 Trino з камерою BRESSER Full HD (Bresser GmbH, Німеччина). За допомогою програми Labscope було проведено морфометричне дослідження, під час якого в поліпах ендометрія (окремо в тілі та ніжці) визначали кількість судин у полі зору мікроскопа ×40, товщину стінки судин у полі зору мікроскопа ×100. У кожному випадку визначення морфометричних показників проводили в 6 полях зору, які не пересікалися один з одним. Отже, за «n» при статистичному аналізу брали не кількість випадків у групі, а кількість вивчених полів зору в усіх випадках групи.

Імуногістохімічні реакції з поліклональними антитілами до адипонектину та лептину оцінювали шляхом визначення коефіцієнту яскравості (КЯ) у кольоровій моделі Lab за допомогою комп'ютерної програми «Аналіз кольорових властивостей растрових зображень» [130].

Показники в групах обробляли статистично за допомогою програми PAST (version 4.15, Natural History Museum, University of Oslo, Norway). Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна-Уітні. Результати в групах представляли у вигляді M±m. Відмінності вважалися значимими при $p<0,05$.

2.3. Статистична обробка одержаних результатів

Статистична обробка даних, отриманих у процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). За допомогою критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk`sW-test) оцінювалося

підпорядкування кількісних даних закону нормального розподілу. У разі нормального розподілу розраховували середнє значення та стандартну помилку середнього, у разі ненормального розподілу дані представлені у вигляді медіани, 25 та 75 процентилей. Для оцінки даних з ознаками нормального розподілу був використаний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим міжгруповим порівнянням (post-hoc) з використанням тесту Тьюкі (post-hocTukey's). У разі ненормально розподілених даних використовували критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis) з подальшим застосуванням непараметричного методу середніх рангів (Dunn test) для множинних порівнянь у разі виявлення достовірного впливу досліджуваного фактора. Якісні дані представлялися у вигляді часток (%). Розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) для частки. Порівняння якісних ознак у двох групах проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності визначали за рівнем значущості $p < 0,05$.

Розділ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИПАДКІВ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ДО ПОЧАТКУ ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ ТА ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ

Проведений ретроспективний аналіз медичної документації КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» за 2020-2024 роки, де відзначена загальна кількість хворих, які лікувались у гінекологічному відділенні та кількість жінок з АМК. Результати представлені на рис. 3.1

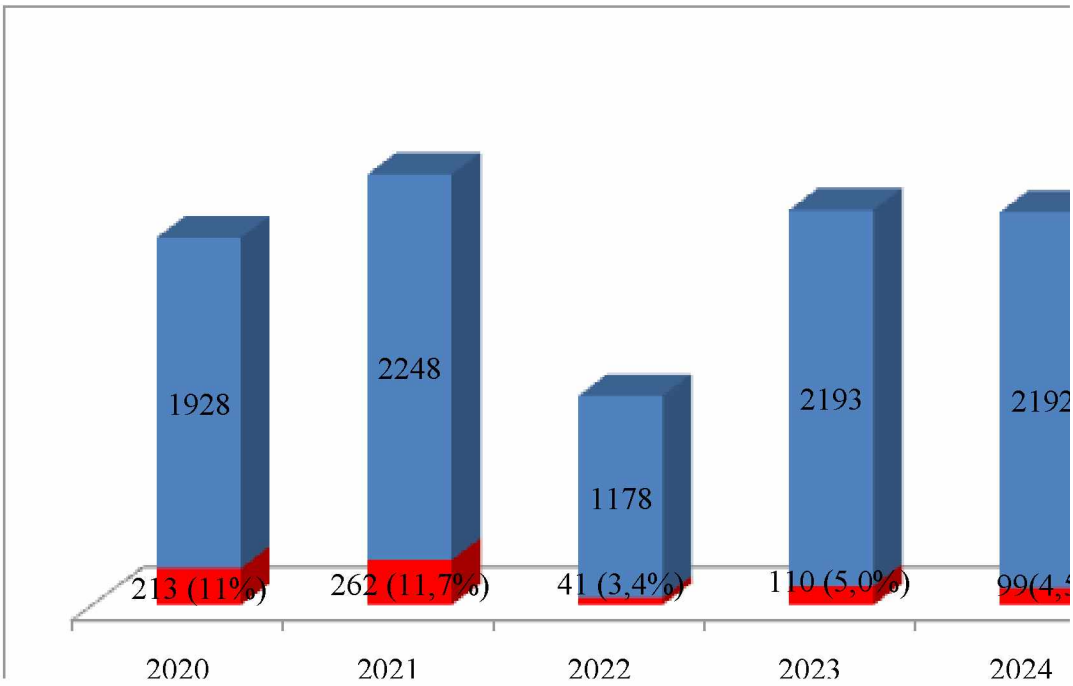


Рис. 3.1. Частота АМК у гінекологічних хворих за 2020-2024 рр.

Як видно з рис.3.1, за 5 років (2020-2024 рр.) у гінекологічному відділенні КНП ХОР «ОКЛ» було проліковано 9739 пацієнток, з яких АМК мали 725 жінок (7,44%).

До початку воєнного стану (2020-2021 рр.) проліковано 4176 (42,9%), з них АМК діагностовано в 475 (11,4%) хворих. Під час воєнних дій (2022-2024 рр.) усього проліковано в гінекологічному відділенні 5563 (57,1%), з яких АМК мали 250 (4,5%) жінок.

Звертає на себе увагу суттєве зменшення кількості хворих на АМК під час воєнних дій, які зверталися до гінекологічного відділення КНП ХОР «ОКЛ» за стаціонарним лікуванням, у 2,5 рази (з 11,4% до 4,5%), особливо у 2022 році, що може бути обумовлено воєнним станом, загальною небезпекою, неможливістю дістатися до стаціонару, залишити родину, дітей.

Щорічний аналізі вікових даних хворих на АМК представлений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Аналіз вікових даних хворих на АМК (n=725)

Вік (роки)	2020 р.	2021 р.	**Усього до військової агресії**	2022 р.	2023 р.	2024 р.	**Усього під час війни**	Зміни
20-25	11 (5,2%)	11 (4,2%)	**22 (4,6%)**	3 (7,3%)	10 (9,1%)	9 (9,1%)	**22 (8,8%)**	**+4,2%**
26-30	20 (9,4%)	27 (10,3%)	**47 (9,9%)**	2 (4,9%)	5 (4,6%)	4 (4%)	**11 (4,4%)**	**-5,5%**
31-35	27 (12,7%)	30 (11,5%)	**57 (12%)**	2 (4,9%)	6 (5,5%)	6 (6,1%)	**14 (5,6%)**	**-6,4%**
36-40	31 (14,6%)	36 (13,7%)	**67 (14,1%)**	4 (9,8%)	9 (8,2%)	8 (8,1%)	**21 (8,4%)**	**-5,7%**
41-45	33 (15,2%)	43 (16,4%)	**76 (16%)**	7 (17,1%)	22 (20%)	19 (19,2%)	**48 (19,2%)**	**+3,2%**
46-50	35 (16,4%)	40 (15,3%)	**75 (15,8%)**	9 (21,9%)	26 (23,6%)	25 (25,2%)	**60 (24%)**	**+8,2%**
51-55	24 (11,3%)	27 (10,3%)	**51 (10,7%)**	6 (14,6%)	16 (14,6%)	14 (14,1%)	**36 (14,4%)**	**+3,7%**
56-60	12 (5,6%)	17 (6,5%)	**29 (6,1%)**	4 (9,8%)	8 (7,3%)	6 (6,1%)	**18 (7,2%)**	**+1,1%**
61-65	9 (4,2%)	16 (6,1%)	**25 (5,3%)**	3 (7,3%)	6 (5,5%)	5 (5,1%)	**14 (5,6%)**	**+0,3%**
66 і старше	11 (5,2%)	15 (5,7%)	**26 (5,5%)**	1 (2,4%)	2 (1,8%)	3 (3%)	**6 2,4%)**	**-3,1%**
Всього	213 (29,4%)	262 (36,1%)	**475 (65,5%)**	41 (5,7%)	110 (15,1%)	99 (13,7%)	**250 (34,5%)**	

Як видно з таблиці 1, під час воєнного стану зазначалося підвищення частоти АМК у молодих жінок (20-25 років) в 1,9 разів у відсотковому відношенні, що може бути обумовлено стресовими факторами., обумовленими військовою агресією, та проживанням в прифронтовій зоні.

Також зазначалося зниження частоти АМК під час війни на 12,1% у жінок 30-39 років. У той же час найвищий підйом частоти АМК під час військової агресії, порівняно з довоєнним часом, зустрічалося в жінок від 40 до 49 років (43,2%), що характерно для пізнього репродуктивного періоду (рис.3.2).

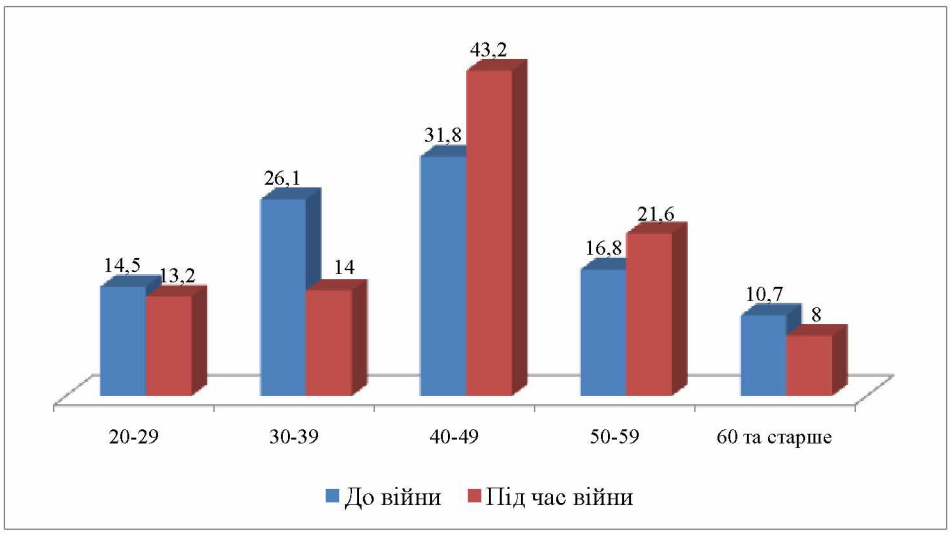


Рис.3.2. Аналіз вікових даних хворих на АМК (n=725), %.

Аналіз причин кровотеч у хворих на АМК за 2020-2024 роки представлений у таблиці 3.2. Головною причиною АМК як до війни, так і під час воєнного стану були поліпи ендометрія, частота яких коливалася від 28,2% до 42%. Другою причиною була лейоміома матки (25,2%-32,9%). На третьому місці розташована гіперплазія ендометрія – від 17,2% до 20%, на четвертому – аденоміоз (від 10,7% до 14,6%). Звертає на себе увагу підвищення частоти коагулопатій під час війни майже в 4 рази: до війни їх частота коливалася від 1,9% до 2,3%, під час воєнних дій – від 7,2% до 9,1%.

Таблиця 3.2

Аналіз причин кровотеч у хворих на АМК (n=725)

Причина кровотеч	2020 р.	2021 р.	**Усього до війни**	2022 р.	2023 р.	2024 р.	**Усього під час війни**	**зміни**
Поліпи ендометрія	67 (31,5%)	110 (42%)	**177 (37,3%)**	13 (31,7%)	31 (28,2%)	34 (34,3%)	**78 (31,2%)**	**-6,1%**
Лейоміома матки	70 (32,9%)	73 (27,8%)	**143 (30,1%)**	12 (29,3%)	33 (30%)	25 (25,2%)	**70 (28%)**	**-1,9%**
Гіперплазія ендометрія	41 (19,2%)	45 (17,2%)	**86 (18,1%)**	8 (19,5%)	22 (20%)	18 (18,2%)	**48 (19,2%)**	**+1,1%**
Аденоміоз	31 (14,5%)	28 (10,7%)	**59 (12,4%)**	5 (12,2%)	16 (14,6%)	13 (13,2%)	**34 (13,6%)**	**+1,2%**
Кіста яєчника	17 (7,9%)	10 (3,8%)	**27 (5,7%)**	2 (4,9%)	4 (3,6%)	4 (4,1%)	**10 (4%)**	**-1,4%)**
Коагулопатія	4 (1,9%)	6 (2,3%)	**10 (2,1%)**	3 (7,3%)	8 (7,2%)	9 (9,1%)	**20 (8%)**	**+5,9%**
Усього	213 (29,4%)	262 (36,1%)	**475 (65,5%)**	41 (5,7%)	110 (15,1%)	99 (13,7%)	**250 (34,5%)**	

Аналіз екстрагенітальної патології у хворих на АМК представлений у таблиці 3.3.

За даними з таблиці 3.3, звертає на себе увагу те, що серед жінок з АМК під час війни зазначалося підвищення частоти ожиріння в 2,2 рази, цукрового діабету 2 типу – у 2,7 рази, залізодефіцитної анемії – у 2,8 рази, гіпертонічної хвороби – в 1,7 рази, які в основному є складовими метаболічного синдрому. Серед інших екстрагенітальних захворювань підвищилася частота патології щитоподібної залози (АІТ, гіпотиреоз) – в 1,9 рази, варикозного розширення вен нижніх кінцівок – в 1,5 рази, захворювання нирок (переважно пієлонефритів) – в 1,6 рази, захворювання органів дихання (переважно бронхітів) – у 2,7 рази, зниження кількості мастопатій – в 1, 8 рази.

Поширеність МС у жінок з АМК, яка дорівнювала до війни 13,1% , під час війни підвищилась до 25,2%, що вказує на збільшення наявності МС у жінок з АМК під час воєнного стану в 1,9 рази.

Таблиця 3.3

Аналіз екстрагенітальної патології у хворих на АМК (n=725)

Вік (роки)	2020 р.	2021 р.	**Усього до війни**	2022 р.	2023 р.	2024 р.	**Усього під час війни**	**Зміни**
Гіпертонічна хвороба	39 (18,3%)	31 (11,8%)	**70 (14,7%)**	12 (29,2%)	30 (27,3%)	21 (21,2%)	**63 (25,2%)**	**+10,5%**
Цукровий діабет 2 типу	5 (2,4%)	4 (1,5%)	**9 (1,9%)**	2 (4,9%)	5 (4,6%)	6 (6,1%)	**13 (5,2%)**	**+3,3%**
Анемія	12 (5,6%)	14 (5,3%)	**26 (5,5%)**	8 (19,5%)	19 (17,3%)	12 (12,1%)	**39 (15,6%)**	**+10,1%**
Патологія щитоподібної залози	18 (8,5%)	15 (5,7%)	**33 (7,1%)**	7 (17,1%)	15 (13,6%)	11 (11,1%)	**33 (13,2%)**	**+6,1%**
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	17 (8,1%)	18 (6,9%)	**35 (7,4%)**	5 (12,2%)	14 (12,7%)	8 (8,1%)	**27 (10,8%)**	**+3,4%**
Патологія шлунково-кишкового тракту	26 (12,2%)	36 (13,8%)	**62 (13,1%)**	8 (19,5%)	18 (16,4%)	9 (9,1%)	**35 (14%)**	**+0,9%**
Патологія нирок	12 (5,6%)	8 (3,1%)	**20 (4,2%)**	3 (7,3%)	9 (8,2%)	5 (5,1%)	**17 (6,8%)**	**+2,6%**
Патологія дихальної системи	4 (1,9%)	3 (1,2%)	**7 (1,5%)**	2 (4,9%)	5 (4,6%)	3 (3,1%)	**10 (4%)**	**+2,5%**
Мастопатія	24 (11,3%)	23 (8,8%)	**47 (9,9%)**	3 (7,3%)	6 (5,5%)	5 (5,1%)	**14 (5,6%)**	**-4,3%**
Ожиріння	33 (15,5%)	36 (13,7%)	**69 (14,5%)**	10 (24,4%)	42 (38,2%)	26 (26,3%)	**78 (31,2%)**	**+15,7%**
Усього	213 (29,4%)	262 (36,1%)	**475 (65,5%)**	41 (5,7%)	110 (15,1%)	99 (13,7%)	**250 (34,5%)**	

Для з'ясування відмінностей частоти, клінічних та лабораторних даних, методів лікування АМК на тлі МС у жінок до початку війни та під час воєнного стану в умовах прифронтових територій, нами було проаналізовано 125 випадків АМК у жінок з ознаками метаболічного синдрому, з яких 62 випадки прийшлися на період 2020-2021 року та 63 випадки на період 2022 - 2024 роки.

За результатами аналізу 62 випадків АМК у хворих на МС, які пролікувалися в довоєнний час, було з'ясовано, що їх вік коливався від 23 до 63 років (у середньому 41,7±8,3 років), під час воєнного стану середній вік 63 хворих на АМК з МС коливався від 28 до 75 років (у середньому 49,2±9,7 років). У довоєнний період АМК на тлі МС найчастіше виникали в жінок у репродуктивному віці (62,9%), під час воєнного стану АМК у жінок на МС найчастіше зустрічалися в пізньому репродуктивному періоді – в 42 (66, 6%), у перименопаузі – у 21 (33,4%) хворих. Отже, порівнюючи довоєнний період з періодом військового стану, найчастіше АМК у жінок на МС відзначалися в пізньому репродуктивному періоді та в перименопаузі.

У довоєнний період мешканок м. Харків було 16 (25,8%) пацієнток, Харківської області – 40 (64,5%) жінок, інших областей України – 6 (9,7%) хворих. Під час війни кількість мешканок м. Харків дорівнювала – 19 (30,2%), Харківської області – 34 (53,9%), інших областей – 4(6,4%), що вказує на підвищення відсотка пацієнток – міських мешканок, можливо через проблеми логістики під час воєнного стану в Харківській та інших областях України.

Домогосподарками були 48 (77,4%) хворих, службовицями – 12 (19,4%), приватними підприємцями 2 (3,2%) жінки в довоєнний час. Під час війни кількість домогосподарок зменшилася до 39 (61,9%) за рахунок збільшення кількості службовиць – 17 (26,98%) та приватних підприємців – 7 (11,1%), що може бути обумовлено військовим станом і необхідністю працювати.

Серед пацієнток з АМК на тлі МС, обстежених до початку воєнних дій, 0(I) групу крові мали 22 (35,4%) хворі, A(II) групу – 18 (29,1%), B(III) – 14 (22,6%), AB(IV) групу – 8 (12,9%) жінок. Резус-позитивний тип крові був у 54 (87,1%) хворих, резус-негативний – у 8 (12,9%) жінок. Під час війни 0(I) групу мали 19 (30,2%) жінок, A (II) групу – 29 (46%), B (III) – 12 (19,1%), AB (IV) – 3 (4,8%). Негативний резус визначений в 1 (1,6%) хворої. Отже, за типами крові під час війни частіше зверталися хворі на АМК з A(II) групою

крові (майже кожна друга) і значна кількість жінок були резус-позитивні (98,4%).

Захворювання, які входили до ознак МС, розподілялися таким чином: до війни ожиріння (ІМТ більше 30 кг/см^2) діагностували переважно 2-3 ступеня тяжкості; артеріальну гіпертензію (вище 140/80 мм рт. ст.), визначену як гіпертонічна хвороба різних ступенів; також виявлені ІХС, серцева недостатність СН 1-2, метаболічна кардіоміопатія. Рівень глюкози був підвищений у всіх хворих на МС, коливаючись від 6,0 до 12,4 ммоль/л, цукровий діабет 2 типу був встановлений ендокринологом у 12 хворих (19,4%). Під час війни, крім ожиріння, ГХ та гіперглікемії (глюкоза крові – 7,8-14,3ммоль/л), цукровий діабет 2 типу виявлений у 15 (23,8%) хворих.

Серед іншої екстрагенітальної патологіїї визначали анемії до війни в 14 (22,6%), під час воєнного стану – у 16 (25,4%) жінок. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок також зросло з 25,8% (16 пацієнток) до 33,3% (21 пацієнтка). Патологія щитоподібної залози декілька зменшилася з 20 (32,3%) до війни до 10 (15,9%), що може бути обумовлено недостатнім обстеженням хворих.

Розглядаючи генітальну патологію, що призвела до АМК, привертало на себе увагу підвищення кількості гіперплазій та поліпів і зменшення кількості діагностованих лейоміом та аденоміозу під час воєнного стану. Результати представлені на рис.3.

Як видно з рис.3.3, до війни у жінок з АМК та МС переважали лейоміоми – 32 (51,6%), які виявляли в кожної другої пацієнтки, а також гіперплазія ендометрія– 28 (45,2%) та поліпи ендометрія – 24 (38,7%). Під час воєнного стану кількість лейоміом декілька знизилася – до 26 (41,3%), а гіперплазії та поліпи виявляли частіше – 36 (57,1%) та 28 (44,4%) відповідно. Зазначимо, що неодноразово лейоміома поєднувалася у хворих з аденоміозом, а гіперплазія ендометрія – з поліпами. Майже в 1,5 рази збільшилася кількість злоякісних уражень матки, які викликали АМК у жінок на МС. АМК через коагуляційні порушення були поодинокими та обумовлені

прийомом медикаментів через основне захворювання (ТЕЛА, тромболізис). СПКЯ також зустрічався в молодих жінок на АМК у поодиноких випадках.

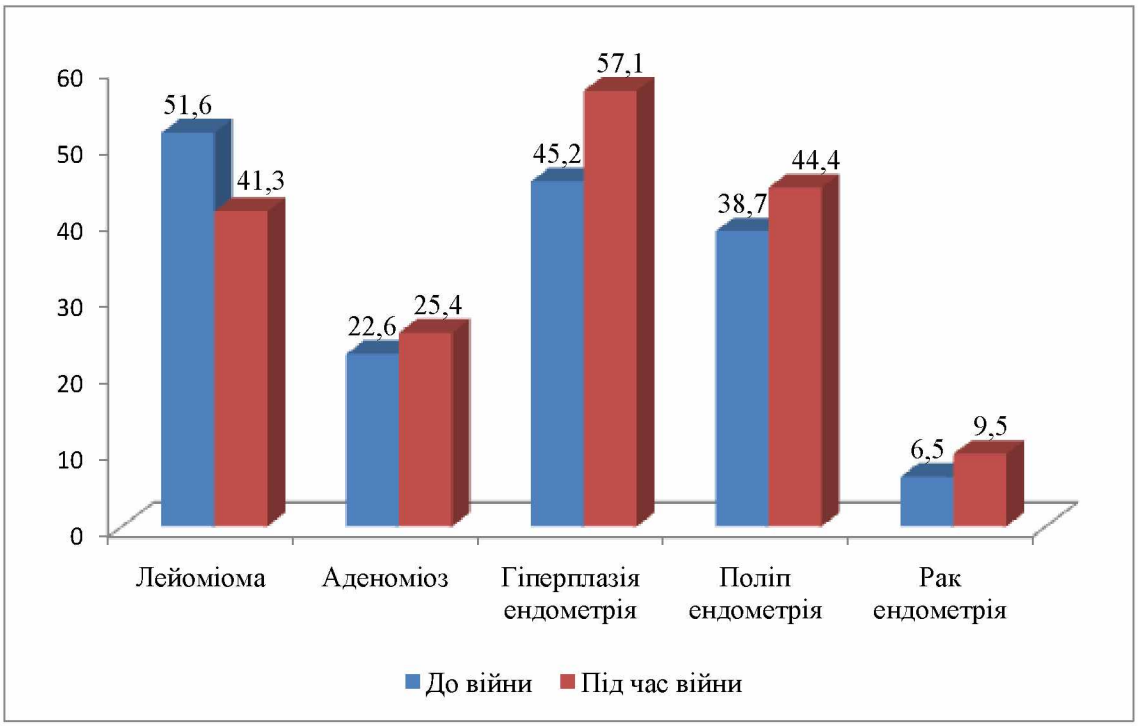


Рис.3.3. Гінекологічна патологія (причини АМК) (n=125).

Кількість гістерорезектоскопій збільшилася під час війни через підвищення частки гіперплазій та поліпів ендометрія (з 64,5% до 71,4%), а екстирпації матки виконували в 1,6 рази менше, що обумовлено як зниженням кількості великих лейоміом, так і намаганням збільшити чисельність органозберігаючих операцій (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Методи лікування хворих на АМК на тлі МС (n=125)

Метод лікування	Кількість хворих до війни (n=62)	%	Кількість хворих під час війни (n=63)	%
Гістерорезектоскопія	40	64,5	45	71,4
Вишкрібання порожнини матки	8	12,9	9	14,3
Екстирпація матки	14	22,6	9	14,3
Усього	62	100	63	100

Таким чином, попри зменшення звернень жінок на АМК до лікувальної установи під час війни, збільшилася кількість жінок на МС, особливо в пізньому репродуктивному періоді та АМК, обумовлених гіперплазією та поліпами ендометрія.

Резюме. За 2020-2024 роки в гінекологічному відділенні КНП ХОР «ОКЛ» отримали лікування 9739 жінок, з яких хворих на АМК було 725 (7,4%). Порівнюючи звернення хворих на АМК до лікувального закладу до початку військового стану та під час воєнних дій, виявлено зменшення їх кількості у 2,1 рази (з 11,4% до 4,5%), що може бути обумовлено загальною небезпекою, логістичними проблемами, сімейними обставинами.

Віковий аналіз продемонстрував збільшення частоти АМК у жінок пізнього репродуктивного періоду (31,8% до 43,2%). Також звертає увагу підвищення частоти АМК у молодих жінок (20-25 років під час війни в 1,9 разів, що може бути спричинено стресовими факторами.

Провідною причиною АМК як до війни, так і під час воєнного стану, були поліпи ендометрія (31,2- 37,3%), лейоміома матки (28-30,1%), гіперплазія ендометрія (18,1-19,2%), аденоміоз (12,4-13,6%), підвищення частоти коагулопатій під час війни майже в 4 рази (до війни їх частота коливалася від 1,9% до 2,3%, під час воєнних дій – від 7,2% до 9,1%), що в низці випадків обумовлено призначенням медикаментозних препаратів.

Серед екстрагенітальної патології у хворих на АМК під час війни збільшилася частота ожиріння у 2,2 рази, цукрового діабету 2 типу – у 2,7 рази, залізодефіцитної анемії – у 2,8 рази, гіпертонічної хвороби – в 1,7 рази, захворювання ЩЗ – в 1,9 рази, варикозного розширення вен нижніх кінцівок – в 1,5 рази. Кількість випадків МС у жінок з АМК збільшилася в 1,9 рази (до війни дорівнювала 13,1% , під час війни – 25,2%).

Детально проаналізовано 125 випадків АМК у жінок з ознаками метаболічного синдрому, з яких 62 випадки прийшлися на довоєнний період (2020-2021 рр.) та 63 випадки – на період воєнного стану (2022-2024). Під час війни в 1,8 рази побільшала частота АМК у жінок на МС у пізньому

репродуктивному віці (з 11,3% до 20,6%), майже не змінюючись в інших вікових групах. Екстрагенітальна патологія була ідентичною жінкам з групи АМК, а розглядаючи генітальну патологію, що призвела до АМК у жінок з МС, зазначалося підвищення частоти гіперплазій (з 45,2% до 57,1%) та поліпів (з 38,7% до 44,4%) ендометрія, аденоміозу (з 22,6% до 5,4%), зниження кількості лейоміом (з 51,6% до 41,3%) під час воєнного стану. Неодноразово лейоміома матки поєднувалася у хворих з аденоміозом, а гіперплазія ендометрія – з поліпами. Майже в 1,5 рази (з 6,5% до 9,5%) збільшилася кількість злоякісних уражень матки, які викликали АМК у жінок на МС.

Розглядаючи методи лікування жінок на МС, хворих на АМК, привертає на себе увагу збільшення кількості гістерорезектоскопій серед усіх оперативних втручань (з 64,5% до 71,4%) та зменшення екстирпацій матки в 1,6 разів (з 22,6% до 14,3%), що обумовлено бажанням збільшити чисельність органозберігаючих операцій.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Harkavenko KV. Structure and characteristics of abnormal uterine bleeding in patients with metabolic syndrome. International Scientific Interdisciplinary Conference. Kharkiv, 2022 Nov 23–25. Kharkiv: KhNMU; 2022, с. 165–6
2. Гаркавенко КВ. Вплив метаболічного синдрому на менструальну функцію жінок. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник тез, Харків, 2025 Лют 5-7. Харків: ХНМУ; 2025, с.19-21.

Розділ 4
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Обстеження хворих на АМК та МС включало загальні клініко-лабораторні дослідження (група крові та резус-фактор, клінічний та біохімічний аналіз крові, ліпідограма), гормональні показники (лептин, адипонектин, інсулін, С-пептид, кортизол, вазопресин), дослідження ендотеліальних факторів, визначення апоптозу еритроцитів (ериптоз), прозапальних та протизапальних інтерлейкінів, процесів, що впливають на згортання крові (коагулограма, фактор Віллебранда, вітамін К, кальцій), мікрофлори кишківника.

4.1. Клінічні та біохімічні показники

Результати обстеження пацієнток на групу крові та резус фактор представлені в таблицях 4.1. та 4.2.

У хворих основної групи найчастіше зустрічалася ІІ група крові – 25 (41,7%) на відміну від жінок групи порівняння, які мали переважно І групу - 16 (53,4%) та контрольної групи, де також найчастіше зустрічалася І група – 14 (46,7%) пацієнток.

При дослідженні клінічного аналізу крові було визначено зниження гемоглобіну до 102,4±7,3 г/л у жінок основної групи та 105,3±5,4 г/л – у пацієнток групи порівняння; у контрольній групі гемоглобін дорівнював 139,8±5,6 г/л. Звертали на себе увагу вірогідні відмінності рівня гемоглобіну у хворих групи порівняння та жінок контрольної групи (p=0,05). Достовірна різниця виявлена при дослідженні рівня гематокриту (34,4±3,7%, p=0,0001) та вмісту тромбоцитів (224,9±43,4 $x10^9$/л, p=0,05), які були зниженими у хворих основної групи (табл.4.3).

Таблиця 4.1

Характеристика обстежених жінок за групою крові

Показник	Група	Кількість хворих	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
I	Основна група (n=60)	17 (28,3±11,4%)	16,9-39,7	χ^2_{1-2}=5,38 χ^2_{1-3}=0,27 χ^2_{2-3}=2,98	p_{1-2}=0,02 p_{1-3}=0,61 p_{2-3}=0,09
	Група порівняння (n=30)	16 (53,4±17,9%)	35,5-71,2		
	Контроль (n=30)	14 (46,7±17,9%)	28,8-64,5		
II	Основна група (n=60)	25 (41,7±12,5%)	29,2-54,1	χ^2_{1-2}=2,93 χ^2_{1-3}=0,09 χ^2_{2-3}=1,94	p_{1-2}=0,09 p_{1-3}=0,77 p_{2-3}=0,16
	Група порівняння (n=30)	7 (23,3±15,1%)	8,2-38,5		
	Контроль (n=30)	8 (26,7±15,8%)	10,8-42,5		
III	Основна група (n=60)	13 (21,7±10,4%)	11,2-32,1	χ^2_{1-2}=1,86 χ^2_{1-3}=1,92 χ^2_{2-3}=0,03	p_{1-2}=0,17 p_{1-3}=0,17 p_{2-3}=0,86
	Група порівняння (n=30)	3 (10,0±9,8%)	0,1-20,7		
	Контроль (n=30)	7 (23,3±15,1%)	8,2-38,5		
IV	Основна група (n=60)	5 (8,3±6,9%)	1,3-15,3	χ^2_{1-2}=0,21 χ^2_{1-3}=1,96 χ^2_{2-3}=0,80	p_{1-2}=0,65 p_{1-3}=0,16 p_{2-3}=0,37
	Група порівняння (n=30)	4 (13,3±12,2%)	1,2-25,5		
	Контроль (n=30)	1 (3,3±3,2)	0,1-9,8		

Таблиця 4.2

Характеристика обстежених жінок за резус фактором

Показник	Група	Кількість хворих	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Rh+	Основна група (n=60)	49 (81,7±9,8%)	71,9-91,5	χ^2_{1-2}=1,06 χ^2_{1-3}=3,75 χ^2_{2-3}=1,58	p_{1-2}=0,30 p_{1-3}=0,05 p_{2-3}=0,21
	Група порівняння (n=30)	27 (90,0±10,7%)	79,3-100,7		
	Контроль (n=30)	21 (70,0±16,4%)	53,6-86,4		
Rh-	Основна група (n=60)	11 (18,3±9,8%)	8,5-28,1	χ^2_{1-2}=1,06 χ^2_{1-3}=3,75 χ^2_{2-3}=1,58	p_{1-2}=0,30 p_{1-3}=0,05 p_{2-3}=0,21
	Група порівняння (n=30)	3 (10,0±9,8%)	0,1-20,7		
	Контроль (n=30)	9 (30,0±16,4%)	13,6-46,4		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при $p<0,05$, які вважали достовірними.

Таблиця 4.3

Клінічний аналіз крові в обстежених жінок

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Гемоглобін, г/л	Основна група (n=60)	0,96; 0,05	102,4±7,3	p_{1-2}=0,09 p_{1-3}=0,05 p_{2-3}=0,05	**0,05**
	Група порівняння (n=30)	0,75; 0,001	105,3±5,4		
	Контроль (n=30)	0,92; 0,02	139,8±5,6		
Гематокрит, %	Основна група (n=60)	0,98; 0,30	35,9±5,7	p_{1-2}=0,33 p_{1-3}=**0,004** p_{2-3}<**0,001**	**0,0001**
	Група порівняння (n=30)	0,91; 0,01	34,4±3,7		
	Контроль (n=30)	0,96; 0,29	39,8±2,7		
ШЗЕ, мм/год	Основна група (n=60)	0,78; 0,001	8,1±5,4	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=0,78 p_{2-3}=0,23	0,20
	Група порівняння (n=30)	0,80; 0,001	7,1±3,7		
	Контроль (n=30)	0,94; 0,07	5,6±1,3		
Тромбоцити, $x10^9$/л	Основна група (n=60)	0,89; 0,0001	224,9±43,4	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=0,09 p_{2-3}=0,05	0,05
	Група порівняння (n=30)	0,91; 0,02	298,5±79,7		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,67	327,4±49,9		
Лейкоцити, $x10^9$/л	Основна група (n=60)	0,94; 0,004	7,2±1,9	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=1,0 p_{2-3}=1,0	0,69
	Група порівняння (n=30)	0,94; 0,09	5,9±1,5		
	Контроль (n=30)	0,92; 0,02	5,1±0,8		

Результати біохімічного аналізу крові та мікроелементів у жінок на АМК та МС достовірної різниці з показниками групи контролю не виявили, крім підвищеного рівня глюкози – 7,3±0,9 ($p<0,05$). При дослідженні ліпідограми виявлені такі показники, що представлені на рис.4.1 .

Як видно з рис.4.1, у жінок основної групи зазначалася дисліпідемія у вигляді достовірного підвищення рівнів тригліцеридів (2,4±0,4 ммоль/л), загального холестерину (6,3±0,5 ммоль/л), ЛПНЩ (4,5±0,8 ммоль/л) та коефіцієнта атерогенності (4,7±0,3).



Рис. 4.1. Показники ліпідограми обстежених жінок.

Таким чином, виявлені відхилення в аналізах крові хворих основної групи вказують на анемію, тромбоцитопенію, гіперглікемію, дисліпідемію.

що 100% жінок основної групи мали всі 5 пунктів, що характеризують метаболічний синдром. У групі порівняння в 4 жінок (13,3%) виявлено підвищення АТ > 130/85 мм рт. ст. та рівня глюкози >5,6 ммоль/л, а також зниження показника ХЛ ЛПВЩ <1,3 ммоль/л, що є недостатнім для діагнозу метаболічний синдром.

4.2. Гормональний стан обстежених хворих

Дослідження гормонального стану хворих на АМК на тлі МС включало визначення інсуліну, лептину, адипонектину, кортизолу, вазопресину та С-пептиду. Вибір гормонів обумовлений як наявністю

метаболічного синдрому, так і АМК, а також впливом стресових факторів під час військової агресії. За результатами дослідження звертає на себе увагу суттєве підвищення вмісту інсуліну у хворих основної групи (22,8±2,6 мкМО/мл) у 3,7 разів, порівняно з контрольною групою (6,1±0,5 мкМО/мл) та у 2,4 рази щодо групи порівняння (9,5±1,4 мкМО/мл), ці дані можуть вказувати на наявність інсулінорезистентності в цих пацієнток.

Кортизол був підвищений у хворих основної групи (781,3±26,4 нмоль/л) щодо показника контрольної у 2,7 разів (294,5±15,2 нмоль/л). У групі порівняння кортизол також був підвищений порівняно з контрольною групою в 2,2 рази (659,6±21,3 нмоль/л), що може бути обумовлено як стресовою ситуацією хворої через воєнний стан, наявність кровотечі, так і метаболічними розладами. Вазопресин (антидиуретичний гормон) також був підвищеним удвічі у хворих групи порівняння (2,6±0,2 нг/мл), але більш виразним у жінок основної групи (3,5±0,3 нг/мл) у 2,9 разів щодо контрольних показників (1,2±0,1 нг/мл), і це може обумовлювати ангіоспазм, підвищення тиску та затримку рідини в організмі хворих на МС (табл. 4.5).

Уміст С-пептиду, що вказує на функцію підшлункової залози та відображає обсяг ендогенного інсуліну, удвічі зростав у жінок основної групи (6,4±0,8 нг/мл) порівняно з контрольною групою (3,2±0,3 нг/мл) і в 1,6 разів був вище рівня пацієнток з групи порівняння (3,9±0,5 нг/мл), і це може вказувати на інсулінорезистентний стан у жінок на МС, цукровий діабет 2 типу, ожиріння (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Результати гормонального обстеження пацієнток

Гормон	Основна група (n=60)	Група порівняння (n=30)	Контрольна группа (n=30)
Кортизол, нмоль/л	781,3±26,4*	659,6±21,3*	294,5±15,2
Вазопресин, нг/мл	3,5±0,3*	2,6±0,2*	1,2±0,1
С-пептид, нг/мл	6,4±0,8*,**	3,9±0,5	3,2±0,3

Примітка: *вірогідна відмінність від контрольної групи ($p<0,05$);
** вірогідна відмінність від групи порівняння ($p<0,05$)

При вивченні гормонів, залежних від жирової тканини (лептин, адипонектин та їх співвідношення), виявлено підвищення вмісту лептину в жінок основної групи (12,3±0,9 нг/мл) порівняно з контролем (4,1±0,6 нг/мл) та групою порівняння (5,2±0,8 нг/мл), перевищуючи зазначені показники в 3 та в 2,4 рази відповідно. Рівень адипонектину був у 2,7 разів нижче в пацієнток основної групи (5,9±0,7 нг/мл) порівняно з контрольними показниками (15,8±2,1 нг/мл) та в 2,1 рази – з групою порівняння (12,4±1,2 нг/мл). Співвідношення Л/А більше 2,0 можна вважати маркером метаболічного синдрому, що підтверджено результатом нашого дослідження, а саме – в основній групі пацієнток цей показник дорівнював 2,08±0,07 проти 0,26±0,03 у жінок контрольної групи та 0,42±0,05 в групі порівняння (рис.4.2.)

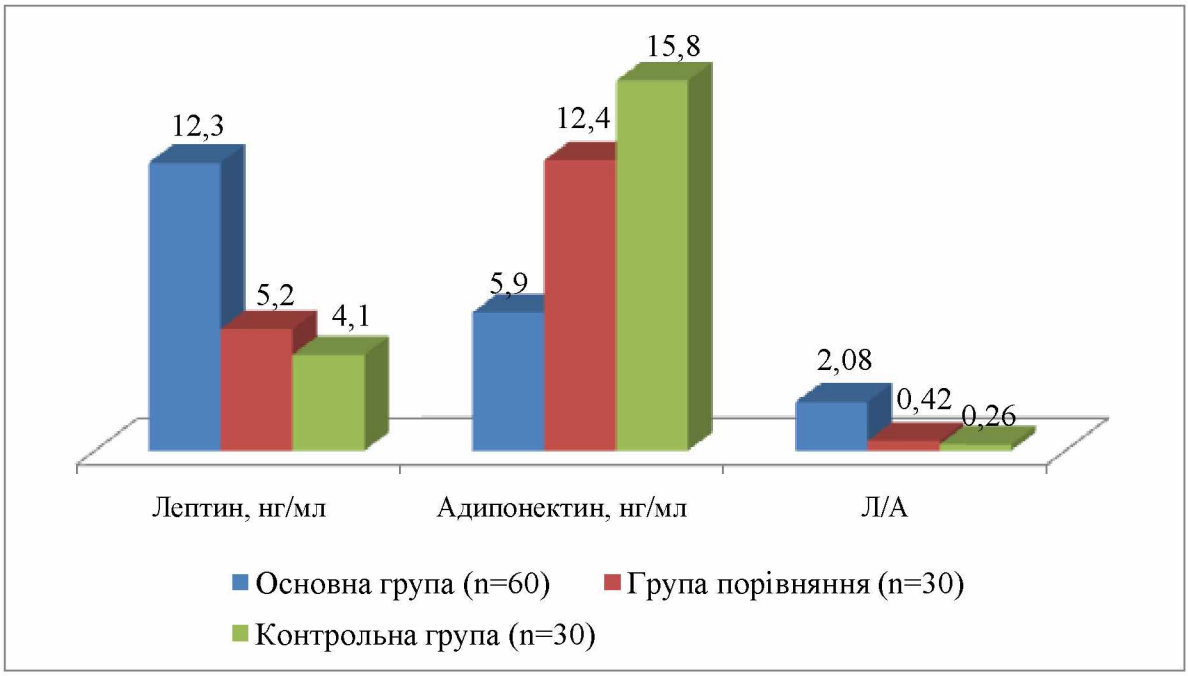


Рис.4.2. Показники гормонів, що залежні від жирової тканини.

4.3. Показники цитокінової та ендотеліальної активності

Відомо, що цитокінові зміни відображають прозапальні процеси в організмі людини та пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [123]. В обстежених пацієнток були досліджені прозапальні та протизапальні цитокіни (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-10, TNFα) (рис. 4.3).

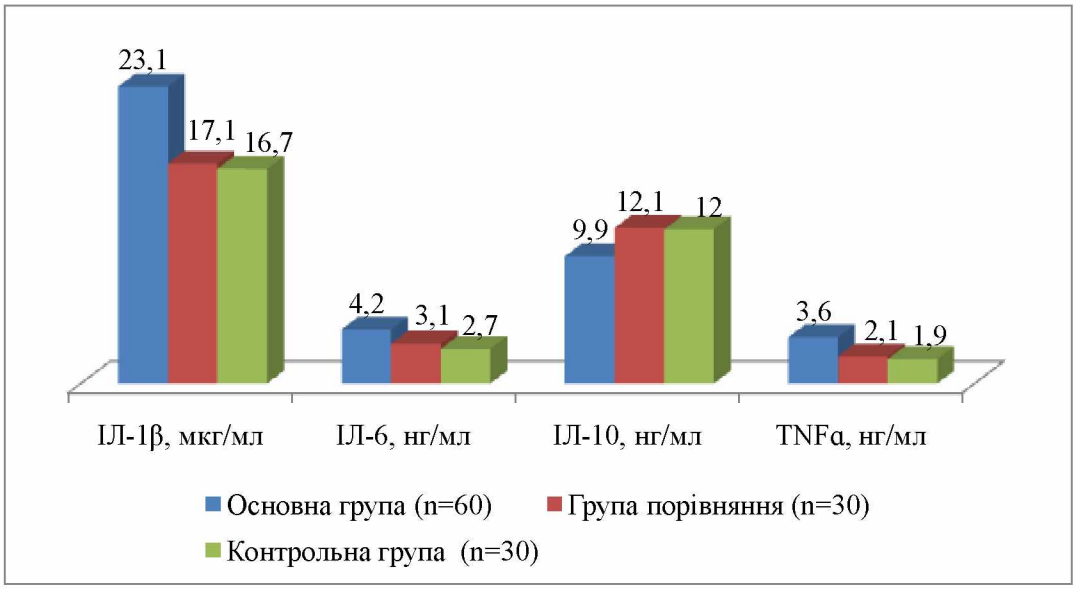


Рис.4.3. Рівень прозапальних та протизапальних цитокінів.

Як видно з рис.4.3, прозапальний цитокін ІЛ-1ß вірогідно підвищувався (23,1±1,1 мкг/мл) у жінок з АМК на тлі метаболічного синдрому ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою (16,7±0,5мкг/мл) та пацієнтками з АМК без ознак МС (17,1±0,7 мкг/мл).

Показник цитокіну ІЛ-6 у пацієнток з АМК та МС (4,2±0,3 нг/мл) був в 1,6 разів вище контрольних показників (2,7±0,2 нг/мл) ($p<0,05$), що майже не відрізнялися від аналогічних даних у жінок на АМК (3,1±0,2 нг/мл).

У свою чергу протизапальний цитокін ІЛ-10 мав низькі значення в жінок на АМК та МС (9,9±0,4 нг/мл) порівняно з жінками з групи порівняння (12,1±0,8 нг/мл) та контрольною групою (12,0±0,6 нг/мл). TNFα, визначений в обстежених пацієнток, продемонстрував майже подвійне зростання його вмісту (3,6±0,3 нг/мл) у жінок з АМК на тлі МС порівняно з контролем (1,9±0,2 нг/мл) та в 1,7 разів вище показників групи порівняння (2,1±0,2 нг/мл).

При вивченні ендотеліальних показників звертало на себе увагу достовірне підвищення вмісту судино-ендотеліального фактора росту (VEGF) у пацієнток основної групи у 2,5 рази (133,7±11,3 нг/мл) порівняно з контрольною групою (54,6±7,8 нг/мл) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Уміст ендотеліальних показників у крові обстежених пацієнток

Показник	Основна група (n=60)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=30)
VEGF, нг/мл	133,7±11,3* **	67,9±8,3	54,6±7,8
ЕТ-1, пг/мл	2,9±0,5*	1,1±0,3	0,8±0,2
eNOS, пг/мл	41,3±3,8* **	65,1±4,7	69,4±6,1

Примітка: *вірогідна відмінність від контрольної групи ($p<0,05$);
** вірогідна відмінність від групи порівняння ($p<0,05$)

Ендотелін -1 (ЕТ-1) був вірогідно вищим у 3,6 разів (2,9±0,5 пг/мл) у жінок основної групи щодо контрольних показників (0,8±+0,2 пг/мл). Рівень ендотеліальної синтази eNOS у пацієнток основної групи був знижений в 1,7 разів (41,3±3,8 пг/мл) порівняно з контрольними показниками (69,4±6,1 пг/мл).

Отримані дані характеризують відмінності в ендотеліальному та цитокіновому статусі пацієнток з АМК та наявністю МС у порівнянні з хворими на АМК та жінками контрольної групи. Особливе патогенетичне значення мають прозапальні та протизапальні цитокіни й фактори ендотеліальної дисфункції.

4.4. Дослідження процесів ериптозу

Для визначення особливостей процесів ериптозу в жінок на АМК та МС дослідження еритроцитів було проведено в 60 обстежених жінок (50%) у Науково-дослідному інституті клінічної та експериментальної медицини Харківського національного медичного університету.

Для аналізу скремблінгу клітинної мембрани фарбування еритроцитів анексином V застосовувалося в 30 жінок, які мали АМК на тлі МС (основна група), у 15 хворих на АМК (група порівняння) та в 15 жінок без соматичної та гінекологічної патології (контрольна група). Отримані результати представлені в табл.4.6.

Таблиця 4.6

Екстерналізація фосфатидилсерину (ФС) в еритроцитах обстежених жінок (Me [IQR])

Групи	Показник	
	Відсоток від анексин V-позитивних еріптозних клітин, %	Середня інтенсивність флуоресценції анексину V-FITC, a.u.
Основна група (n = 30)	2,14 [1,40; 2,88], $p_1 = 0,0025$; $p_2 > 0,05$	321 [298; 335], $p_1 = 0,0268$ $p_2 > 0,05$
Група порівняння (n = 15)	1,20 [0,90; 1,49], $p_1 > 0,05$	290 [248; 320], $p_1 > 0,05$
Контрольна група (n = 15)	0,80 [0,60; 1,24]	260 [220; 294]

Примітка: p_1 - відносно контрольної групи;
p_2 - відносно групи порівняння

Як видно з таблиці 4.6, у контрольній групі незначний відсоток клітин (0,80%) мав екстерналізацію фосфатидилсерину, тобто аномальне скрембування клітинних мембран. У хворих на АМК цей показник дорівнював 1,20% ДІ [0,90; 1,49] і був статистично несуттєво вищим (p_1>0,05), тоді як у жінок із АМК на тлі МС відсоток еритроцитів, що піддаються впливу ФС, був у 2,7 разів вищим – 2,14% ДІ [1,40; 2,88]), порівняно з жінками контрольної групи (p_1 = 0,0025) та в 1,8 разів вище відповідних показників у хворих групи порівняння (p_2>0,05). Подібна тенденція спостерігалася й при аналізі значень середньої інтенсивності флюоресценції анексину V-FITC, що дозволило кількісно охарактеризувати екстерналізацію ФС в еритроцитах. Збільшення значень середньої інтенсивності флюоресценції в пацієнток на АМК, порівняно з контрольною групою, було статистично незначним – 290 a. u. ДІ [248; 320] (p_2>0,05). У свою чергу поєднання АМК та МС призвело до статистично значущого підвищення значень середньої інтенсивності флюоресценції анексину V-FITC – 321 a. u. ДІ[298; 335] порівняно з контрольною групою (p_1=0,0268).

З метою характеристики еріптозу було використано забарвлення анексином V-FITC для визначення ступеня транслокації фосфатидилсерину

на зовнішній листок клітинної мембрани еритроцитів. Репрезентативні гістограми флуоресценції суспензій еритроцитів з анексином V-FITC, приготовлених з еритроцитів, наведено на рис.4.4.

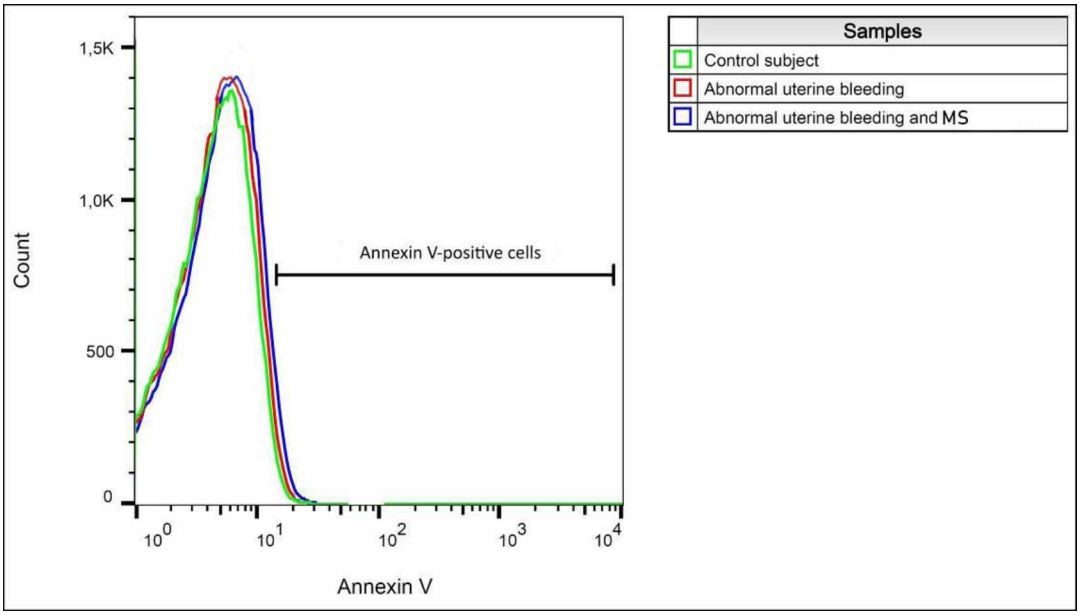


Рис. 4.4. Репрезентативна гістограма флуоресценції суспензій еритроцитів з анексином V-FITC.

Таким чином, фарбування анексином V вказує на активацію ериптозу у хворих на АМК та МС. Окислювально-відновний статус (ОВС) клітин крові оцінювався шляхом фарбування H2DCFDA, що дозволяє виявити рівень АФК усередині клітин. Зокрема, значення середньої інтенсивності флюоресценції DCF у жінок на АМК не показали вірогідної різниці з контрольними зразками крові. Але коморбідна патологія призвела до перегенерації АФК, про що свідчить статистично значуще підвищення флуоресценції DCF до 328 ДІ [293; 335] (p_1 = 0, 0176). (табл. 4.7 і рис. 4.5).

На рисунку 4.6 представлена флуоресценція DCF у життєздатних лейкоцитах (CD45-позитивні, 7-AAD-негативні клітини). Жодних змін флуоресценції DCF не спостерігалося в циркулюючих лейкоцитах, що отримані в пацієнток основної групи та групи хворих на АМК порівняно з контрольною групою.

Таблиця 4.7

Окислювально-відновний статус циркулюючих еритроцитів і лейкоцитів в обстежених жінок

(Me [IQR])

Групи	Показник	
	Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну в еритроцитах, a. u.	Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну в лейкоцитах, a. u.
Основна група (n = 30)	287 [258; 305], $p_1 > 0.05$	4752 [4183; 5311], $p_1 > 0.05$
Група порівняння (n = 15)	328 [293; 335], $p_1 = 0.0176$ $p_2 > 0.05$	4501 [4251; 5140], $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$
Контрольна група (n = 15)	270 [247; 290]	4706 [3971; 5291]

Примітка: p_1 – відносно контрольної групи,
p_2 – відносно групи порівняння

Забарвлення H2DCFDA використовували для оцінки редокс-статусу еритроцитів у обстежених жінок (рис. 4.5).

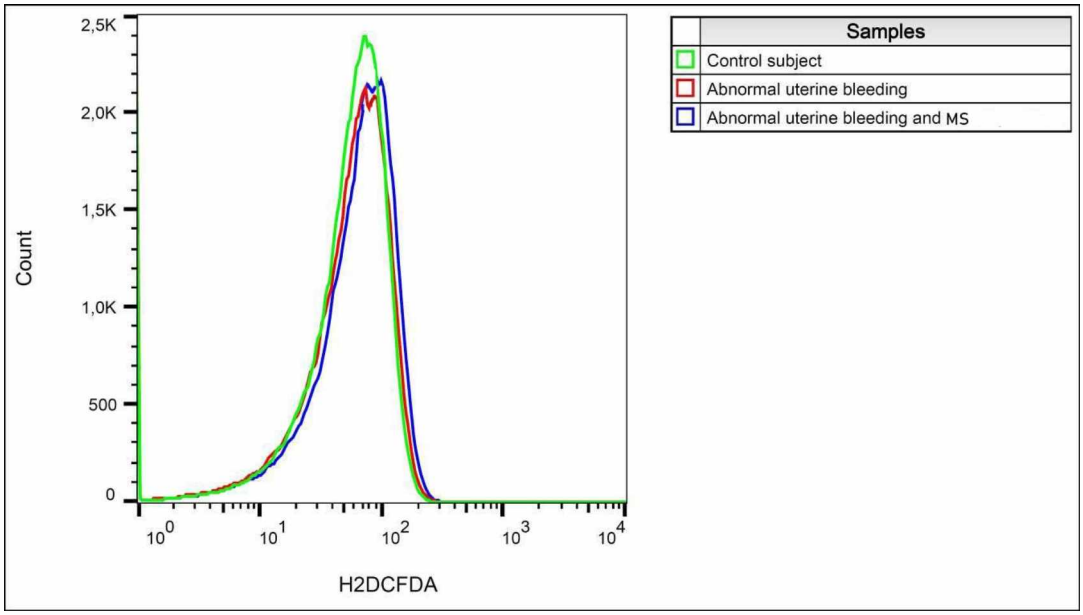


Рис. 4.5. Репрезентативні гістограми накладання флуоресценції дихлорфлуоресцеїну (DCF) свідчать про внутрішньоклітинні рівні АФК в еритроцитах.

Забарвлення H2DCFDA дозволило оцінити генерацію АФК у життєздатних лейкоцитах обстежених жінок, репрезентативні гістограми флуоресценції дихлорфлуоресцеїну (DCF) у лейкоцитах пацієнток з кожної групи дозволяють порівняти генерацію АФК у життєздатних лейкоцитах.

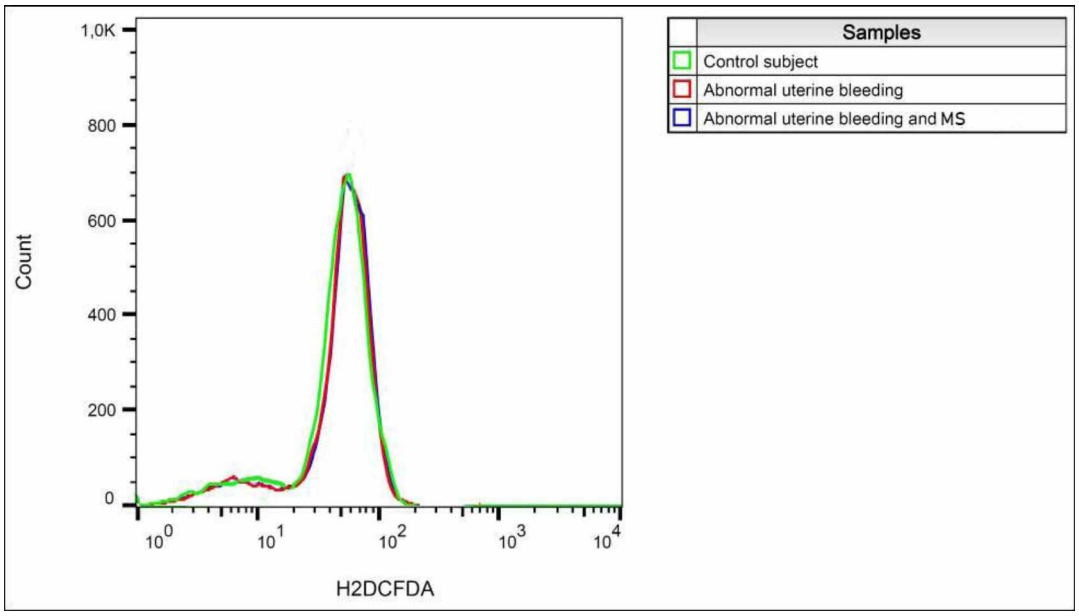


Рис. 4.6. Репрезентативні гістограми флуоресценції дихлорфлуоресцеїну (DCF) у лейкоцитах

Так, АМК на тлі МС супроводжуються порушенням окислювально-відновного гомеостазу в еритроцитах та незачепленням окислювально-відновного статусу лейкоцитів.

Результати флуоресцентних вимірювань спектрів флуоресцентних зондів O1O і PH7, пов'язаних з еритроцитами та з лейкоцитами обстежених жінок, представлено в табл.4.8, рис 4.7 та рис.4.8.

Короткохвильові флуоресцентні смуги, що спостерігаються в спектрах зондів, відносяться до нормальних форм зондів, у той час як довгохвильові флуоресцентні смуги відносять до флуоресценції форм фототаутомера фотоавтовимірювача зонда.

Статистично значущі ($p1 = 0{,}0003$ і $p_1 < 0{,}0001$) помітні зміни спектрів флуоресценції зонда O1O визначаються в еритроцитах хворих основної групи та групи порівняння (рис. 4.4, панель А).

Таблиця 4.8

Коефіцієнт інтенсивності флуоресценції зондів 2-(2-гідрокси-феніл)-5-феніл-1,3-оксазол і 2-(2-гідрокси-феніл)-фенантро[9,10-д]-1,3-оксазол (I_T^*/I_N) у циркулюючих еритроцитах і лейкоцитах обстежених жінок (Me [IQR])

	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 15)	Контрольна група (n = 15)
I_T^*/I_{N^*} коефіцієнт інтенсивності флуоресценції 2-(2-гідрокси-феніл)-5-феніл-1,3-оксазол в еритроцитах, а. u.	1.42 [1.36; 1.48], $p_1 < 0.0001$ $p_2 > 0.05$	1.34 [1.30; 1.40], $p_1 = 0.0003$	1.25 [1.19; 1.34]
I_T^*/I_{N^*} коефіцієнт інтенсивності флуоресценції 2-(2-гідрокси-феніл)-фенантро[9,10-d]-1,3-оксазол в еритроцитах, а. u.	1.66 [1.57; 1.72], $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	1.61 [1.54; 1.75], $p_1 > 0.05$	1.58 [1.48; 1.69]
I_T^*/I_{N^*} коефіцієнт інтенсивності флуоресценції 2-(2-гідрокси-феніл)-5-феніл-1,3-оксазол в лейкоцитах, а. u.	2.78 [2.51; 3.00], $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	2.69 [2.55; 2.84], $p_1 > 0.05$	2.72 [2.59; 2.95]
I_T^*/I_{N^*} коефіцієнт інтенсивності флуоресценції 2-(2-гідрокси-феніл)-фенантро[9,10- d]-1,3-оксазол у лейкоцитах, а. u.	1.65 [1.58; 1.72], $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	1.63 [1.60; 1.70], $p_1 > 0.05$	1.68 [1.61; 1.78]

Примітка: p_1 – відносно контрольної групи,
p_2 – відносно групи порівняння

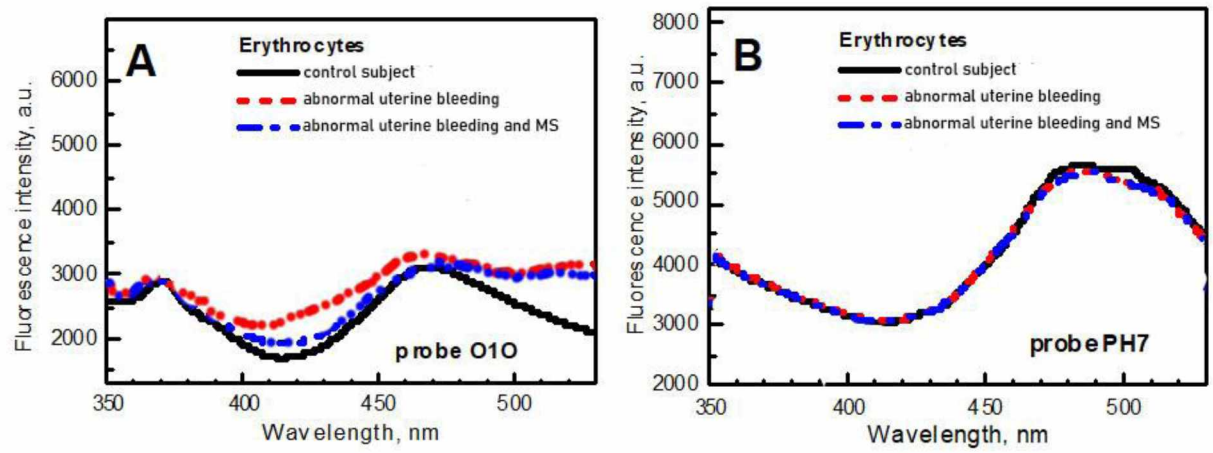


Рис. 4.7. Репрезентативні спектри флуоресценції зондів O1O (панель A) і PH7 (панель B) в еритроцитарних суспензіях: (a) контрольна група (чорна суцільна лінія), (b) група порівняння (червона пунктирна лінія), (c) основна група (синя штрих-пунктирна лінія).

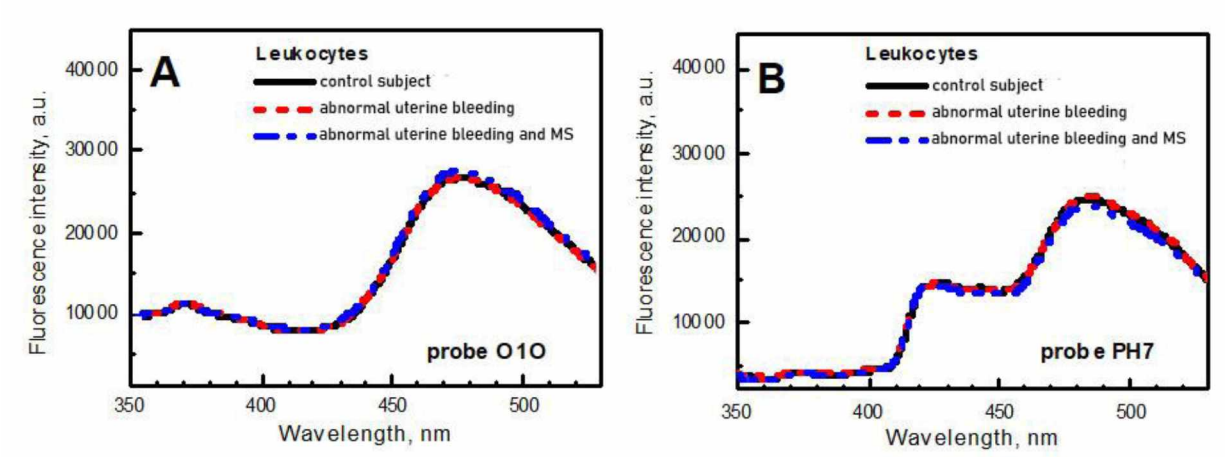


Рис. 4.8. Репрезентативні спектри флуоресценції зондів O1O (панель A) і PH7 (панель B) у лейкоцитарних суспензіях: (a) контрольний зразок (чорна суцільна лінія), (b) група порівняння (червона пунктирна лінія), (c) основна група (синя штрих-крапка-крапка).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження еритроцитів спостерігалося значне статистично допустиме збільшення коефіцієнта інтенсивності флуоресценції I_T^*/I_{N^*}, що свідчить про зниження гідратації клітинних мембран в еритроцитах. Слід зазначити, що додатковим свідченням згаданого зниження гідратації ділянки розташування зонда O1O є довгохвильовий зсув (5 нм) флуоресцентного максимуму фототаутомера (T*). У свою чергу, спектри зонда PH7 в мембранах еритроцитів, отримані від пацієнток з АМК та АМК на тлі МС, не показали суттєвої різниці порівняно з контрольною групою: зміни коефіцієнта інтенсивності флуоресценції I_T^*/I_{N^*} виявляються статистично незначними ($p_{1,2} > 0,05$). Отриманий результат указує на відсутність змін гідратації мембран і, таким чином, у ліпідному порядку в ділянці розташування зонда PH7: тобто в менш полярній і більш гідрофобній ділянці ліпідної мембрани. У мембранах лейкоцитів хворих основної групи та групи порівняння жодних змін у спектрах флуоресценції обох зондів не спостерігалося, порівняно з відповідними спектрами групи контролю, отже, ніяких статистично значущих змін ($p_{1,2} > 0,05$). У співвідношенні I_T^*/I_N^* були знайдені зонди O1O і PH7. Це означає, що ніяких

змін гідратації ліпідної мембрани лейкоцитів і, отже, у порядку ліпідів мембрани не спостерігалося (рис.4.8).

Отже, фарбування анексином V виявило активацію ериптозу у хворих на АМК та МС. Крім того, у цих пацієнток в еритроцитах розвинувся окисидативний стрес, про що свідчить підвищення рівня внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК). Оксидативний стрес супроводжувався зміною фізико-хімічних властивостей мембран еритроцитів, зокрема зниженням гідратації мембран і збільшенням об'єму ліпідів, що може свідчити про посилене перекисне окислення ліпідів. Ці зміни також спостерігалися у хворих на АМК, однак меншою мірою. У той же час окислювально-відновний стан лейкоцитів та фосфоліпідних бішарів їх клітинних мембран не було порушено у хворих основної групи та групи порівняння.

Таким чином, АМК у поєднанні з метаболічним синдромом пов'язані з активацією ериптозу, розвитком оксидативного стресу в еритроцитах і зміною фізико-хімічних властивостей фосфоліпідного бішару клітинних мембран в еритроцитах.

При фарбуванні анексином V виявлена активація ериптозу, на що вказувало статистично значуще підвищення значень середньої інтенсивності флуоресценції анексину V-FITC (p1=0,0262), флуоресценції DCF (p1=0,0176), підвищення рівня внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК), це може свідчити про оксидативний стрес, посилене перекисне окислення ліпідів та ериптоз у жінок на метаболічний синдром та аномальні маткові кровотечі.

4.5. Коагуляційні показники та інші фактори згортання крові

Ураховуючи наявність маткової кровотечі в обстежених хворих, було вирішено дослідити показники коагулограми та інших факторів згортання крові. Показники коагулограми представлені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Показники коагулограми в обстежених хворих

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Протромбіновий індекс(%)	Основна група (n=60)	0,94; 0,005	99,37±13,01 100,9(91,2-**107,4)**	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}≤**0,001** p_{2-3}≤**0,001**	≤**0,001**
	Група порівняння (n=30)	0,94; 0,09	99,52±14,78		
	Контроль (n=30)	0,83; 0,002	85,25±7,06 90,6(82,3-116,7		
МНО	Основна група (n=60)	0,72; 0,001	0,95±0,28 1,0(0,9-1,2)	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=0,24 p_{2-3}=0,21	0,13
	Група порівняння (n=30)	0,82; 0,001	1,14±0,27 1,1(0,9-1,2)		
	Контроль (n=30)	0,90; 0,009	0,99±0,08 0,9(0,9-1,0)		
Тромбіновий час	Основна група (n=60)	0,73; 0,001	13,58±1,93 13,3(**12,7**-14,4)	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=1,0 p_{2-3}=1,0	0,99
	Група порівняння (n=30)	0,97; 0,66	13,45±1,21		
	Контроль (n=30)	0,91; 0,02	13,51±1,11 13,4(12,3-14,3)		
АЧТЧ ІП	Основна група (n=60)	0,86; 0,001	24,95±2,95 24,3(23,1-25,5)	p_{1-2}=0,17 p_{1-3}=0,17 p_{2-3}=1,00	0,10
	Група порівняння (n=30)	0,95; 0,14	23,68±1,63		
	Контроль (n=30)	0,92; 0,003	24,81±2,10 24,5(22,7-26,5)		
Фібринолітична активність	Основна група (n=60)	0,83; 0,001	209,71±24,02 199,0(189-231)	p_{1-2}≤**0,001** p_{1-3}≤**0,001** p_{2-3}=1,00	≤**0,001**
	Група порівняння (n=30)	0,94; 0,07	186,77±6,64		
	Контроль (n=30)	0,80; 0,0007	206,13±2,95 200(197,3-211)		
Час згортання крові	Основна група (n=60)	0,95; 0,02	34,46±2,03 34,5(32,5-35,6)	p_{1-2}=0,46 p_{1-3}=1,0 p_{2-3}=1,0	0,36
	Група порівняння (n=30)	0,94; 0,08	33,84±1,72		
	Контроль (n=30)	0,93;0,05	34,12±1,39		
Час кровотечі	Основна група (n=60)	0,95; 0,01	2,82±0,33 2,89(2,65-2,99)	p_{1-2}=**0,004** p_{1-3}=0,58 p_{2-3}=0,26	**0,004**
	Група порівняння (n=30)	0,88; 0,003	2,57±0,32 2,45(2,34-2,89)		
	Контроль (n=30)	0,89; 0,004	2,73±0,21 2,77(2,65-2,89)		

За даними коагулограми, у жінок основної групи визначили підвищення протромбінового часу та фібринолітичної активності в 46 (76,7%) хворих у порівнянні з контрольною групою ($p<0,001$), що може вказувати на гіпокоагуляцію та дефіцит вітаміну К.

На коагуляційні показники впливають низка факторів (фактор Віллебранда), мікроелементів (кальцій), вітамінів (вітамін К), що представлені в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Показники факторів, які впливають на згортання крові

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Фактор Віллебранда, нг/мл	Основна група (n=60)	0,89; 0,22	34,6±4,1	p_{1-2}=**0,03**	≤**0,001**
	Група порівняння (n=30)	0,87; 0,11	21,2±2,1	p_{1-3}=**0,03**	
	Контроль (n=30)	0,96; 0,82	5,1±0,8	p_{2-3}≤**0,001**	
Вітамін К, мкг/л	Основна група (n=60)	0,85; 0,05	26,1±4,4	p_{1-2}=0,12	**0,0001**
	Група порівняння (n=30)	0,91; 0,29	31,6+3,4	p_{1-3}≤**0,001**	
	Контроль (n=30)	0,99; 0,99	39,3±1,8	**p_{2-3}=0,05**	
Кальцій, ммоль/л	Основна група (n=60)	0,91; 0,28	2,1±0,1	p_{1-2}=1,0	**0,0001**
	Група порівняння (n=30)	0,97; 0,92	2,1±0,1	p_{1-3}=0,001	
	Контроль (n=30)	0,96; 0,82	2,6±0,2	p_{2-3}≤**0,001**	

Показник фактора Віллебранда при АМК у поєднанні з МС, тобто у жінок основної групи, дорівнював 34,6±4,1 нг/мл, перевищуючи показники групи порівняння (21,2±2,1 нг/мл) в 1,6 разів ($p<0,05$), а показники контрольної групи (5,11±0,8 нг/мл) – у 6,8 разів ($p<0,001$).

Рівень вітаміну К, який впливає на фактори згорання (II, VII, IX, X) у жінок з АМК коливалися від 26,1 до 39,3 мкг/мл, у середньому 33,6±3,9 мкг/мл. У жінок основної групи вітамін К дорівнював 31,6±3,4 мкг/мл, коливаючись від 24,08 до 32,11 мкг/мл. У жінок контрольної групи цей показник дорівнював 39,3±1,8 мкг/мл (36,2-42,11 мкг/мл). Як видно з результатів обстеження, вітамін К був нижчим в 1,5 разів у жінок з АМК на тлі МС у порівнянні з контрольними показниками ($p<0,05$).

Рівень кальцію у жінок з АМК (2,1±0,1 ммоль/л) та у хворих на АМК з МС (2,1±0,1 ммоль/л) був зниженим у порівнянні з контрольною групою (2,6±0,2 ммоль/л).

При кореляційному аналізі з розрахунком коефіцієнта Спірмена (значення r = 0,1-0,3 відповідали слабкому зв'язку; 0,4-0,7 – помірному; 0,7-1,0 – високому) було визначено, що між АМК та рівнем кальцію був виявлений високий зворотний (p=0,001; r=-0,9072) кореляційний зв'язок (рис.4.9).

Щодо відношення АМК та рівнем вітаміну К, був виявлений достовірний помірний зворотній (p=0,001; r=-0,66647) кореляційний зв'язок (рис.4.10).

На рис.4.11 відображений достовірний високий (p=0,001; r=0,87180) кореляційний зв'язок між АМК та фактором Віллебранда у досліджуваних жінок.

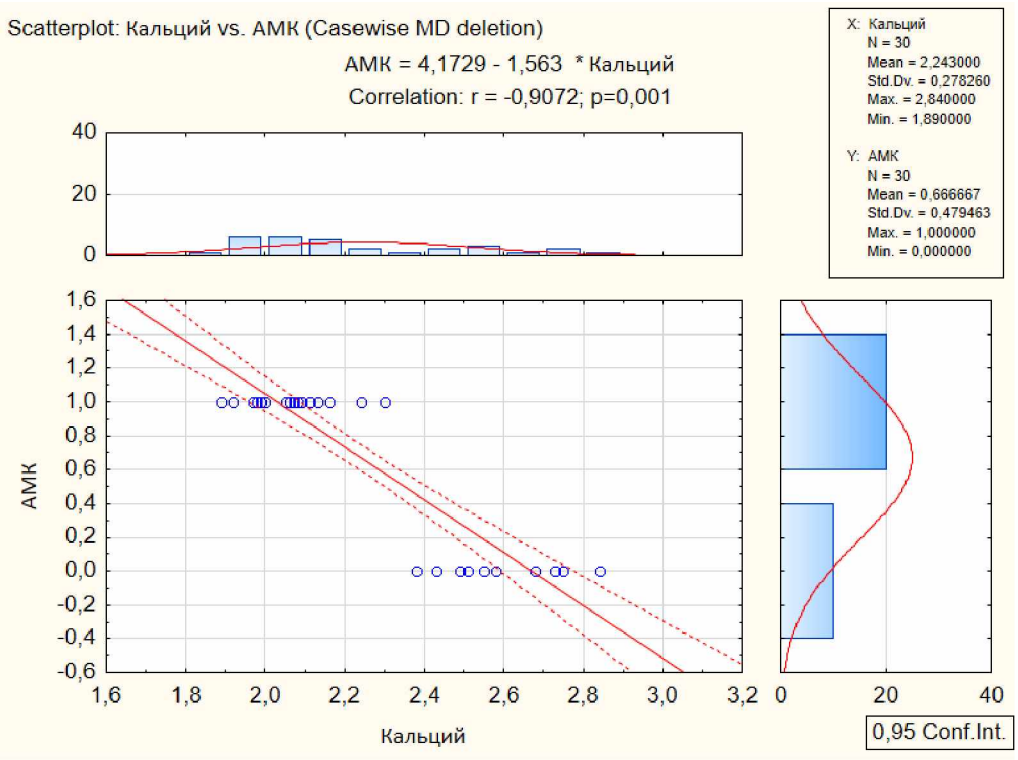


Рис.4.9. Кореляційний зв'язок АМК з рівнем кальцію.

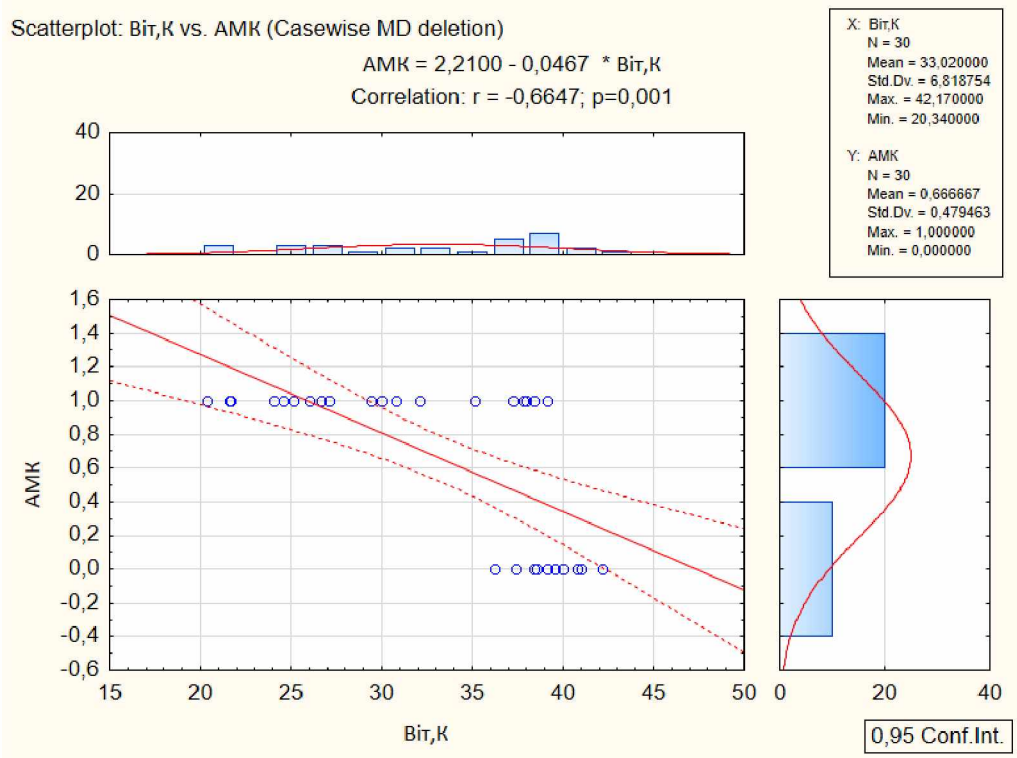


Рис.4.10. Кореляційний зв'язок АМК з рівнем вітаміну К.

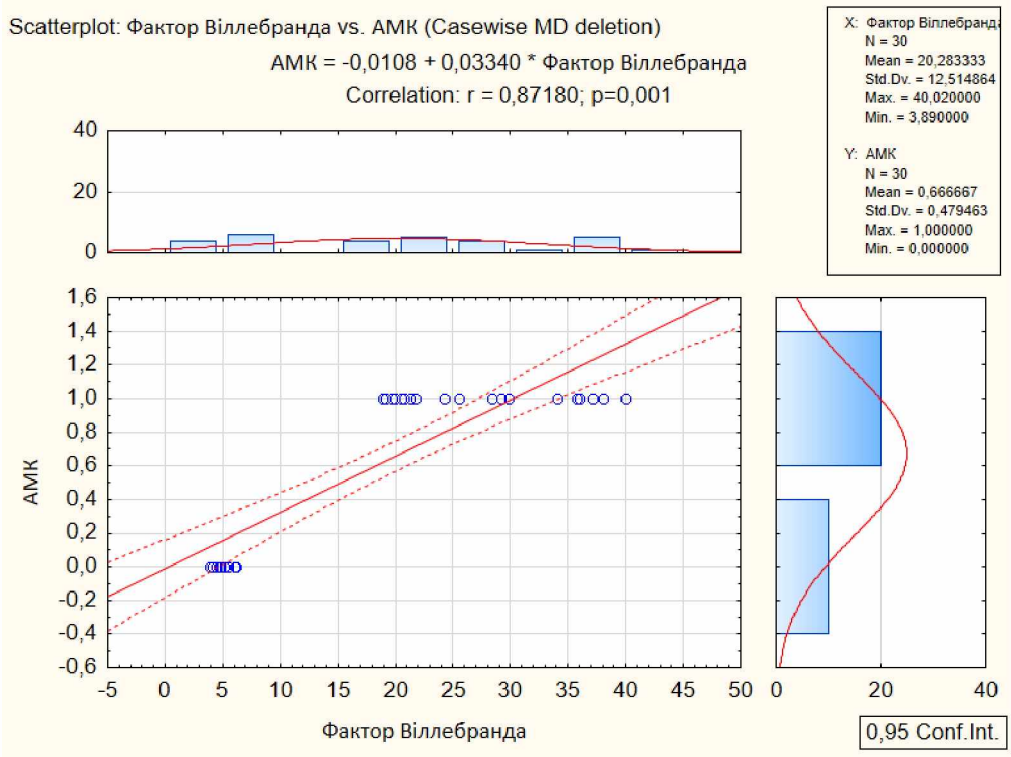


Рис.4.11. Кореляційний зв'язок АМК з фактором Віллебранда.

4.6. Мікробіологічний стан умісту кишківника

Мета цього етапу дослідження – вивчення мікрофлори кишківника в пацієнток з АМК та метаболічним синдромом для визначення його патогенетичного впливу на функцію вітаміну К для подальшого підвищення ефективності лікування АМК у жінок з МС.

У жінок контрольної групи при дослідженні мікрофлори кишківника кількість Bifidobacterium bifidum сягала 10^9 КУО/г, Lactobacillus sp. дорівнювали 10^7 КУО/г, кількість E.coli з НФА (нормальною ферментативною активністю) становила10^8 КУО/г, зі ЗФА (зниженою ферментативною активністю) була менше 10^5 КУО/г, лактозонегативних (ЛН) E.coli також було менше 10^5 КУО/г, як і гемолітичних (Г) E.coli менше10^5 КУО/г, уміст Enterococcus faecalis сягав 10^8 КУО/г, кількість Staphilococcus aureus була нижче 10^3 КУО/г, епідермального дорівнювали 10^3/г, коагулозонегативний стафілокок – менше 10^3/г, умовно-патогенні ентеробактерії (УПЕ) – 10^8 КУО/г, гриби роду Candida – $<10^3$ КУО/г, неферментуючі мікроорганізми (НФМ) та інші (протей, клебсієли, колостридії – не виявлені.

Жінки, які мали АМК на тлі МС (основна група) у випорожненнях мали Bifidobacterium bifidum , що були знижені до 10^5КУО/г, Lactobacillus sp також дорівнювали 10^5КУО/г), E.coli з НФА знижена до 10^3КУО/г, E.coli із ЗФА дорівнювала 10^5 КУО/г, лактозонегативна активність E.coli була знижена до 10^3КУО/г, гемолітичні E.coli — 10^3 КУО/г, Enterococcus faecalis знижений 10^5 КУО/г, підвищені Staphilococcus aureus більше 10^5КУО/г, та Staphylococcus epidermidis 10^6 КУО/г, коагулозонегативний стафілокок підвищений 10^5 КУО/г, умовно-патогенні ентеробактерії переважно 10^5 КУО/г, гриби роду Candida підвищені до 10^5 КУО/г, НФМ – не знайдено,

У групі порівняння у випорожненнях пацієнток з АМК без ознак МС кількість біфідобактерій становила 10^7 КУО/г, кількість лактобацил дорівнювала 10^5 КУО/г, кишкова паличка з НФА сягала 10^6 КУО/г, зі зниженою ферментативною активністю – 10^3КУО/г, гемолітична – 10^5 КУО/г лактозонегативних форм 10^5КУО/г, фекальних ентерококів було 10^7КУО/г,

золотистого стафілококу $<10^3$ КУО/г, епідермального – 10^4 КУО/г, коагулозонегативний стафілокок 10^5 КУО/г, умовно-патогенні ентеробактерії – 10^5КУО/г, протеїв та патогенний бактерій не виявлені, гриби роду кандида менше10^3 КУО/г, .

Порівняння результатів мікробіологічного дослідження випорожнень з кишківника в обстежених жінок представлені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Результати дослідження мікрофлори кишківника

Показники мікрофлори	Основна група (n=60)	Група порівняння (n=30)	Контроль (n=30)	P
Bifidobacterium bifidum	10^5	10^7	10^9	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$
Lactobacillus sp.	10^5	10^5	10^7	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$
E.coli із НФА	10^3	10^6	10^8	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$
E.coli із ЗФА	10^3	10^5	10^5	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$
ЛН E.coli	10^3	10^5	10^5	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$
Г E.coli	10^3	10^5	10^5	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$
Enterococcus faecalis	10^5	10^7	10^8	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$
Staphylococcus aureus	10^5	10^3	$<10^3$	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$
Staphylococcus epidermidis	10^6	10^4	$<10^3$	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$
Staphylococcus. saprophyticus	10^5	10^5	10^3	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$
УПФ	10^5	10^5	10^8	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$
Гриби роду Candida	10^5	10^3	$<10^3$	$P_1<0,05$ $P_2>0,05$

Примітка: P_1 - відмінність показників контрольної групи з результатами основної групи
P_2 – відмінність контрольної групи з результатами групи порівняння

Таким чином, при порівнянні мікрофлори кишківника обстежених жінок було виявлено зниження вмісту Bifidobacterium bifidum з 10^9 КУО/г у вагітних контрольної групи до 10^7 КУО/г при АМК і до 10^5 КУО/г при АМК на тлі МС (($P<0,05$). Також зазначалося зниження Lactobacillus sp з 10^7 КУО/г

в контролі до 10^5 КУО/г – у пацієнток з АМК на тлі МС (Р <0,05). Звертало на себе увагу зниження кількості E.coli з нормальною ферментативною активністю з 10^8 КУО/г у здорових жінок до 10^3 КУО/г – у жінок з АМК на тлі МС (р<0,05).

Достовірно знижувалася лактозонегативна активність E.coli з 10^5 КУО/г у контролі до 10^3 КУО/г при АМК на тлі МС (р<0,05). Зазначалося зниження Enterococcus faecalis з 10^8 КУО/г у контролі до 10^5 КУО/г при АМК у жінок на МС (р<0,05). Також підвищувався вміст Staphylococcus epidermidis з 10^3 КУО/г до 10^6 КУО/г при АМК у жінок з МС (р <0,05) та Staphylococcus aureus з 10^3 КУО/г до 10^5 КУО/г у вказаних пацієнток (р <0,05). Коагулонегативний філотип (Staphylococcus saprophyticus) збільшувався у жінок з АМК на тлі МС з 10^3 КУО/г до 10^5 КУО/г у зазначених пацієнток (р <0,05). Також вірогідні зміни мали гемолітичні форми кишкової палички, гриби роду Кандида та умовно патогенна флора, яка кількісно відрізнялась у жінок на АМК та МС.

Отже, аналізуючи отримані результати дослідження випорожнень в обстежених пацієнток, звертає на себе увагу той факт, що найбільші відмінності виявлені в пацієнток з АМК на тлі МС майже за всіма параметрами, що характеризують кишкову флору вмісту кишківника. Майже в 100 разів у них була знижена кількість біфідобактерій, лактобацил, лактонегативних та гемолітичних кишкових паличок; зазначалося підвищення вмісту грибів роду кандида, сапрофітного та золотистого стафілококів. У 10-100 тисяч разів знизилися E.coli з нормальною ферментативною активністю, у 1000 разів – уміст Enterococcus faecalis та умовно патогенної флори, що може вказувати на взаємозв'язок між МС у жінок з АМК та кишковою мікрофлорою (вплив МС на вміст кишкової мікрофлори). Подальше обстеження, консультація та рекомендації гастроентеролога в комплексній терапії жінок з аномальними матковими кровотечами та метаболічними порушеннями можна розглядати як

альтернативний шлях корекції видового складу мікрофлори кишківника, що сприятиме зниженню частоти АМК та їх ускладнень.

Резюме. Клініко-лабораторне обстеження хворих на АМК на тлі МС продемонструвало наявність у них залізодефіцитної анемії (зниження гемоглобіну та гематокриту), дисліпідемії (підвищення загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ), інсулінорезистентності (гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищення вмісту С-пептиду), зміни гормонів жирової тканини (підвищення лептину, зниження адипонектину, підвищення їх співвідношення), підвищення кортизолу та антидіуретичного гормону вазопресину. Про порушення цитокінового статусу свідчить збільшення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1в, ІЛ-6, ФНПа) та зниження протизапального ІЛ-10. На ендотеліальну дисфункцію вказують зростання концентрації судиноендотеліального фактора росту, ендотеліну-1 та зменшення ендотеліальної синтази. Показано, що АМК у поєднанні з МС пов'язані з активацією ериптозу, розвитком оксидативного стресу в еритроцитах і зміною фізико-хімічних властивостей фосфоліпідного бішару клітинних мембран в еритроцитах. Разом зі змінами коагулограми виявлено зниження вітаміну К, рівня кальцію та підвищення фактора Віллебранда та визначені високі кореляційні зв’язки між вказаними показниками та АМК у жінок на МС. Вивчення ролі кишкової мікрофлори в пацієнток з АМК на тлі метаболічного синдрому необхідно для подальшого вивчення зв’язку з рівнем вітаміну К, уміст якого залежить від кишкової мікрофлори та впливає на механізм виникнення та клінічні ознаки АМК, що в подальшому необхідно для підвищення ефективності лікування та профілактики гінекологічної патології.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Alieksieieva O, Harkavenko K, Posokhov Y, Prokopyuk V, Lazurenko V, Safonov R. Redox status and cell membrane alterations of circulating leukocytes and erythrocytes in abnormal uterine bleeding. Problems of Endocrine Pathology. 2023;80(1):7-16. DOI: https://doi.org/10.21856/j-

PEP.2023.1.01

2. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Горбач ТВ, Лященко ОА, Афанасьєв ІВ. Роль вітаміну К у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок із метаболічним синдромом. Вісник морської медицини. 2024;2(103):96-105. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688149
3. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Пархоменко ІК, Зуб ОВ, Гаркавенко КВ. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини. 2024;4(175):388-97. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397
4. Гордієнко ПО, Гаркавенко КВ. Роль ериптозу в патогенезі аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник матеріалів, Харків, 2024 Січ 15–17. Харків: ХНМУ; 2024, с.6-7.
5. Гаркавенко КВ. Значення вітаміну К в патогенезі аномальних маткових кровотеч у хворих на метаболічний синдром. ІІІ міжнародна наукова конференція “Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи”. Ужгород, 2024 Жовт 4; с. 203-8.

Розділ 5
РЕЗУЛЬТАТИ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ В ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

5.1. Ультразвукове та доплерометричне дослідження внутрішніх статевих органів

Усім 90 пацієнткам з АМК проводилося ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів у день звернення, 30 жінкам контрольної групи – на 5-8 день менструального циклу. За даними трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗД) положення матки в антефлексіо зустрічалося в 39 (65%) жінок основної групи та у 27 (90%) жінок групи порівняння, а також у всіх жінок групи контролю ($p<0,05$). Асиметрія товщини передньої та задньої стінок матки спостерігалася в 11 (18,3%) пацієнток основної групи та в 5 (16,7%) – у групі порівняння. Розширення порожнини матки більше 12-14 мм за рахунок гіперплазії ендометрія з підвищеною ехогенністю, наявністю гіперехогенних включень візуалізували в 49 (81,7%) жінок основної групи та 19 (63,3%) випадках у групі порівняння ($p<0,05$), що клінічно мало ознаки маткової кровотечі.

У результаті виконання УЗД у пацієнток основної групи було виявлено достовірне збільшення (утричі) товщини М-ехо ендометрія (15,9±0,3 мм) та в 1,64 рази – об'єму ендометрія (4,1±0,2 $см^3$) порівняно з контролем – 5,1 ±0,2 мм та 2,5±0,2 $см^3$, відповідно ($p<0,05$) (рис.5.1).

Наявність поліпоподібних утворень у порожнині матки було виявлено в 39 (65,8%) жінок основної групи та в 19 (63%) пацієнток групи порівняння, що зустрічалися самостійно або з іншою патологією матки. Поліпи ендометрія визначалися у вигляді овальних або округлих утворень, що мали підвищену ехогенність, однорідну ехоструктуру, чіткі та рівні контури, різну локалізацію та розміри, які варіювали від 10 до 30 мм і в середньому дорівнювали 21,8±3,2 мм.

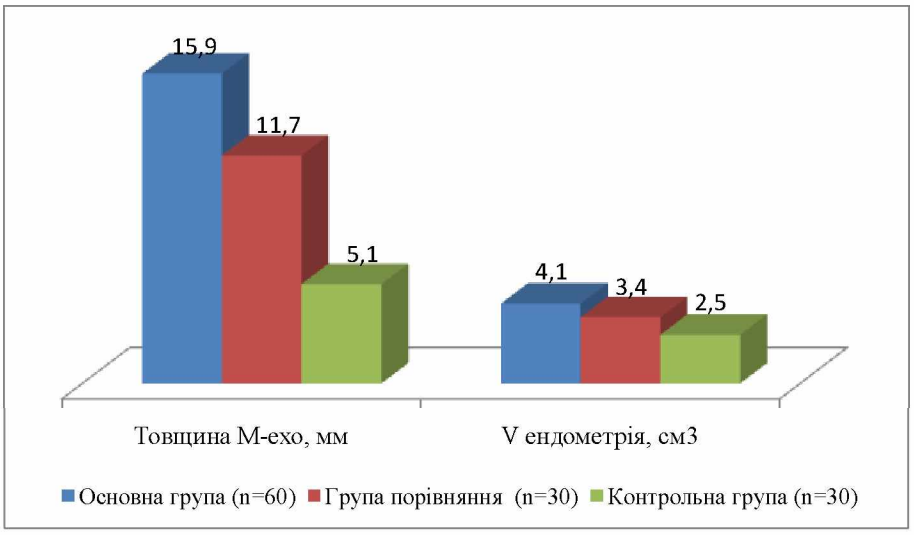


Рис.5.1. Середні значення розмірів ендометрія.

Гіперплазія ендометрія спостерігалася у 26 (43,7%) жінок основної групи та 17 (56,7%) групи порівняння, яка також часто була в сполученні з матковою патологією.

Ознаки аденоміозу зустрічалися майже з однаковою частотою в обох групах і були виявлені в 11 пацієнток (18,3%) основної групи та 5 жінок (16,7%) групи порівняння, для яких було характерне підвищення ехо-щільності стінок матки, їх асиметрію, надмірне стовщення ендометрія.

Лейоматозні вузли були визначені в 9 пацієнток (15%) основної групи та в 4 (13,3%) групи порівняння, які нерідко поєднувались з гіперплазією або поліпом ендометрія. Також при проведенні УЗД у незначній кількості були виявлені поліпи шийки матки, кісти яєчників та ознаки СПКЯ. У жінок контрольної групи патологічних станів міометрія та ендометрія не відзначалося.

Результати УЗД матки у хворих на АМК представлені в таблиці 5.1

Таблиця 5.1

Результати УЗД внутрішніх статевих органів в обстежених хворих

Патологія	Група	Кількість хворих	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Гіперплазія ендометрія	Основна група (n=60)	26 (43,3%)	30,8-55,9	χ^2_{1-2}= 1,43 χ^2_{1-3}=23,72 χ^2_{2-3}=18,28	p_{1-2}=0,23 p_{1-3}<**0,001** p_{2-3}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	17 (56,7%)	38,9-74,4		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		
Поліп ендометрія	Основна група (n=60)	39 (65%)	52,9-77,1	χ^2_{1-2}= 0,024 χ^2_{1-3}=27,81 χ^2_{2-3}=34,41	p_{1-2}=0,88 p_{1-3}<**0,001** p_{2-3}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	19 (63,3%)	46,1-80,6		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		
Лейоміома	Основна група (n=60)	9 (15%)	18,4-41,6	χ^2_{1-2}= 2,43 χ^2_{1-3}=18,26 χ^2_{2-3}=11,25	p_{1-2}=0,12 p_{1-3}<**0,001** p_{2-3}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	4 (13,3%)	28,8-64,5		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		
Аденоміоз	Основна група (n=60)	20 (33,3%)	21,4-45,3	χ^2_{1-2}= 1,51 χ^2_{1-3}=18,26 χ^2_{2-3}=12,86	p_{1-2}=0,22 p_{1-3}<**0,001** p_{2-3}<**0,001**
	Група порівняння (n=30)	14 (46,7%)	28,8-64,5		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		
Поліп шийки матки	Основна група (n=60)	8 (13,3%)	4,7-21,9	χ^2_{1-2}= 0,90 χ^2_{1-3}=2,07 χ^2_{2-3}=4,39	p_{1-2}=0,34 p_{1-3}=0,15 p_{2-3}=**0,04**
	Група порівняння (n=30)	2 (6,7%)	0,1-15,6		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		
Кіста яєчника	Основна група (n=60)	5(8,3%)	1,3-15,3	χ^2_{1-2}= 9,00 χ^2_{1-3}=12,00 χ^2_{2-3}=3,20	p_{1-2}=**0,003** p_{1-3}<**0,001** p_{2-3}=0,07
	Група порівняння (n=30)	3 (10%)	16,5-50,2		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		
Полікістоз яєчників	Основна група (n=60)	3 (5%)	0,1-10,5	χ^2_{1-2}= 0,13 χ^2_{1-3}=1,02 χ^2_{2-3}=1,55	p_{1-2}=0,72 p_{1-3}=0,31 p_{2-3}=0,21
	Група порівняння (n=30)	1 (3,3%)	0,1-9,8		
	Контроль (n=30)	0 (0±0%)	0-0		

Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2-хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Виділені жирним шрифтом зміни при $p<0,05$, які вважали достовірними.

На рис. 5.2 представлена сполучена патологія матки за даними УЗД в обстежених хворих.

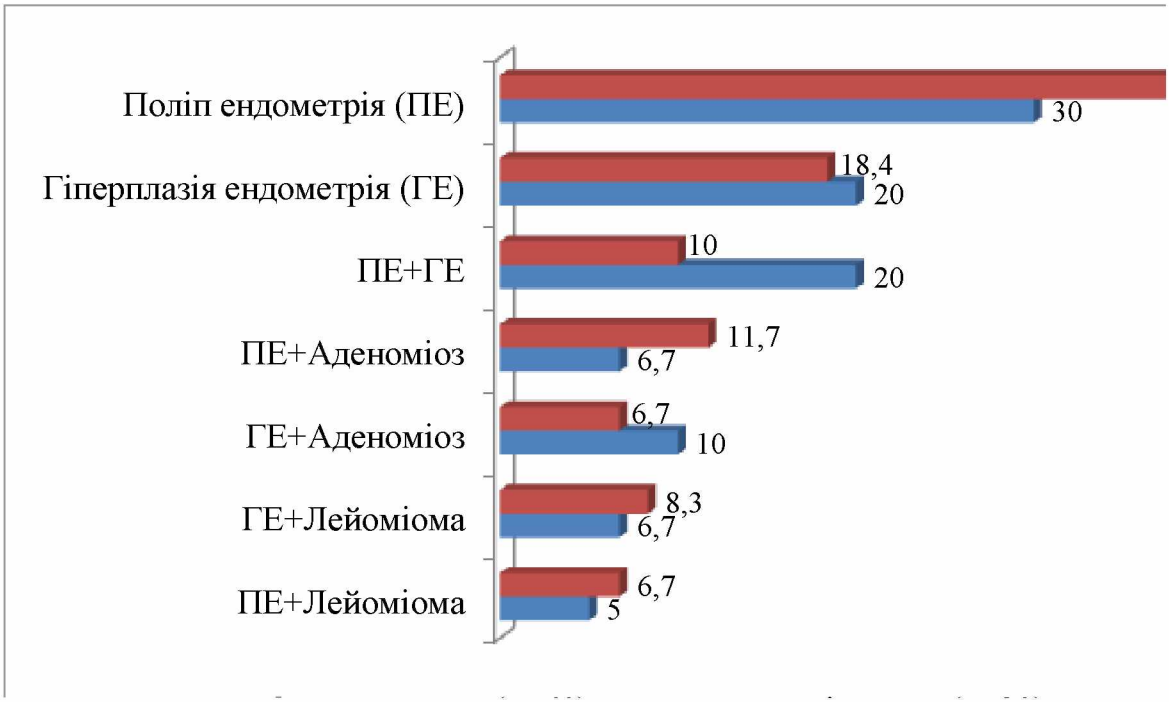


Рис. 5.2. Результати УЗД патології матки в обстежених хворих, %..

Як видно з рис 5.2, за даними УЗД, виключно "чисті" поліпи ендометрія зустрічалися серед основної групи – 23 (38,3%) жінок, серед групи порівняння – 9(30%). З гіперплазією ендометрія визначалася майже однакова частота хворих на АМК: 11 (18,4%) хворих основної групи та 6 (20%) групи порівняння. Також висока частота АМК була серед хворих з поєднанням поліпа та гіперплазії ендометрія: в основній групі – 6 (10%), у групі порівняння вдвічі частіше – 6 (20%) жінок. Лейоміоми в сполученні з поліпом ендометрія виявлені в основній групі у 3 (5%) хворих, у групі порівняння – у 2 (6,7%). Лейоміоми в сполученні з гіперплазією виявлені в основній групі в 5 (8,3%), у групі порівняння – у 2 (6,7%) випадках. Аденоміоз зустрічався переважно разом з гіперплазією ендометрія в основній групі у 4(6,7%) і в групі порівняння – у 3(10%) хворих. Поліпи ендометрія на тлі аденоміозу зустрічалися в 7 (11,7%) жінок основної групи та у 2 (6,7%) хворих з групи порівняння.

Отже, отримані результати вказують на високу частоту поліпів ендометрія як причини АМК у жінок обох клінічних груп, з невеликою перевагою в пацієнток на МС. У той же час сполучення поліпів з гіперплазією ендометрія краще вдається виявляти за допомогою УЗД у жінок з АМК, які не мають ожиріння та інших ознак МС.



Рис 5.3. УЗД. Матка з неоднородним міометрієм та нормальним ендометрієм (пацієнтка С., 42 роки, МКСХ 9.11248)



Рис.5.4. УЗД. Матка з неоднородним міометрієм та нормальним ендометрієм (пацієнтка Є., 47 років, МКСХ № 9.11166).

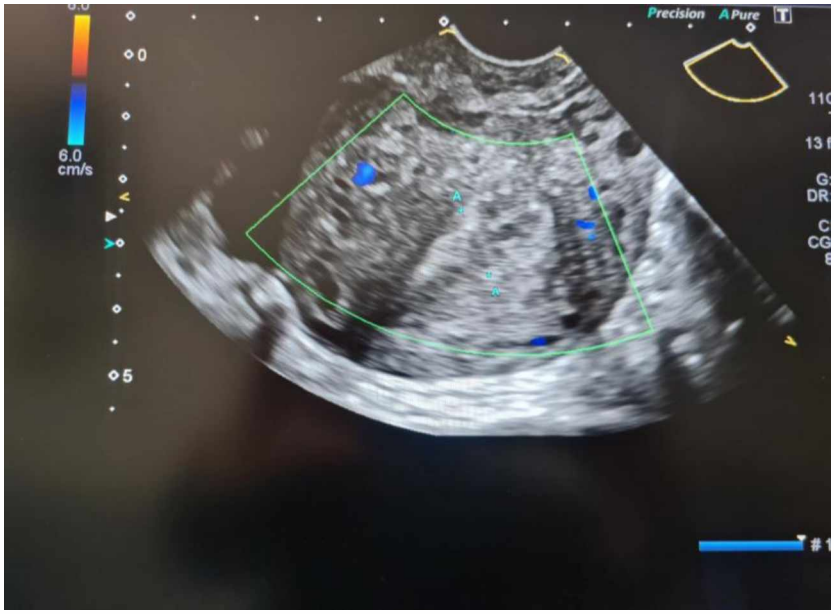


Рис. 5.5. КДК. Нормальний КДК аркуатної артерії матки (пацієнтка П., 24 роки, МКСХ № 9.19982).

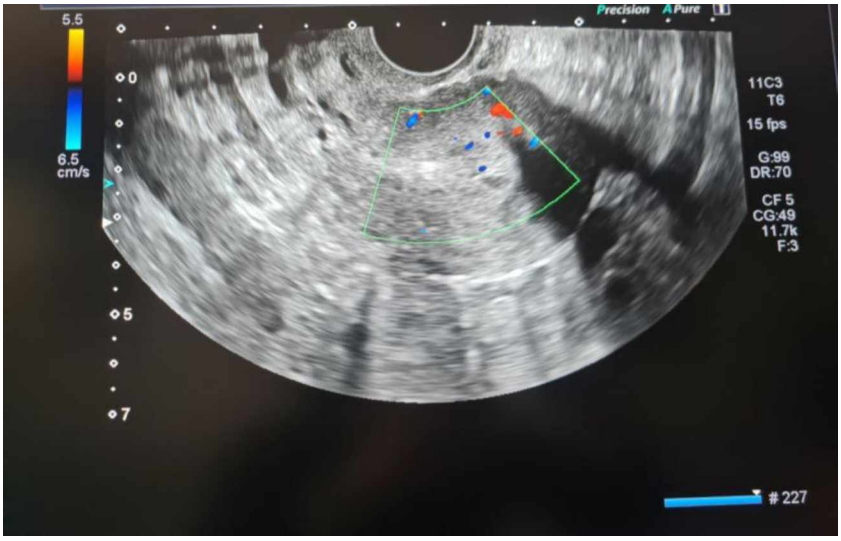


Рис.5.6. КДК. Гіперплазія ендометрія з візуалізацією його васкулярізації КД1 в режимі КДК (пацієнтка Г., 39 років, МКСХ № 9.16495)



Рис. 5.7. КДК. Гіперплазія ендометрія з гіперваскулярізацією міометрія КД2 та ендометрія в режимі КДК (пацієнтка К., 30 років, МКСХ № 9.20947).

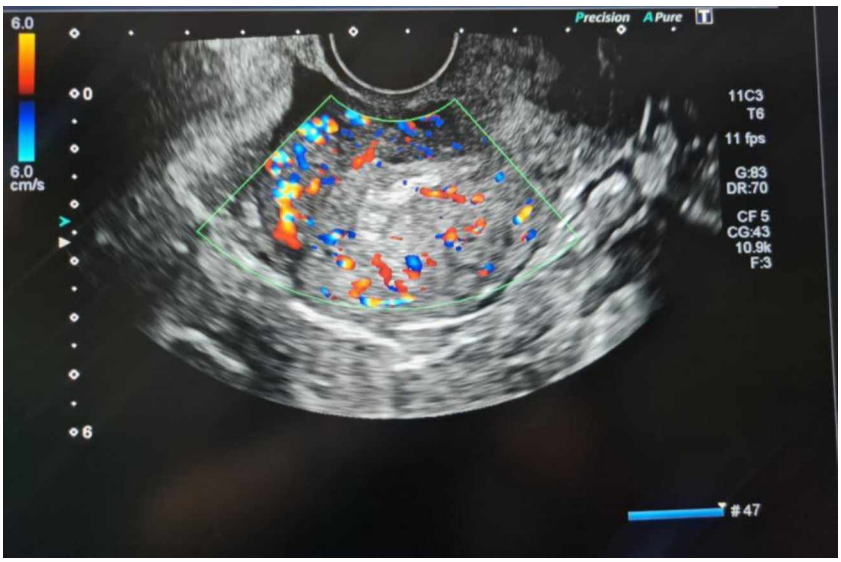


Рис.5.8. КДК. Гіперплазія ендометрія з гіперваскулярізацією міометрія КД3 та ендометрія в режимі КДК (пацієнтка С. , 32 роки,МКСХ № 9.7452).

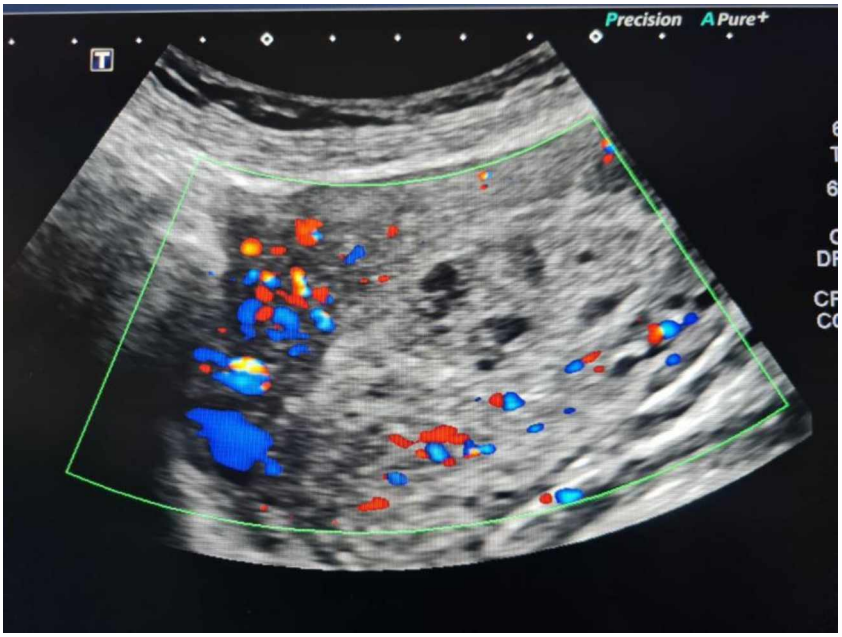


Рис. 5.9. КДК. Гіперплазія ендометрія з вогнищевою гіперваскулярізацією міометрія КД3 (КДК) (пацієнтка М., 49 років, МКСХ № 9.7770).

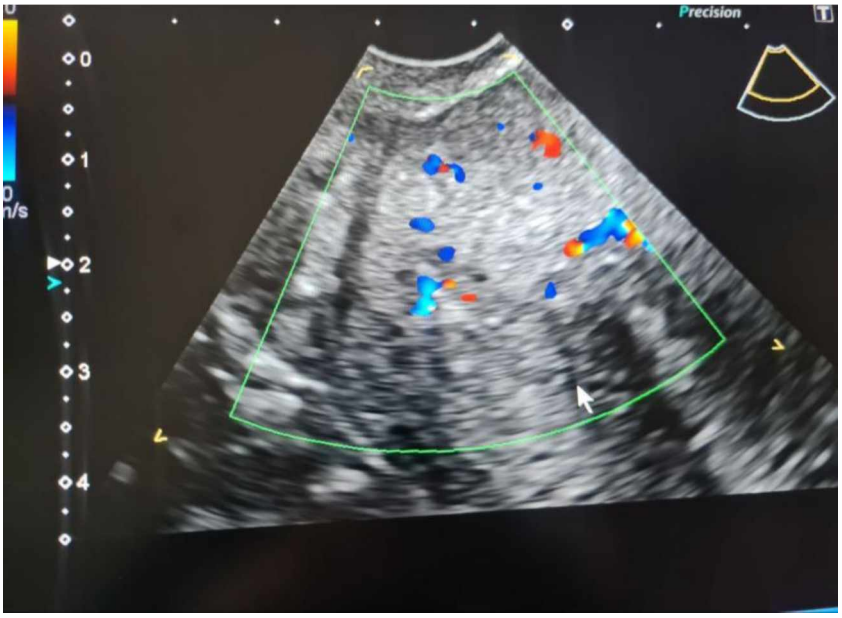


Рис. 5.10. КДК. Гіперплазія ендометрія з гіперваскулярізацією КД2 (КДК) (пацієнтка Д., МКСХ № 9.14120).

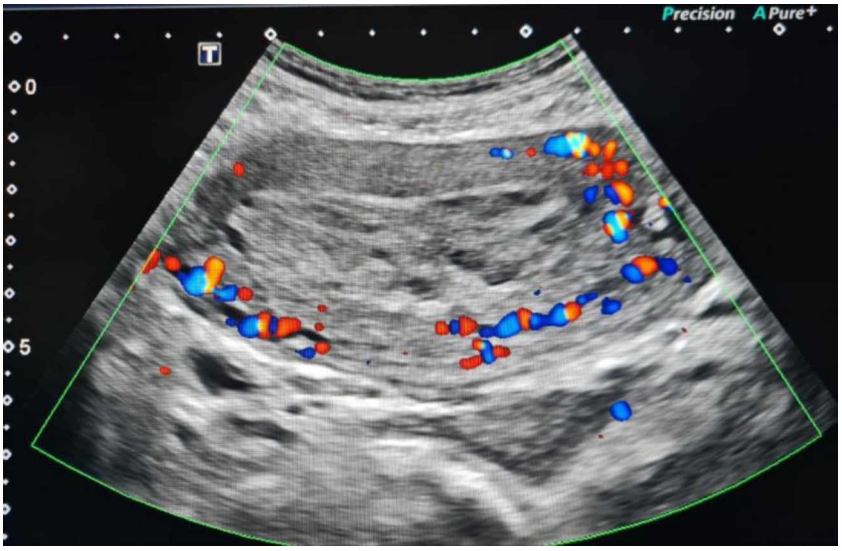


Рис. 5.11. КДК. Гіперплазія ендометрія з незміненою васкулярізацією міометрія (визначається нормальна КД1 васкулярізація аркуатної артерії при КДК) (пацієнтка П., 42 років, МКСХ № 9.10800).

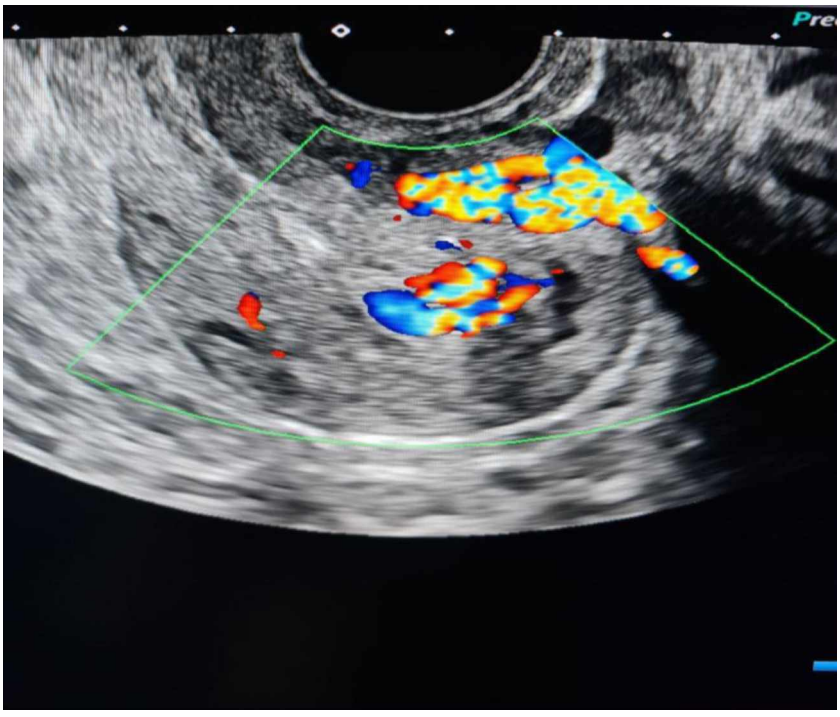


Рис.5.12. КДК. Гіперплазія ендометрія з аномальною гіперваскулярізацією міометрія та ендометрія КД4 при КДК (пацієнтка П.-Ю., 38 років, МКСХ № 9.9949).

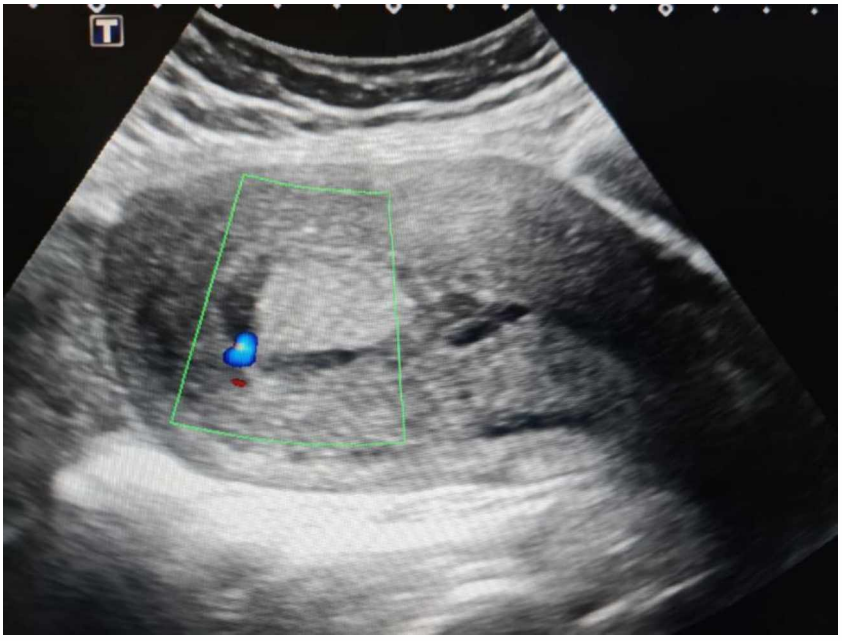


Рис.5.13. КДК. Поліп із судинною ніжкою, що виходить із задньої стінки матки (пацієнтка Т., 41 рік,МКСХ № 9.9130).

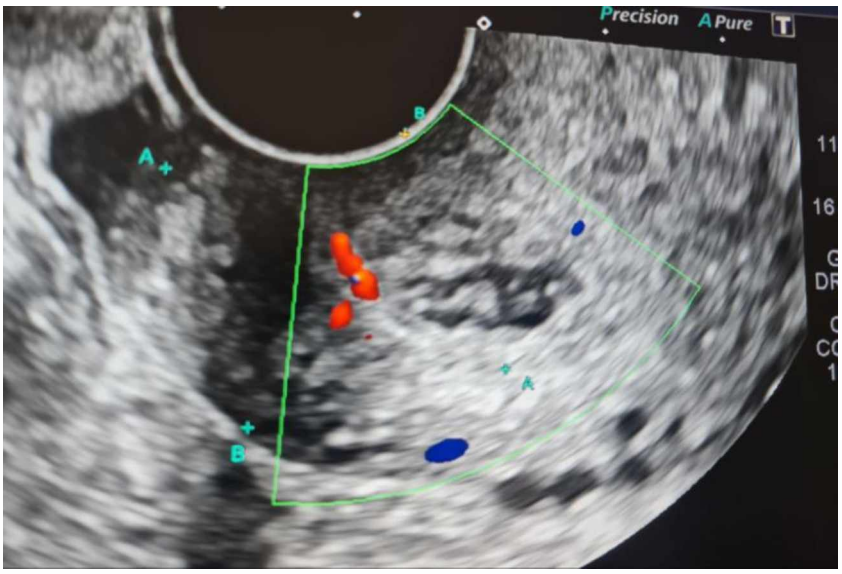


Рис.5.14. КДК. Поліп ендометрія із судинною ніжкою (пацієнтка П.,33 роки, МКСХ № 9.12603).

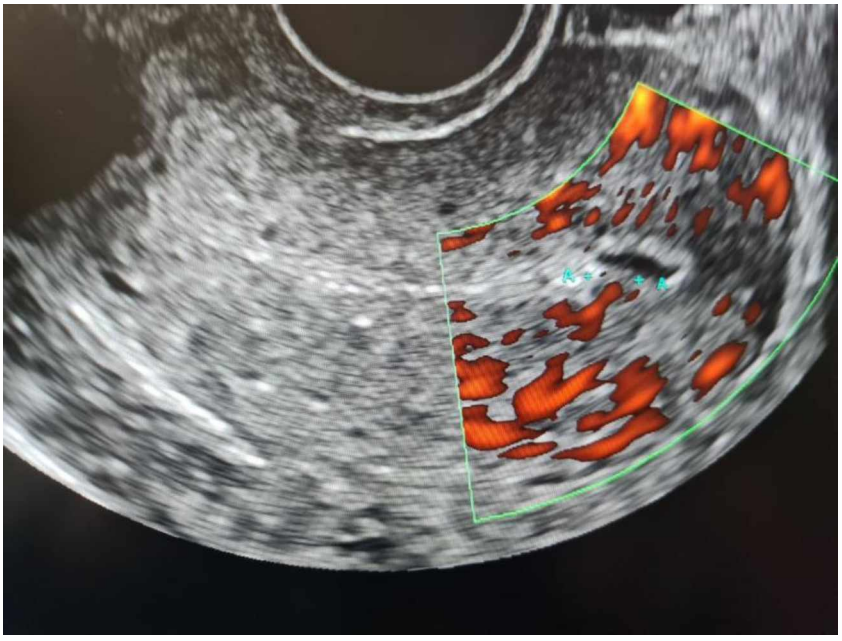


Рис.5.15. КДК. Поліп ендометрія з судинною ніжкою, що виходить із задньої стінки матки і визначається в режимі енергетичного допплера (Power Doppler, PD) (пацієнтка В., 33 роки, МКСХ №9.11674).

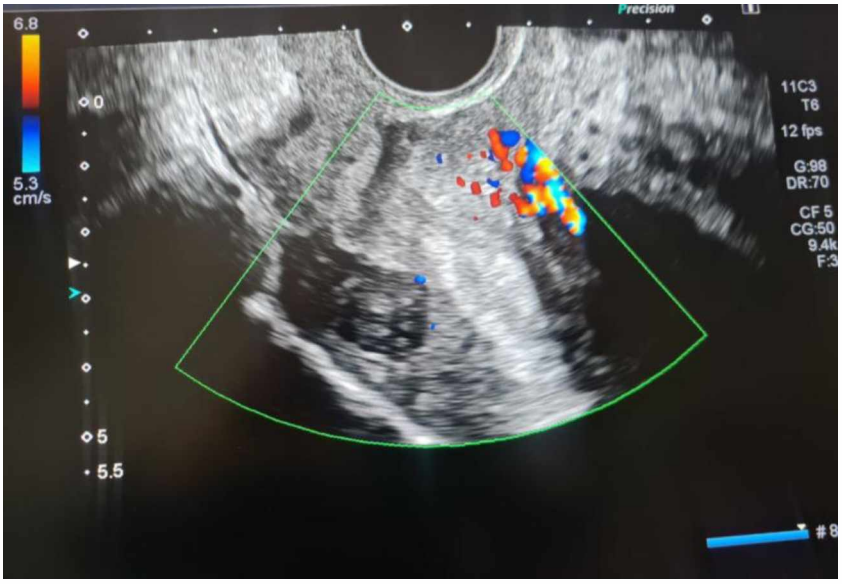


Рис.5.16. КДК. Гіперплазія ендометрія з вогнищевою гіперваскулярізацією передньої стінки матки (КД3) та лейоміоматозний вузол з мінімальною васкулярізацією (КД1) по задній стінці матки. (пацієнтка Б., 45 років, МКСХ № 9.19165).



Рис.5.17. КДК. Аденоміоз матки. Гіперплазія ендометрія в поєднанні з поліпом ендометрія (пацієнтка С., 49 років, МКСХ № 9.12317)

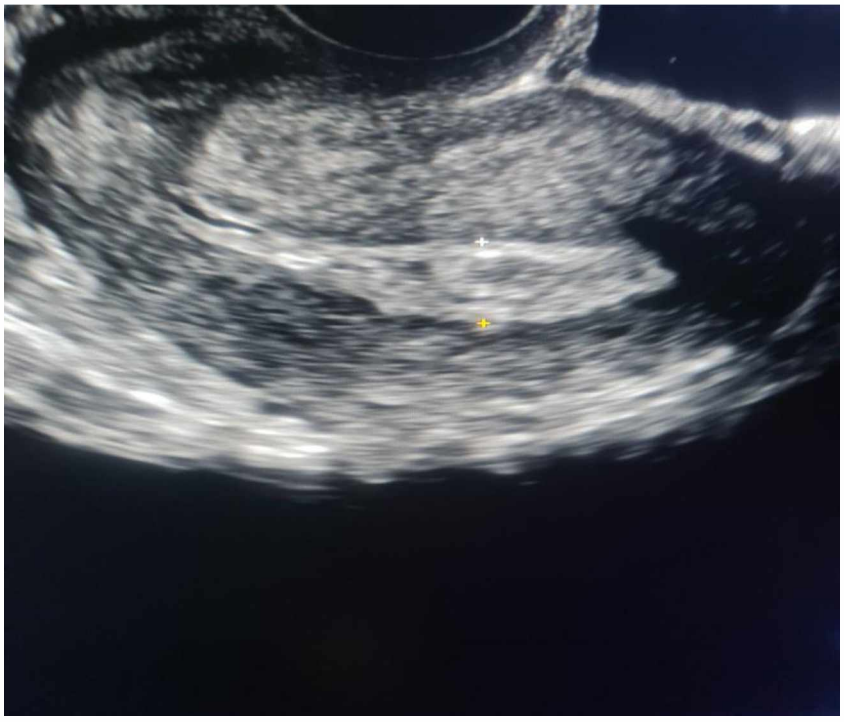


Рис.5.18. УЗД. Аденоміоз матки. Гіперплазія ендометрія (пацієнтка Я.,38 років, МКСХ № 9.10518)



Рис.5.19. УЗД. Аденоміоз матки. Лейоміоматозний вузол 5 типу по передній стінці (пацієнтка А., 42 роки, МКСХ №9.10947).

У спірних випадках з метою підвищення якості діагностики краще використовувати ультразвуковий метод тривимірної реконструкції (3D).



Рис. 5.20 Тривимірна реконструкція порожнини матки з візуалізацією поліпа ендометрія біля дна матки (пацієнтка Р., 33 роки, МКСХ №9.1028)



Рис. 5.21. Тривімірна реконструкція порожнини матки. Візуалізуються множинні інтракавітарні поліпоподібні структури (пацієнтка Л.,44 роки, МКСХ №9.5599).

Показники кровотоку в маткових артеріях обстежених жінок при проведенні кольорового доплерівського картування (КДК) представлені в таблиці 5.2. У хворих жінок основної групи кінцева діастолічна та середня швидкість кровотоку були вищими, ніж аналогічні показники в пацієнток групи порівняння та жінок контрольної групи. У свою чергу максимальна систолічна швидкість кровотоку у хворих жінок основної групи була нижчою, на відміну від аналогічних показників у пацієнток з групи порівняння, у жінок контрольної групи ці показники були в межах нормальних значень. У пацієнток на МС зазначався зменшений опір кровотоку, про що свідчать індекси судинного опору – пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР).

Таблиця 5.2

Показники КДК швидкостей кровотоку в маткових, аркуатних, радіальних та базальних артеріях

Доплерометричні показники	Основна група (n=60)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=30)
ПІ маткових артерій	2,25±0,11*	2,76±0,14	3,05±0,17
ІР маткових артерій	0,84±0,03**	0,97±0,05*	1,93±0,08
ПІ аркуатних артерій	1,26±0,04**	2,21±0,07	2,53±0,12
ІР аркуатних артерій	0,92±0,06	0,84±0,04	0,78±0,05
ПІ радіальних артерій	0,83±0,01**	0,96±0,02*	1,17±0,02
ІР радіальних артерій	0,50±0,01*	0,53±0,01*	0,65±0,01
ПІ базальних артерій	0,77±0,01**	0,64±0,02**	1,09±0,02
ІР базальних артерій	0,58±0,01*	0,62±0,02	0,68±0,02

Примітка. При порівнянні з показниками в контрольній групі:

* - $p<0,01$; ** - $p<0,001$.

Візуалізація аркуатних артерій за допомогою КДК вдалася у 87 (72,5%) обстежених жінок. У хворих основної групи визначалася низка особливостей кровотоку в аркуатних артеріях: кінцева діастолічна, максимальна систолічна та середня швидкість кровотоку були вище, ніж відповідні показники у хворих групи порівняння та жінок контрольної групи, спостерігався зменшений опір кровотоку, що проявлялося зниженням індексів судинного опору (ПІ та ІР).

При проведенні КДК у радіальних артеріях звертало на себе увагу наступне: значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, максимальна систолічна та середня швидкість кровотоку в жінок основної групи та групи порівняння майже не відрізнялись, однак вони були достовірно вищі ($p < 0,01$), ніж у жінок контрольної групи. Хоча опір кровотоку не мав суттєвих відмінностей у жінок основної групи, але в порівнянні з показниками

контрольної групи був нижчим, що проявлялося достовірним зменшенням індексів судинного опору.

Базальні артерії, за даними КДК, були виявлені у 12 (40%) пацієнток контрольної групи, у жінок основної групи – 36 (60%) та у 15 (50%) жінок групи порівняння. Особливості кровотоку в базальних артеріях продемонстрували такі зміни: значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку в жінок основної групи були дещо більшими на відміну від жінок групи порівняння, та майже вдвічі перевищували ці значення в жінок контрольної групи. Максимальна систолічна та середня швидкість кровотоку в жінок основної групи та групи порівняння майже не відрізнялись, але були достовірно вищі за аналогічні показники в жінок контрольної групи. Відзначено, що опір кровотоку в жінок основної групи та групи порівняння нижче, ніж у жінок контрольної групи, про що свідчать показники індексів судинного опору.

При аналізі сонографічних характеристик венозних колекторів малого таза виявлене варикозне розширення вен параметрія у 18 (30%)% пацієнток основної групи та в 4 (13,3 %) жінок групи порівняння, у яких визначалося збільшення середнього діаметра вен у 1,5 рази, порівняно з показниками контрольної групи ($p<0,05$).

Отримані результати демонструють збільшення гемодинамічних порушень кровотоку в органах малого таза в 42 (70%) пацієнток з АМК на тлі МС та ознаки венозного стазу в кожної другої пацієнтки, що може бути обумовлене вказаною екстрагенітальною патологією.

5.2. Результати УЗД абдомінальної та вісцеральної жирової тканини

Метою цього розділу роботи стало визначення абдомінальної жирової тканини (АЖТ) та вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) у жінок з АМК та метаболічним синдромом. Вимірювання товщини АЖТ та ВЖТ здійснювали на 10 см вище рівня пупка та документували в міліметрах, також обчислювалось їх співвідношення.

У результаті проведеного ультразвукового дослідження було виявлено, що жінки контрольної групи мали АЖТ 10,1±1,4 мм, ВЖТ 6,8±1,1 мм, співвідношення АЖТ/ВЖТ – 1,49±0,16, іншими словами вісцеральний жир був меншим за товщиною, ніж підшкірний. ВЖТ/АЖТ дорівнювало 0,67±0,09 (рис. 5.22).

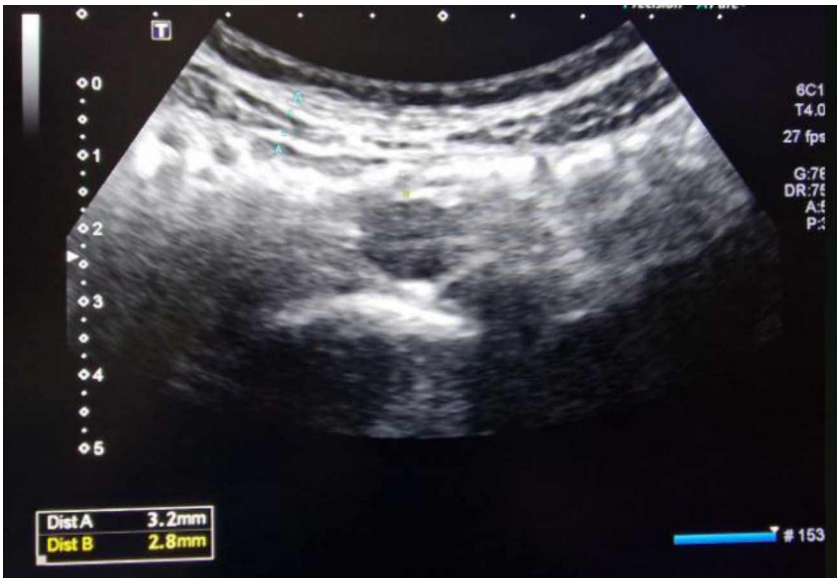


Рис. 5.22. Пацієнтка М., 42 роки, (МКСХ №9.16401), контрольна група.

У пацієнток групи порівняння АЖТ дорівнювало 12,7±1,6 мм, ВЖТ – 8,9±2,3 мм, товщина підшкірного жиру перевищувала товщину вісцерального жиру в 1,4 рази, ВЖТ/АЖТ дорівнювало 0,70±0,08. У порівнянні з контрольними показниками АЖТ, ВЖТ та їх співвідношення АЖТ/ВЖТ і ВЖТ/АЖТ вірогідно не відрізнялися (рис. 5.23)..

У жінок з АМК на тлі МС товщина АЖТ дорівнювала 22,3±2,1 мм, ВЖТ – 31,5±3,4 мм, співвідношення АЖТ/ВЖТ – 0,71±0,13, ВЖТ/АЖТ – 1,42±0,15. У порівнянні з контрольними показниками АЖТ перебільшувало у 2,2 рази, ВЖТ – у 4,6 рази, співвідношення абдомінального та вісцерального жиру відрізнялося у 2,1 разів від контрольних показників (рис.5.24).



Рис. 5.23. Пацієнтка А., 38 років, (МКСХ № 9.16921), АМК.



Рис. 5.24. Пацієнтка Р., 45 років (МКСХ № 9.1559) з АМК на тлі метаболічного синдрому.

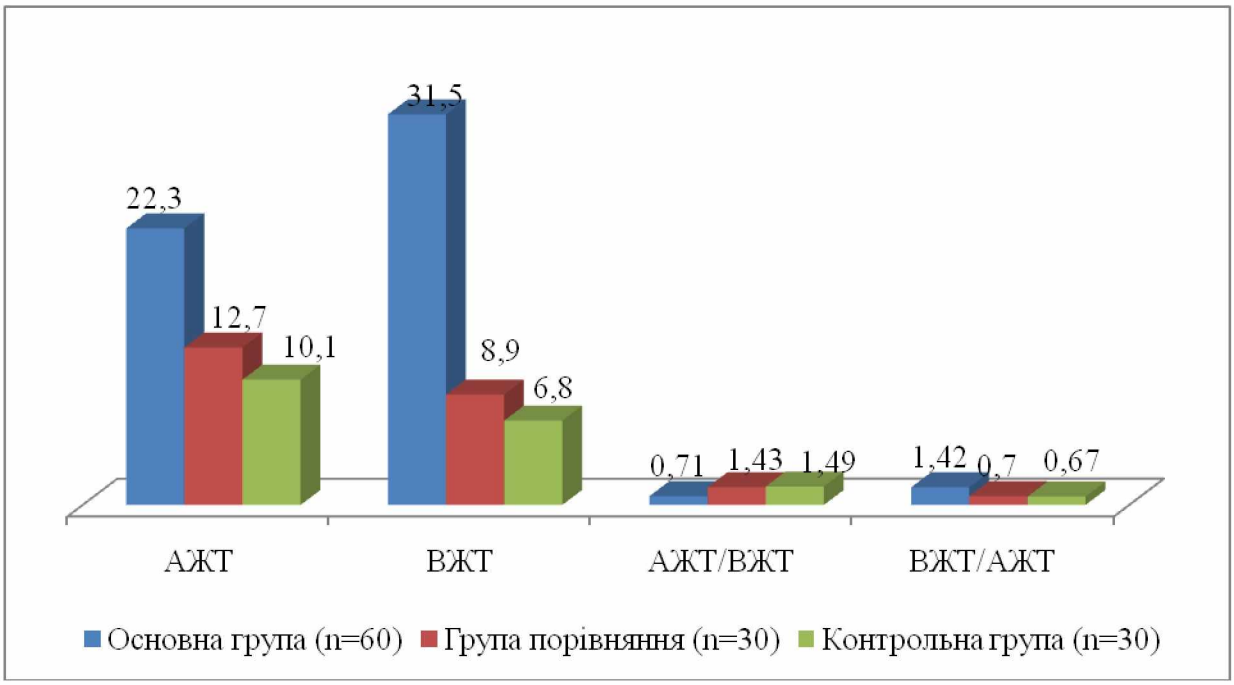


Рис.5.25. Показники абдомінальної та вісцеральної жирової тканини в досліджуваних жінок, мм.

Як видно з рисунка 5.25, вірогідні відмінності від контрольної групи мали показники ВЖТ, АЖТ/ВЖТ та ВЖТ/АЖТ у жінок із АМК на тлі МС. При цьому ВЖТ, як правило, перевищувало 25 мм. Звертає на себе увагу співвідношення ВЖТ/АЖТ, що за наявності МС перевищувало контрольні показники більше, ніж удвічі. Передусім АЖТ/ВЖТ було також у 2 рази нижче норми ($p<0,05$). Отже, ультразвукове вимірювання АЖТ та ВЖТ у жінок з АМК на тлі МС має велике значення, оскільки дозволяє прогнозувати подальший негативний розвиток захворювання (при ВЖТ/АЖТ >1,0) і визначати шляхи його лікування.

Таким чином, ультразвукові показники абдомінального та вісцерального жиру можуть впливати на прогнозування виникнення АМК у жінок з МС, що буде сприяти своєчасній профілактиці та розробці подальшої тактики лікування.

5.2. Діагностично-лікувальні заходи в обстежених пацієнток

Усі досліджувані пацієнтки мали електронне направлення при надходженні до гінекологічного відділення з діагнозом АМК, з них у 46 (51,1%) було вказано на наявність поліпу ендометрія (37 жінок – 61,7% з основної групи та 9 жінок – 10% з групи порівняння). Таким чином, поліп ендометрія був діагностований при надходженні до стаціонару в кожної другої жінки з АМК, причому в жінок з АМК та МС він зустрічався вдвічі частіше, ніж у жінок з АМК.

Результати УЗД хворих для діагностики патологічних змін в матці, виконані в стаціонарі, виявили поліп ендометрія в 35 (38,9%) хворих, з них у 26 (43,3%) жінок основної групи і 9 (30%) – групи порівняння. Звертає на себе увагу повний збіг попередніх діагнозів у жінок з АМК та гіпердіагностика поліпів у жінок з АМК на тлі МС на поліклінічному етапі, що може бути обумовлено утрудненням ультразвукової діагностики в жінок з метаболічним синдромом.

Порівняльні дані при направленні пацієнтки до стаціонару для проведення діагностично-лікувальних заходів, результати ультразвукового дослідження та гістероскопії представлені в таблиці 5.3.

Як видно з таблиці 5.3., найчастіше до стаціонару направляли хворих з АМК, обумовленим наявністю поліпа ендометрія: серед основної групи – 37 (61,7%) жінок, серед групи порівняння – 9 (30%) – у 4 рази менше. Також висока частота АМК була серед хворих з поєднанням поліпа та гіперплазії ендометрія: в основній групі – 6(10%), у групі порівняння – 9(30%) жінок. З гіперплазією ендометрія були скеровані 5 (8,3%) хворих основної групи та 5 (16,7%) групи порівняння. Лейоміоми в сполученні з поліпом ендометрія виявлені в групі порівняння – 2(6,7%); лейоміоми в сполученні з гіперплазією виявлені в 1 (3,3%) випадків. Аденоміоз зустрічався переважно разом з гіперплазією ендометрія в основній групі та в групі порівняння з однаковою відсотковою частотою – 6,7%.

Таблиця 5.3

Результати УЗД хворих та гістероскопії в порівнянні з даними направлення для лікування

Патологія	Основна група (n=60)			Група порівняння (n=30)		
	Діагноз при надходженні до стаціонару.	Дані УЗД в умовах стаціонару	**Дані ГРС**	Діагноз при надходженні	Дані УЗД в умовах стаціонару	**Дані ГРС**
Поліп ендометрія	37 (61,7%)	26(43,3%)	**19(31,7%)**	9(30%)	9(30%)	**11(36,7%)**
Гіпеплазія ендометрія	5(8,3%)	12(20%)	**18(30%)**	5(16,7%)	6(20%)	**11(36,7%)**
Поліп +ГЕ	6 (10%)	6(10%)	**23(38,3%)**	9(30%)	6(20%)	**8(26,7%)**
Поліп+ Аденоміоз	3 (5%)	6(10%)	**2(3,3%)**	2(6,7%)	2(6,7%)	-
Аденоміоз	1 (1,7%)	-	-	-	-	-
ГЕ+ Аденоміоз	4 (6,7%)	1(1,7%)	**5(8,3%)**	2(6,7%)	3(10%)	**6(20%)**
ГЕ+ Лейоміома	4 (6,7%)	5(8,3%)	**1 (1,7%)**	1(3,3%)	1(3,3%)	**1(3,3%)**
Поліп +Лейоміома	-	4(6,7%)	**3(5%)**	2(6,7%)	3(10%)	**4(13,3%)**

При обстеженні хворих в умовах стаціонару результати УЗД продемонстрували низку відхилень від діагнозу при надходженні. Так, в основній групі окремо поліп ендометрія підтвердився лише у 26 (43,3%), у 12 була виявлена ГЕ (20%); поєднана патологія – поліп на тлі гіперплазії ендометрія зустрічався в 6 (10%). У групі порівняння діагностика поліпів та ГЕ повністю співпадала, що вказує на утруднення з'ясування причини АМК та постановки діагнозу на догоспітальному етапі в жіноко з МС.

Найбільш ефективнім серед діагностично-лікувальних заходів вважається гістерорезектоскопія, яка була виконана всім пацієнткам з АМК.

За результатами гістероскопії виявлено та видалено 19 (31,7%) поліпів ендометрія в жінок основної групи та 11 (36,7%) у групі порівняння, що вказує майже на однакову частоту причин АМК у кожної третьої пацієнтки (рис.5.26).

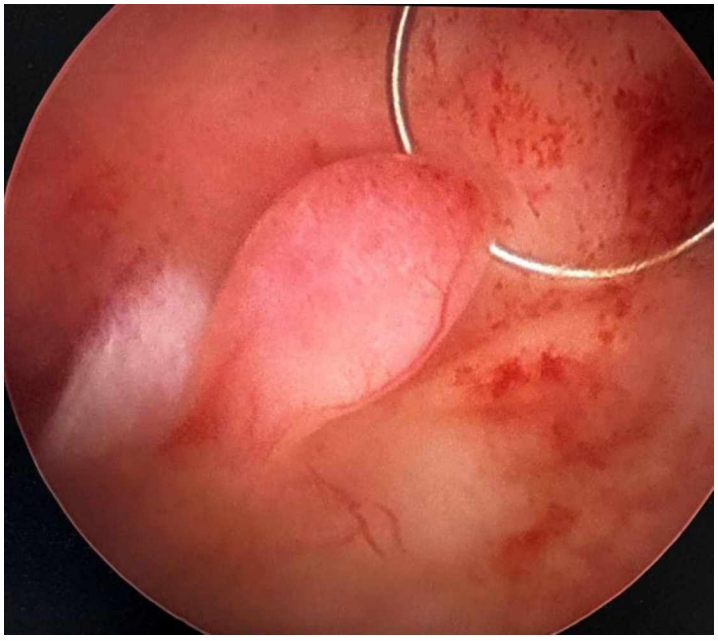


Рис. 5.26. Поліп ендометрія (Пацієнтка В., 37 років, МКСХ № 9.10949).

Гіперплазія ендометрія була виявлена у 18 (30%) пацієнток основної групи і 11 (36,7%) жінок групи порівняння, що також указує майже на однакову частоту виявлення ГЕ (рис.5.27).

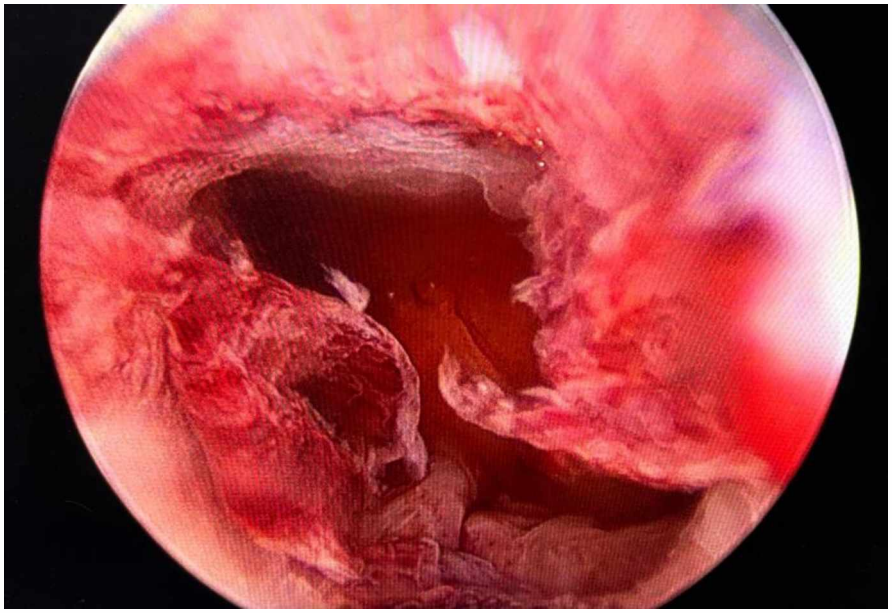


Рис. 5.27. Гіперплазія ендометрія (Пацієнтка Л., 45 років, МКСХ №9.116)

Поєднання поліпів та гіперплазії ендометрія зазначалося у 23 (38,3%) жінок з АМК на тлі МС та 8 (26,7%) жінок з АМК (рис.5.28).

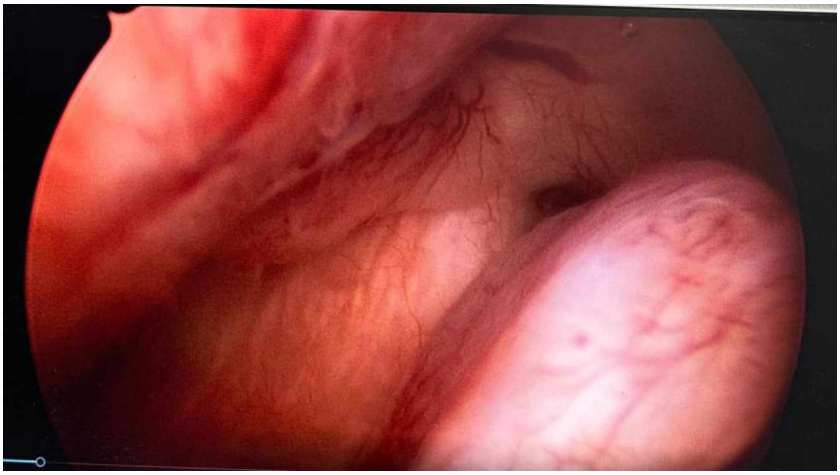


Рис. 5.28. Поєднання поліпів та гіперплазії ендометрія па(цієнтка З., 38 років, МКСХ №9.8786).

Гістероскопічне дослідження також відрізнялося тим, що при ньому частіше знаходили поєднану патологію: поліп+гіперплазія ендометрія – у 38,3% жінок з АМК та МС; **гі**перплазія ендометрія +аденоміоз у 20% хворих групи порівняння**.** Отже, отримані результати вказують на деякі розходження щодо даних УЗД та гістероскопічного дослідження, яке дає більш розширений результат, але найбільш точним є подальше гістологічне дослідження (розділ 6).

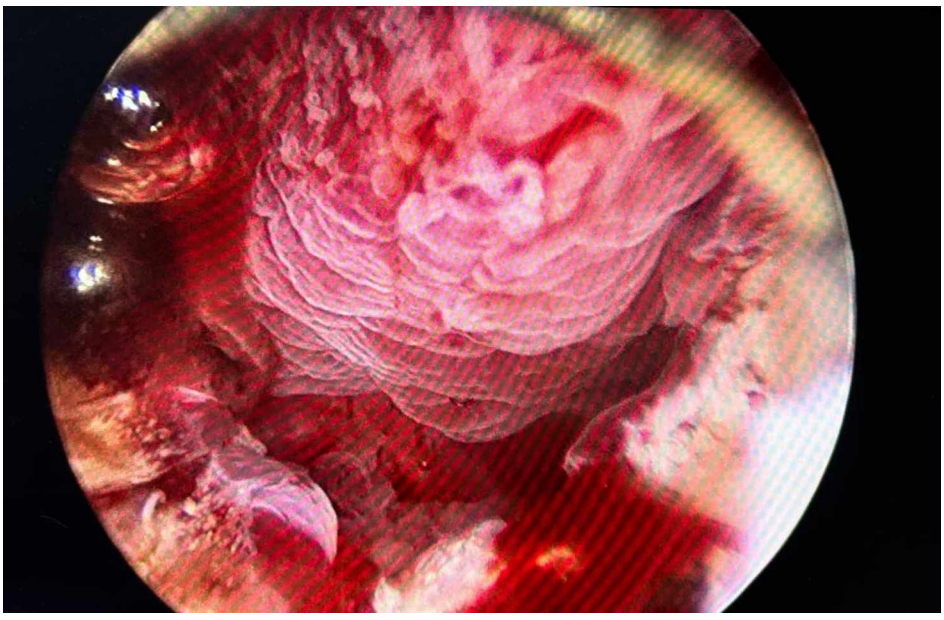


Рис. 5.29. Гіперплазія ендометрія (пацієнтка Т, 42 роки, МКСХ №9.15196)

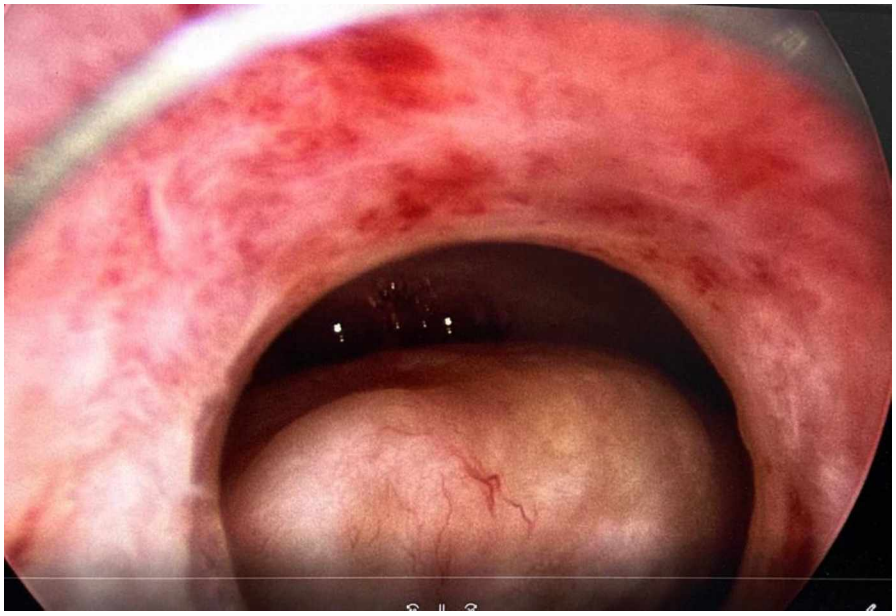


Рис. 5.30. Лейоміома матки (пацієнтка Г., 47 років, МКСХ № 9.547)



Рис. 5.31. Аденоміоз (пацієнтка З., 38 років. МКСХ №9.9430)

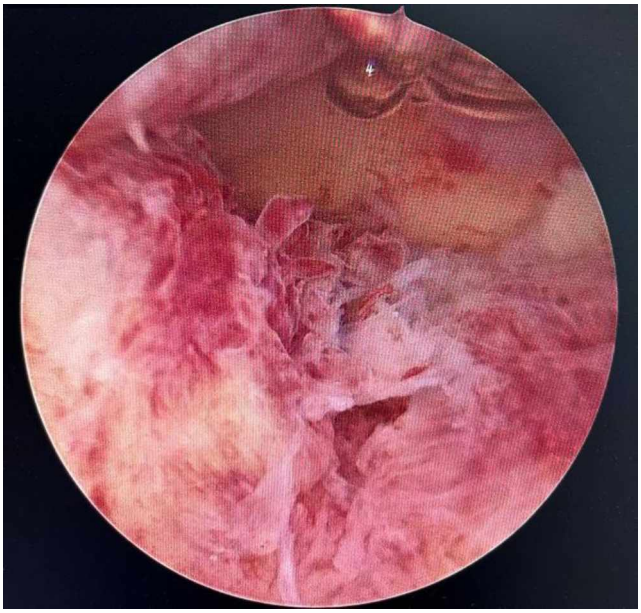


Рис. 5.32. Гіперплазія ендометрія в сполученні з аденоміозом (пацієнтка Н., 31 рік. МКСХ № 9.8735)



Рис. 5.33. Видалення поліпу ендометрія (пацієнтка К., 39 років, МКСХ №9.11591)

Виходячи з отриманих результатів, необхідно зазначити, що гістерорезектоскопія є ефективним діагностичним та лікувальним методом, який дозволяє, зазвичай, усунути причину виникнення АМК.

Резюме. Ультразвукове дослідження має вагоме значення в обстеженні хворих на АМК для визначення патологічних утворень у матці та додатках, а також кровообігу в маткових, аркуатних, радіальних та базальних артеріях матки, що продемонстрували значні відмінності в пацієнток з АМК на тлі МС. Крім цього, ультразвукове дослідження АЖТ, ВЖТ та їх співвідношення

показало діагностичне значення вимірювання жирової тканини в жінок з МС для прогнозування перебігу хвороби, виникнення АМК та контролю лікування. Оптимальним методом лікування АМК у жінок з МС, обумовленим патологією ендометрія, можна вважати гістерорезектоскопію.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1. Garkavenko KV, Lazurenko VV, Abdullaev RYa, Vasilyeva IA, Karpenko VG, Pasieshvili NM. Ultrasound features of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding on the background of extragenital pathology Azerbaijan Medical Journal. Azərbaycan tibb jurnali. 2023; 3:58–64. (**Scopus**)
2. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, Пархоменко ІК. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503 (**Scopus**)
3. Гаркавенко КВ, Гордієнко ПО. Вплив екстрагенітальної патології на ультразвукові показники ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з акушерства та гінекології "І студентський форум: інновації в акушерстві та гінекології", Київ, 2025 Січ 31. Київ: НМУ ім. Богомольця; 2025. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025; (Suppl 1):153 http://mmj.nmuofficial.com
4. Alieksieieva OS, Lazurenko V V, Vasylieva I A, Afanasiev IV, Kudin ID, Harkavenko KV. Features of ultrasound and dopplerometric endometry examination in autoimmune thyroiditis patients with abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport (Poland). 2022; 12 (1): 539-50. http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.045

Розділ 6
РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

6.1. Морфологічні особливості слизової оболонки матки

Біопсійний матеріал, отриманий під час гістерорезектоскопії, було розподілено на дві групи. До першої групи були віднесені біоптати слизової оболонки матки 28 (93,3%) від жінок з АМК (група порівняння), а до другої групи – біоптати слизової оболонки матки 51 (85%) від жінок з АМК на тлі МС (основна група).

При оглядовій мікроскопії препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, в обох групах реєструвалися поліпи ендометрія, гіперплазія ендометрія та поєднання зазначених патологічних процесів. Результати оглядової мікроскопії наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Результати оглядової мікроскопії слизової оболонки матки

Патологогістологічний діагноз	Кількість випадків у групах			
	Група 1 (n=28)		Група 2 (n=51)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гіперплазія ендометрія	16	57,14	12	23,53 $p_1<0,05$
Поліп ендометрія	8	28,57	33	64,71 $p_1<0,05$
Поліп ендометрія в поєднанні з гіперплазією ендометрія	4	14,29	6	11,76

p_1 – відмінності значимі порівняно з показником групи 1.

Згідно даних таблиці 6.1, патологогістологічний діагноз «Гіперплазія ендометрія» посів 1 рангове місце в групі 1 та 2 рангове місце в групі 2; «Поліп ендометрія» – 2 рангове місце в групі 1 та 1 рангове місце в групі 2; «Поліп ендометрія» в поєднанні з гіперплазією ендометрія» – 3 рангове місце в обох групах. Проведений міжгруповий порівняльний аналіз виявив, що в

групі 2, порівняно з групою 1, реєструвалася значимо ($p<0,05$) менша кількість випадків з гіперплазією ендометрія, значимо ($p<0,05$) більша кількість випадків з поліпами ендометрія та відсутність значимої ($p>0,05$) різниці в кількості випадків, де поліпи ендометрія поєднувалися з гіперплазією ендометрія. Одержані результати порівняльного аналізу свідчать про те, що наявність МС у жінки є фактором, що підвищує частоту розвитку поліпозної трансформації ендометрія.

Морфологічно поліпи ендометрія, як відомо, класифікують на залозисті, залозисто-фіброзні, фіброзні та аденоматозні. Деякі науковці зазначену морфологічну класифікацію поліпів ендометрія розширюють, додаючи ще один варіант – аденоміоматозний [117].

У групах 1 та 2 при оглядовій мікроскопії були виділені різні гістологічні варіанти поліпів ендометрія. Аналіз морфологічних варіантів поліпів ендометрія в обох групах наведено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Морфологічні варіанти поліпів ендометрія

Морфологічний варіант поліпа ендометрія	Кількість випадків у групах			
	Група 1 (n=8)		Група 2 (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Залозистий	3	37,5	13	39,39
Залозисто-фіброзний	4	50,0	14	42,43
Фіброзний	1	12,5	2	6,06
Аденоматозний	-	-	2	6,06
Аденоміоматозний	-	-	1	3,03
Залозисто-фіброзний поліп з метапластичними змінами епітелію	-	-	1	3,03

У групах 1 та 2 більшість випадків припадала на залозистий та залозисто-фіброзний варіанти поліпів ендометрія. Проведений міжгруповий порівняльний аналіз у групах 1 та 2 не дозволив виявити значимих ($p>0,05$) відмінностей у кількості випадків різних морфологічних варіантів поліпів ендометрія.

Ендометріальні поліпи морфологічно характеризувалися наявністю тіла (рис. 6.1) та ніжки (рис.6.2). У тілі та ніжці визначалися паренхіматозний та стромальний компоненти, що збігається із сучасними поглядами, які базуються на даних доказової медицини [117]. Паренхіматозний компонент був представлений ендометріальними залозами, а стромальний – сполучнотканинними волокнами з розташованими між ними судинами різного калібру. Характерною морфологічною ознакою ніжки поліпів ендометрія була наявність клубків кровоносних судин, що також зазначено багатьма вченими [50].

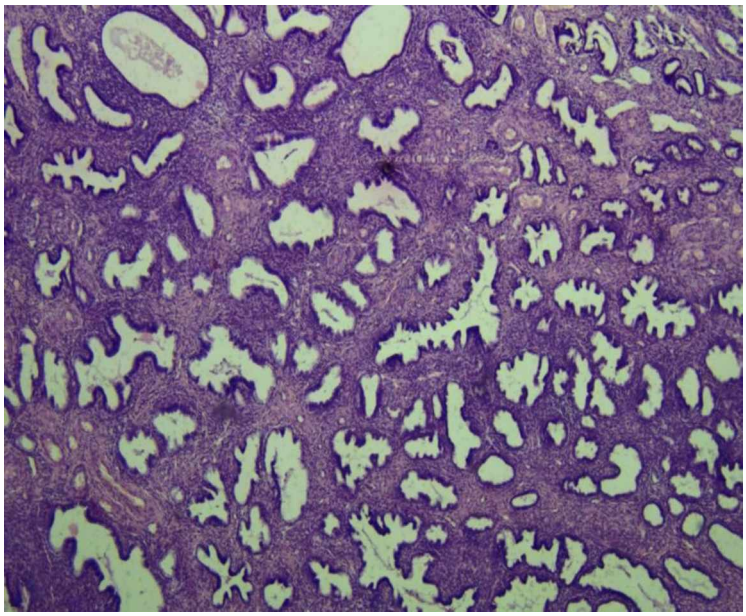


Рис.6.1. Група 2. Тіло поліпа ендометрія (1 – паренхіматозний (залозистий) компонент, 2 – стромальний компонент).
Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 40.

В обох групах залозистий поліп ендометрія характеризувався вираженим превалюванням паренхіми над стромою (рис.6.3). Паренхіма була представлена залозами різної форми та розмірів. Останні розташовувалися нерівномірно, на різній відстані одна від одної. Просвіти деяких залоз приймали щілиноподібну форму, а в інших залозах просвіти мали округлу, овальну або неправильну форму. Зустрічалися також кістоподібно-розширені залози. Частина залоз у просвіті містила секрет. Залози, як правило, були вистелені високим призматичним епітелієм індиферентного або проліферативного типу.

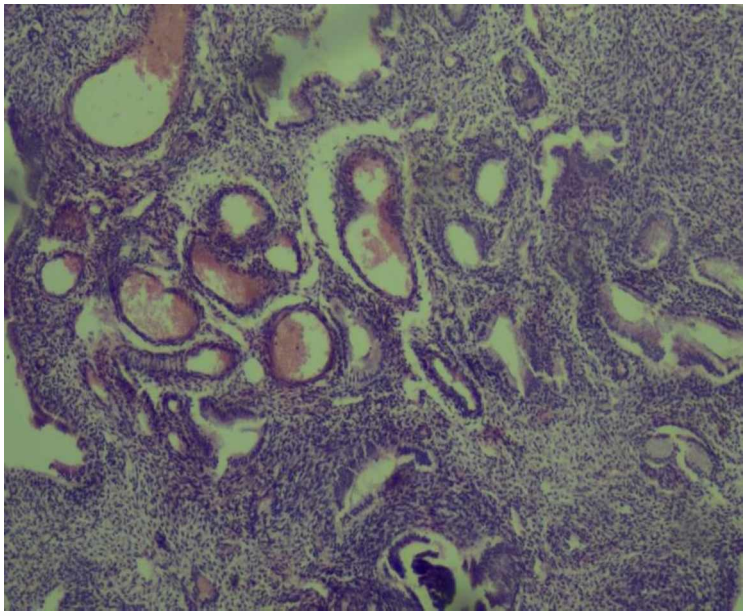


Рис.6.2. Група 1. Ніжка поліпа ендометрія з наявністю клубків кровоносних судин (1). Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

Частина залоз була вистелена сплощеним, низькопризматичним епітелієм. Стромальний компонент був представлений волокнами сполучної тканини, що мали різну товщину та розташування, а також судинами різного калібру. Також у стромі була виявлена дифузна поліморфна клітинна інфільтрація різного ступеня вираженості, представлена переважно лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами. Цікавим є те, що щільність сполучної тканини була більш вираженою в ніжці поліпа порівняно з його тілом.

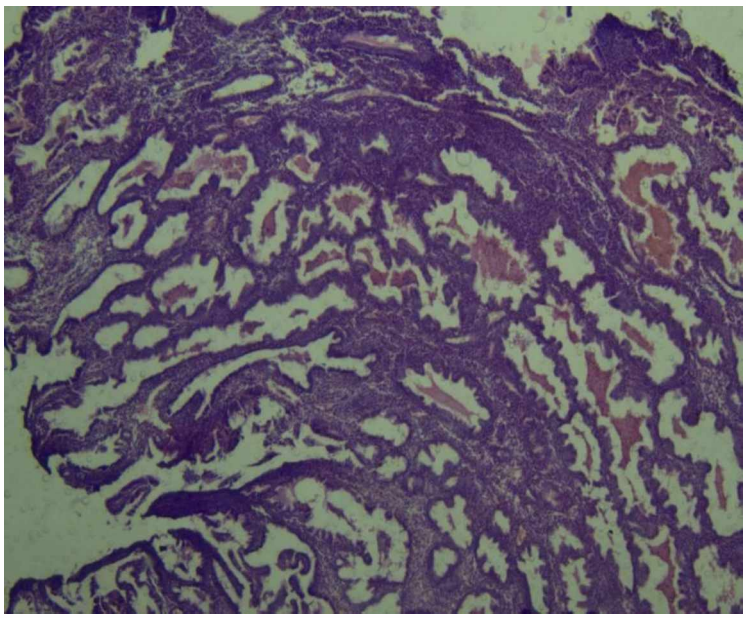


Рис.6.3. Група 1. Залозистий поліп ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 40.

Залозисто-фіброзний поліп ендометрія в обох групах при оглядовій мікроскопії характеризувався однаковим умістом паренхіматозного та стромального компонентів (рис.6.4). Морфологічні особливості останніх були подібні до тих, що вже описані нами вище у випадках залозистого поліпу.

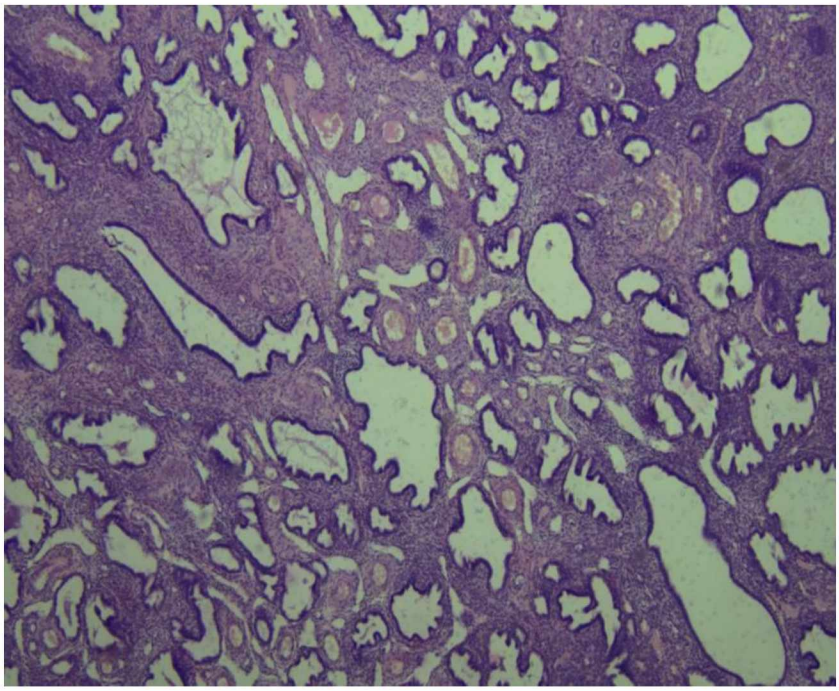


Рис.6.4. Група 2. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 40.

Фіброзний поліп ендометрія в групах 1 та 2 був представлений сполучною тканиною з ознаками гіалінозу, дифузною поліморфною клітинною інфільтрацією різного ступеня вираженості, що характеризувалася наявністю переважно лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, еозинофілів та нейтрофілів (рис.6.5). Між волокнами сполучної тканини визначалися судини та де-не-де ендометріальні залози. Останні мали різну форму та розміри.

У групі 2 у двох випадках при оглядовій мікроскопії було виявлено аденоматозний варіант поліпа ендометрія, що характеризувався інтенсивною проліферативною активністю залозистих структур з наявністю в них високої мітотичної активності та структурної перебудови (рис.6.6). Характерним було тісне розташування залоз, що часто виглядали розгалуженими. У частині полів зору реєструвалися фігури мітозів.

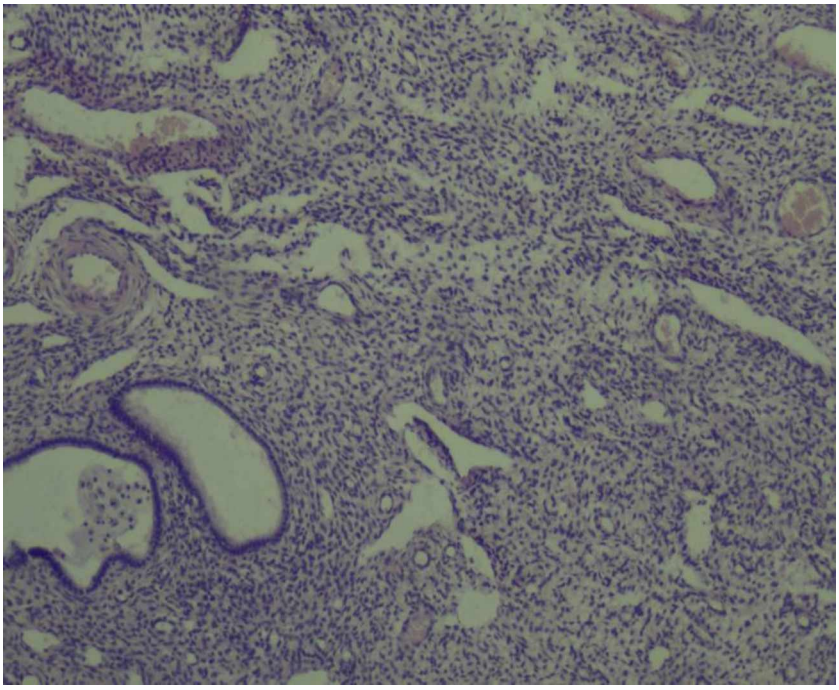


Рис. 6.5 Група 1. Фіброзний поліп ендометрія.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

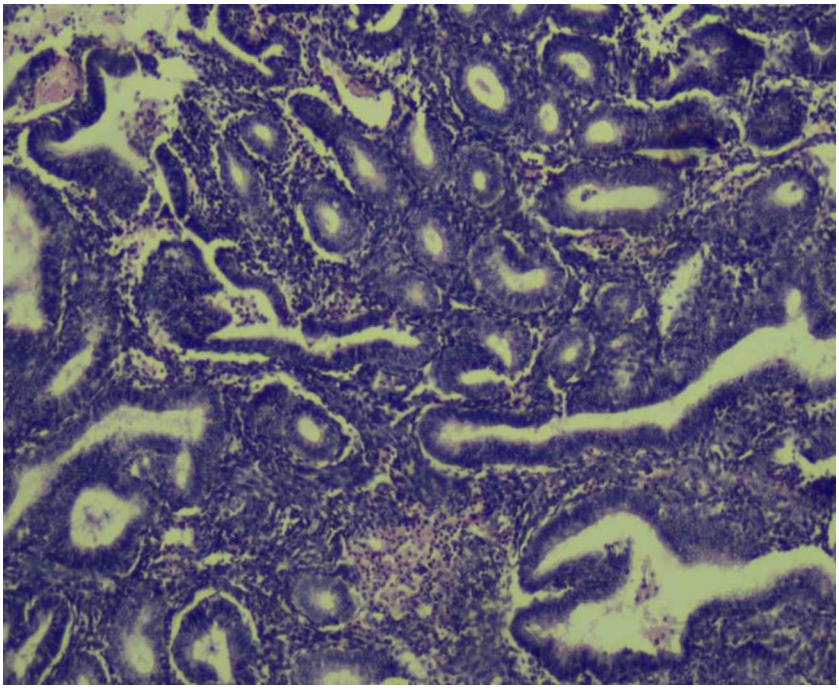


Рис.6.6. Група 2. Аденоматозний варіант поліпа ендометрія.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

Аденоміоматозний варіант поліпа ендометрія було діагностовано лише в одному випадку групи 2. Зазначений різновид поліпа характеризувався

паренхіматозним та стромальним компонентами з наявністю як в тілі, так і в ніжці гладенькоm'язових волокон (рис.6.7).

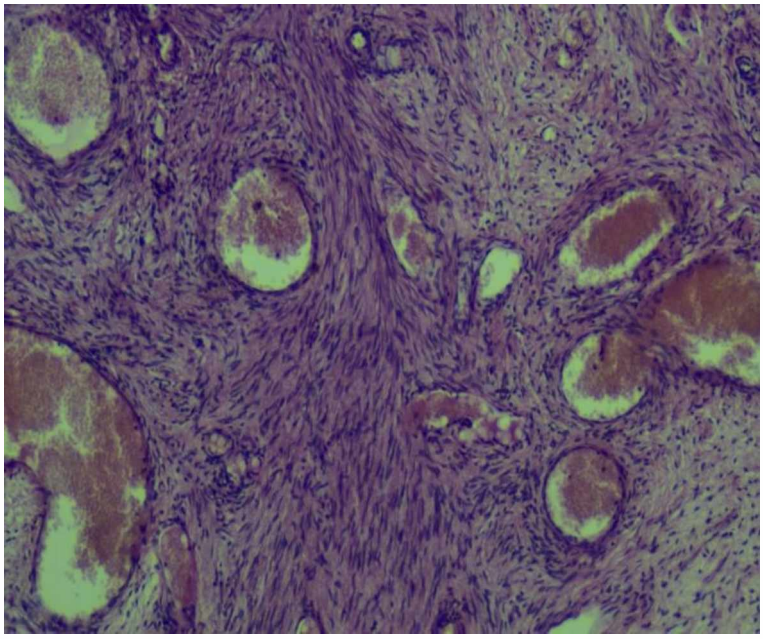


Рис.6.7. Група 2. Аденоміоматозний поліп ендометрія.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

У групі 2 в одному випадку в залозисто-фіброзному поліпі ендометрія визначалася вогнищева плоскоклітинна метаплазія залозистого епітелію.

Як відомо, ВООЗ класифікує гіперплазію ендометрія на просту, комплексну, просту атипову та комплексну атипову [8]. З усіх існуючих варіантів гіперплазії ендометрія під час оглядової мікроскопії в групах 1 та 2 було виявлено просту та комплексну гіперплазію без атипії. Результати підрахунку кількості випадків з різними варіантами гіперплазії ендометрія представлено в таблиці 6.3.

В обох групах проста гіперплазія без атипії посіла перше рангове місце, та, відповідно, комплексна гіперплазія без атипії – друге рангове місце. Проведений міжгруповий порівняльний аналіз показав, що в групі 2, порівняно з групою 1, кількість випадків з простою гіперплазією без атипії була меншою ($p<0,05$), а кількість випадків комплексної гіперплазії без атипії – більшою ($p<0,05$).

Таблиця 6.3

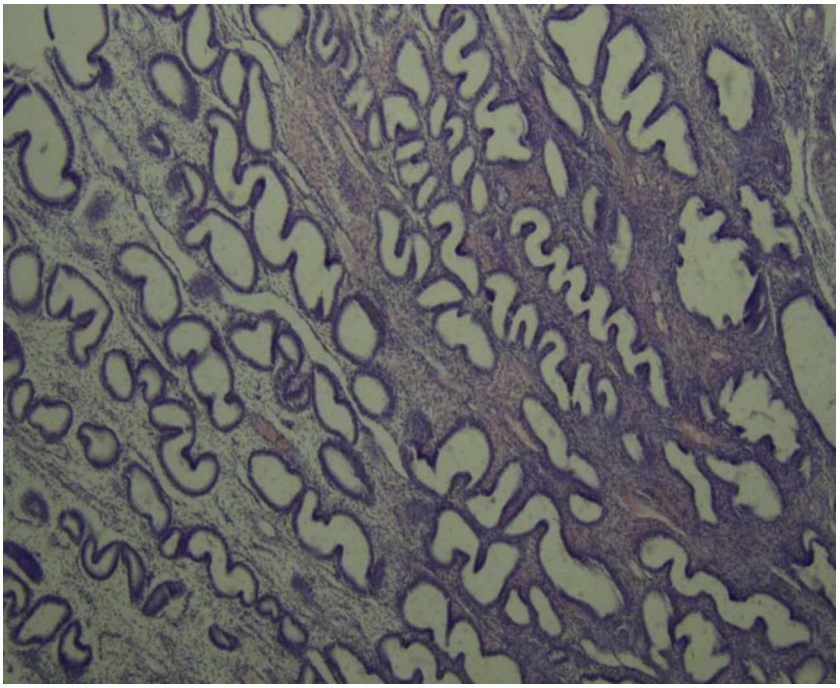
Морфологічні варіанти гіперплазії ендометрія

Морфологічний варіант гіперплазії ендометрія	Кількість випадків у групах			
	Група 1 (n=16)		Група 2 (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
Проста гіперплазія без атипії	11	68,8	7	58,3 $p_1<0,05$
Комплексна гіперплазія без атипії	5	31,2	5	41,7 $p_1<0,05$
Проста атипова гіперплазія	-		-	
Комплексна атипова гіперплазія	-		-	

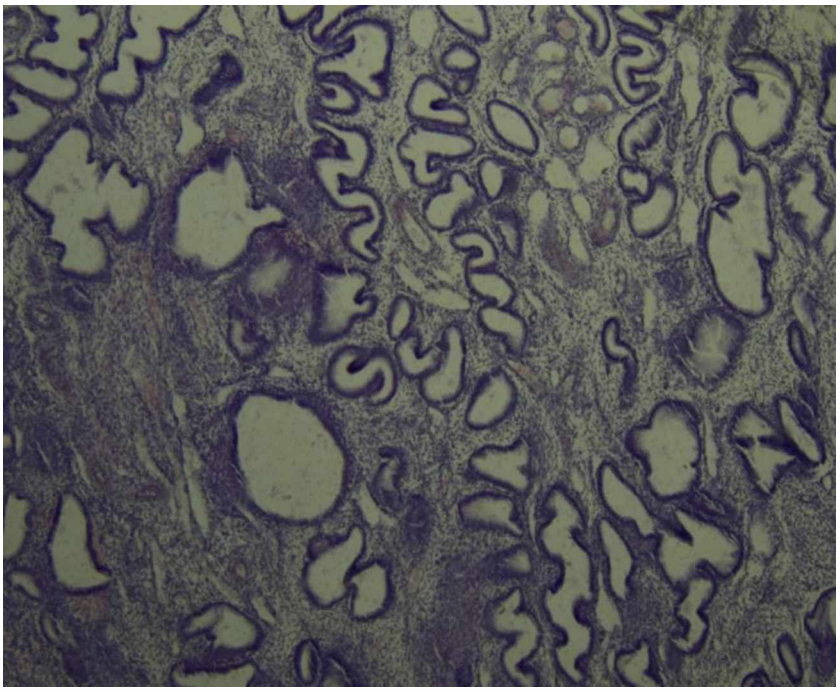
p_1 – відмінності значимі порівняно з показником групи 1.

При оглядовій мікроскопії в обох групах при простій гіперплазії ендометрія без атипії реєструвалося збільшення кількості паренхіматозних та стромальних елементів, при цьому паренхіматозний компонент превалював (рис.6.8). Ендометріальні залози, що розподілялися нерівномірно, мали різну форму та розміри, часто вони були кістоподібно розширені. Зазначалася звивистість залоз, що, як відомо, проявляється феноменом «залоза в залозі». Залозистий епітелій характеризувався високою проліферативною активністю та багаторядністю. Подекуди в ділянках, де залози були кістоподібно розширені, епітелій був низькопризматичним або сплощеним зі слабко вираженою багаторядністю ядер. Строма була цитогенного характеру, містила велику кількість судин, з дифузною клітинною інфільтрацією, представленою переважно лімфоцитами та лейкоцитами.

Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії в обох група характеризувалася зменшенням стромального компонента за рахунок збільшенням залозистого компонента (рис. 6.9). Характерним була виражена перебудова залозистих структур. Розповсюджено, що вогнищево залозисті структури були тісно розташовані одна до одної зі зменшенням між ними строми. Залози були із численними латеральними та внутрішньозалозистими виступами у вигляді брунькування епітелію в просвіт залоз і строму.



а)



б)

Рис.6.8. Група 1. Проста гіперплазія ендометрія без атипії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, а) × 40, б) × 40.

Часто залози виглядали розгалуженими. Епітелій, що вистилав залози, був проліферуючим з вираженою багаторядністю. Де-не-де епітелій був багатошаровим. Строма була багатою на клітинні елементи. У залозистих та стромальних клітинах реєструвалися мітози.

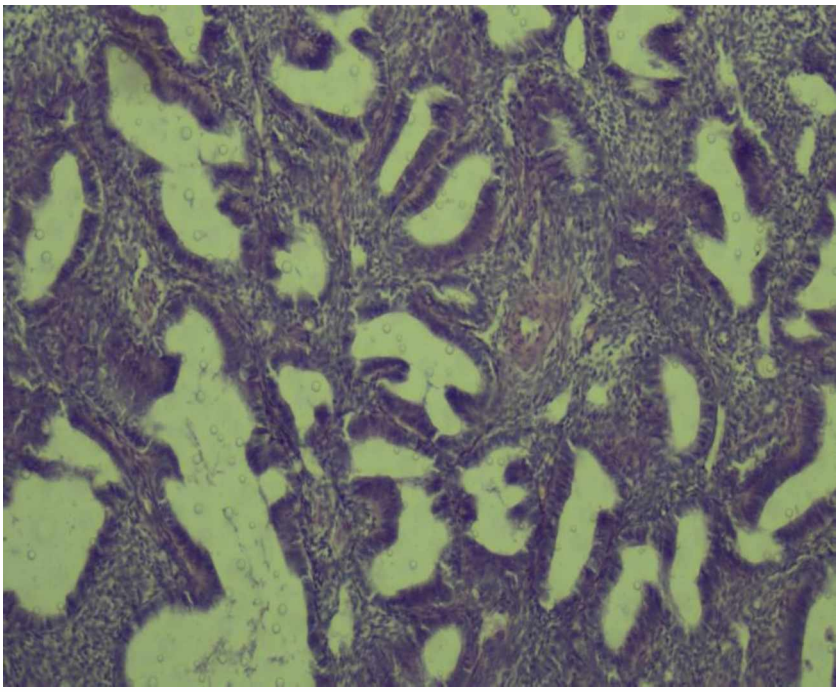


Рис. 6.9. Група 2. Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

У групі 1 та 2 були виявлені випадки, де реєструвалося поєднання поліпозної трансформації ендометрія з гіперплазією ендометрія. Підрахунок кількості таких випадків наведено в таблиці 6.4.

Поєднання залозистого або залозисто-фіброзного поліпа ендометрія та простої гіперплазії без атипії було виявлено в 4 випадках групи 1 та 3 випадках групи 2. Поєднання залозистого або залозисто-фіброзного поліпа ендометрія та комплексної гіперплазії без атипії було виявлено тільки в групі 2 в 3 випадках.

Отже, проведене дослідження біоптатів слизової оболонки матки в жінок з АМК та АМК на тлі МС виявило, що в цієї категорії пацієнток патологія ендометрія морфологічно маніфестує гіперплазією, поліпами або поєднанням вище наведених патологічних станів.

Таблиця 6.4

Аналіз випадків реєстрації поєднання поліпозної трансформації ендометрія з гіперплазією ендометрія

Морфологічний діагноз	Кількість випадків у групах			
	Група 1 (n=4)		Група 2 (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%
Залозистий / залозисто-фіброзний поліп ендометрія та проста гіперплазія без атипії	4	100	3	50 $p_1<0,05$
Залозистий / залозисто-фіброзний поліп ендометрія та комплексна гіперплазія без атипії	-	-	3	50

p_1 – відмінності значимі порівняно з показником групи 1.

У жінок з АМК на тлі МС, порівняно з жінками з АМК, превалює кількість випадків з поліпозною трансформацією ендометрія. Останній факт може свідчити про те, що МС в жінки має значення в розвитку поліпів ендометрія. Подальше дослідження було зосереджене на виявленні морфо-функціональних особливостей поліпів ендометрія в жінок з АМК на тлі МС.

6.2. Морфологічні особливості поліпів ендометрія привіт

Метою цього підрозділу є виявлення морфологічних та імуногістохімічних особливостей поліпів ендометрія в жінок з АМК та АМК на тлі МС. Матеріалом цього розділу були виявлені на першому етапі поліпи ендометрія, які було розподілено на дві групи. До групи 1 було віднесено поліпи ендометрія у 8 жінок з АМК, а до групи 2 – поліпи ендометрія в 33 жінок з АМК на тлі МС.

При оглядовій мікроскопії в обох групах у стромальному компоненті поліпів ендометрія зазначалася дифузна поліморфна клітинна інфільтрація, що була представлена переважно лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами (рис.6.10, 6.11, 6.12.). Зазначена інфільтрація була максимально вираженою в залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах, помірно вираженою в фіброзних та

аденоміоматозних поліпах. Цікавим також виявилося те, що ступінь вираженості цієї інфільтрації відрізнявся в групах. Так, у групі 1 вона була помірно вираженою (рис. 6.12), а в групі 2 – максимально вираженою (рис. 6.10, 6.11). У групі 2 також реєструвалося в частині полів зору формування лімфоїдних фолікулів.

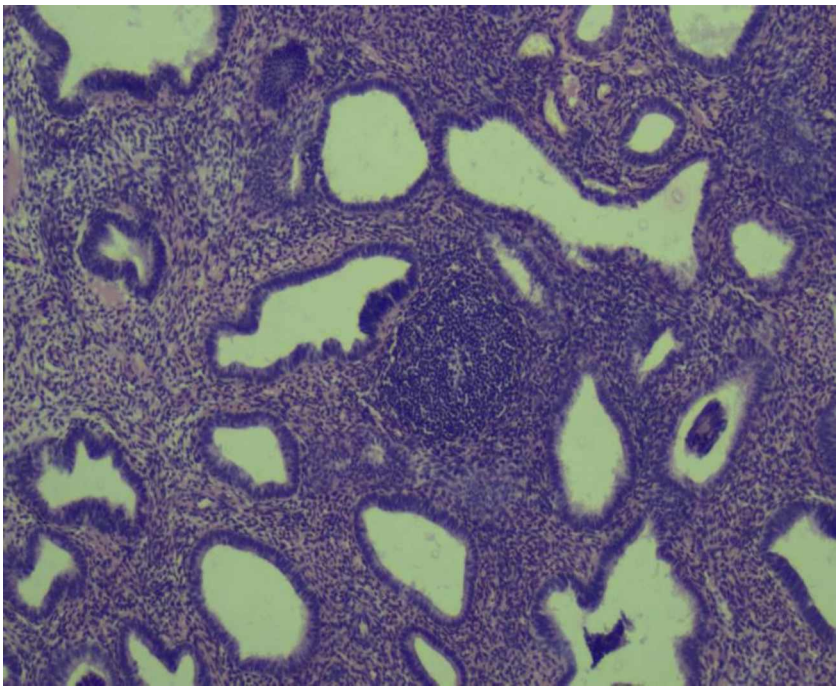


Рис. 6.10. Група 2. Максимально виражена дифузна поліморфна клітинна інфільтрація (1) з формуванням лімфоїдного фолікула (2) у стромі тіла залозисто-фіброзного поліпа ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

У групах 1 та 2 судини як компонент строми, розташовувалися в тілі та ніжці поліпів. При оглядовій мікроскопії було виявлено, що судини поліпів ендометрія різного гістологічного варіанту характеризувалися більшим розміром у групі 2, порівняно з групою 1. Також характерною особливістю поліпів ендометрія в обох групах є більший розмір судин у ніжці порівняно з тілом. Судинний компонент характеризувався гемодинамічними порушеннями, що маніфестували набряковими змінами, повнокрів'ям судин, формуванням дрібновогнищевих та великовогнищевих крововиливів (рис. 6.13, 6.14).

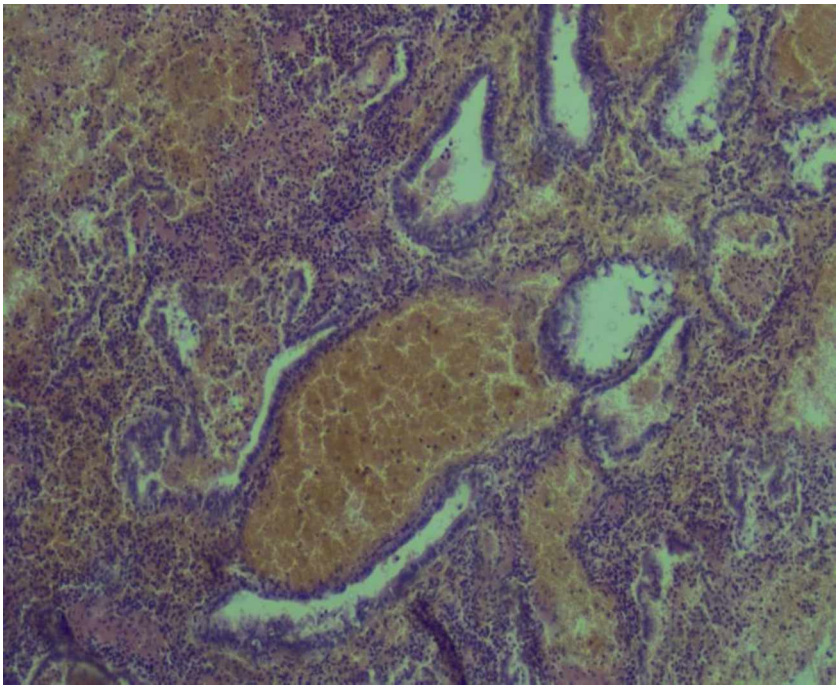


Рис.6.11. Група 2. Максимально виражені гемодинамічні порушення (1) та дифузна поліморфна клітинна інфільтрація (2) у ніжці поліпа ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

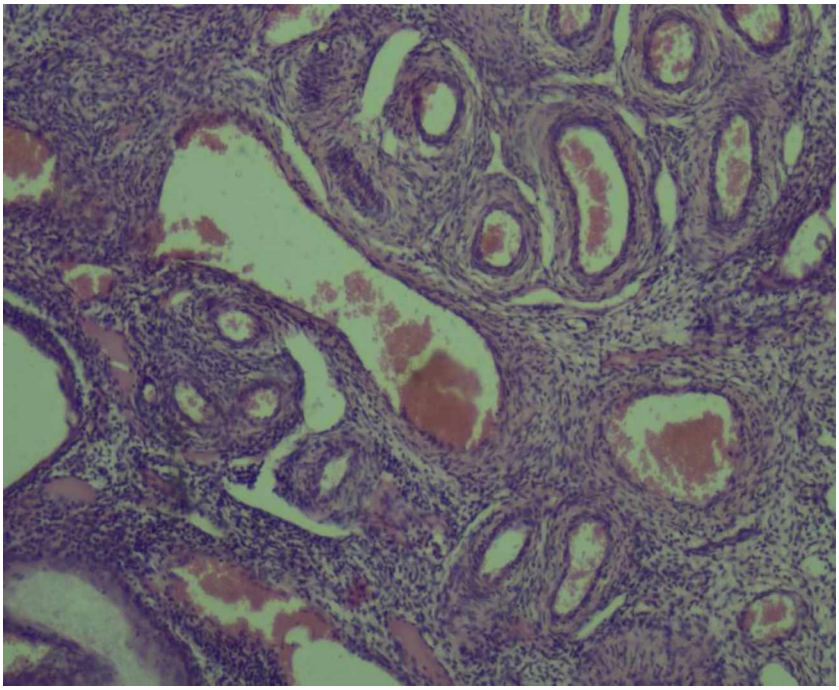
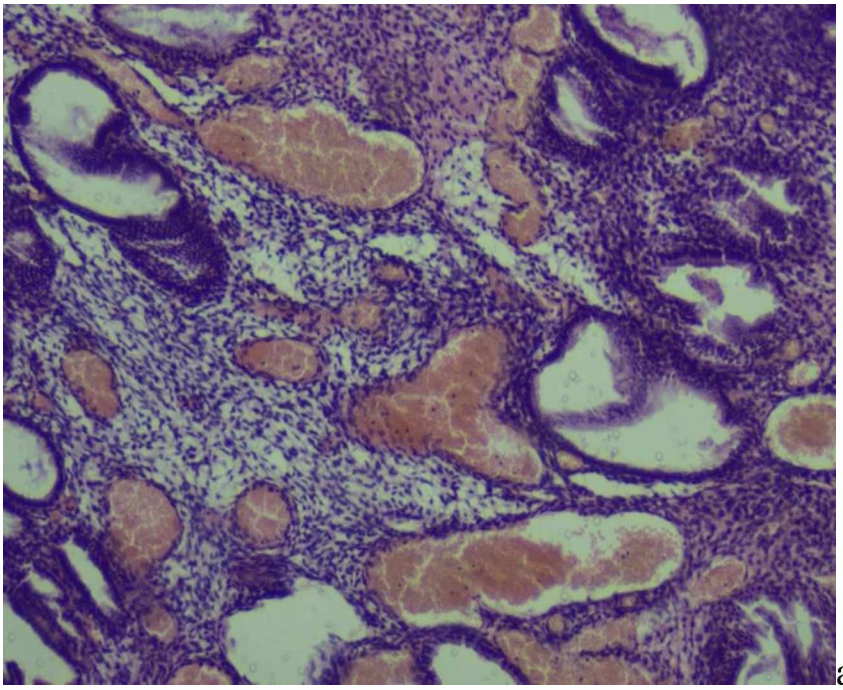


Рис. 6.12. Група 1. Помірно виражена дифузна поліморфна клітинна інфільтрація (1) у ніжці поліпа ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.


а)

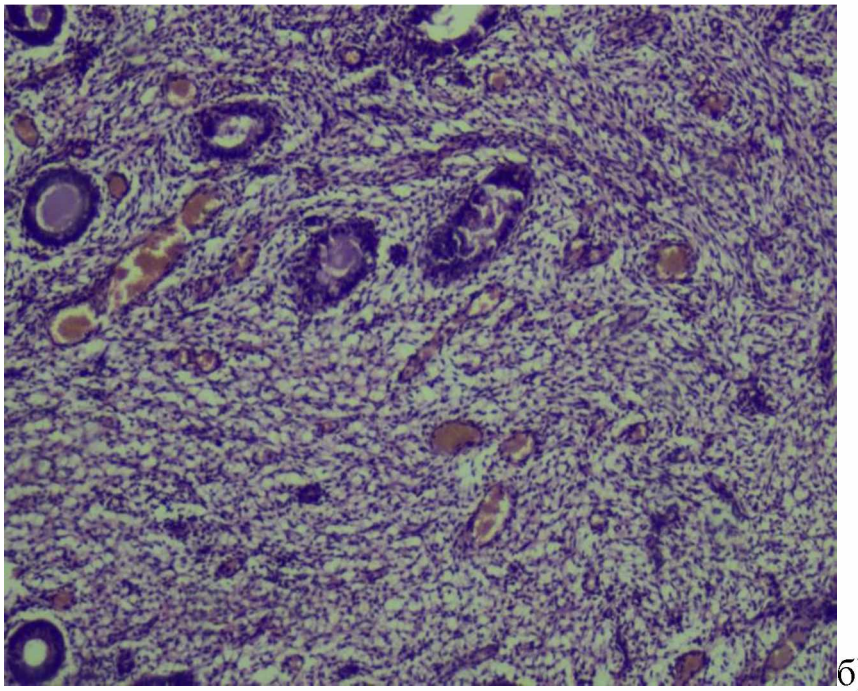

б)

Рис.6.13. Повнокрів’я судин (1) та набрякові зміни (2) у залозисто-фіброзному поліпі ендометрія в групі 2 (а) та у фіброзному поліпі ендометрія в групі 1 (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином, а)× 100, б)× 100.

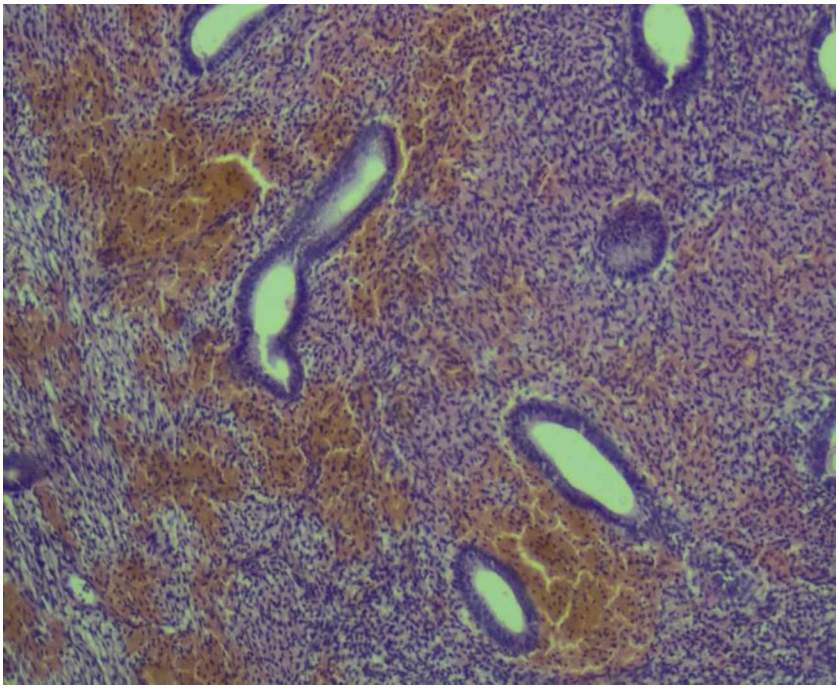


Рис. 6.14. Група 2. Крововиливи (1) у залозисто-фіброзному поліпі ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100.

Також реєструвалися активні процеси тромбоутворення в судинах різного калібру, які в групі 1 були виявлені переважно в ніжці поліпа, а в групі 2 – у тілі та ніжці поліпа. Гемодинамічні порушення були максимально вираженими в групі 2 та помірно вираженими в групі 1. Останні призводили до порушення трофіки, тобто живлення, тканини поліпа ендометрія з розвитком у ньому дистрофічно-некротичних та деструктивних змін, що клінічно маніфестувало матковими кровотечами (рис.6.15).

Ознаки порушення кровообігу були максимально вираженими в залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах, а помірно вираженими – у фіброзних та аденоміоматозних поліпах.

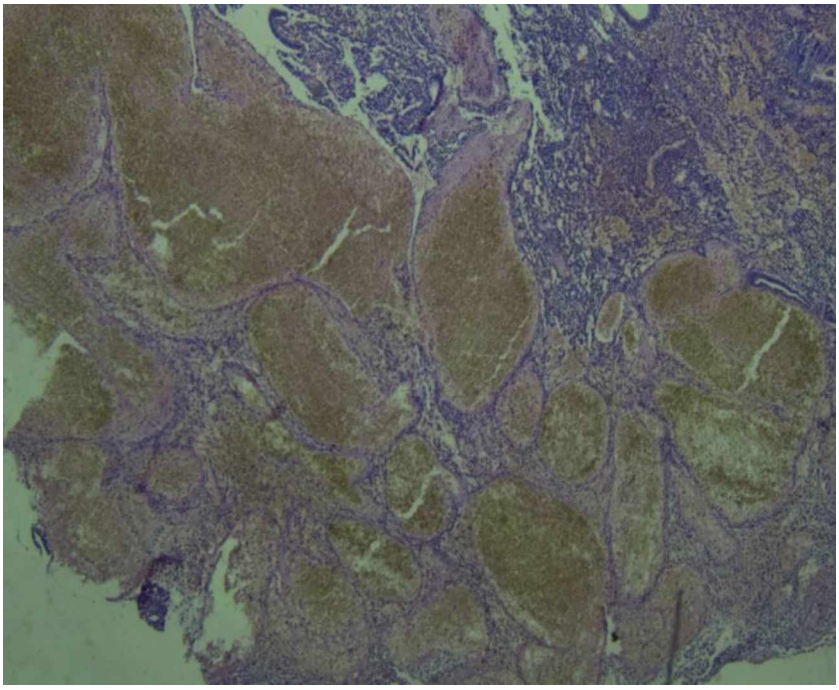


Рис.6.15. Група 2. Максимально виражені гемодинамічні (1) та дистрофічно-некротичні (2) зміни в ніжці поліпа ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 40.

У групах 1 та 2 різнокаліберні судини як у ніжці, так і в тілі поліпа ендометрія характеризувалися певними структурними змінами в усіх шарах. Ендотеліоцити, що вистилали внутрішню поверхню судин, у частині полів зору характеризувалися дистрофічно-некротичними змінами, що призводило до змін їх характерної форми (рис.6.16). Частина ендотеліоцитів з дистрофічно-некротичними змінами піддавалася десквамації, у результаті цього оголювалася базальна мембрана, а ці клітини або їх фрагменти зазначалися в порожнині судин.

Виявлені нами структурні зміни ендотеліоцитів судин, що були максимально вираженими в групі 2 та помірно вираженими в групі 1, маніфестують порушеннями характерних функцій зазначених клітин, тобто ендотеліальною дисфункцією. Ендотелій судин, як відомо, виконує роздільну, транспортну та обмінну функції між кров'ю та міжклітинною рідиною тканин [8]. Більш виражені структурні зміни ендотеліоцитів у судинах поліпів ендометрія в пацієнток групи 2 обумовлені, з нашої точки зору, наявністю у цих жінок метаболічного синдрому.

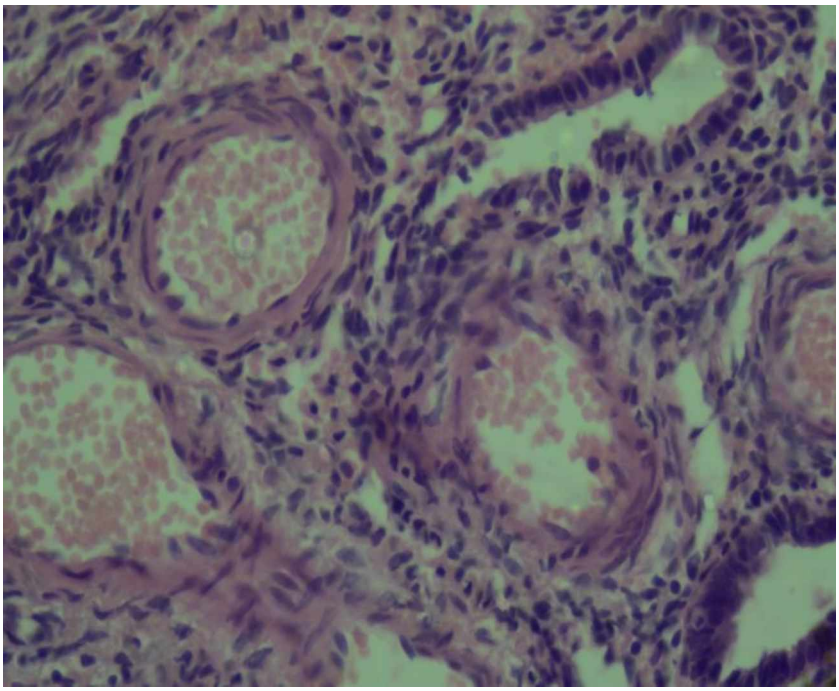


Рис.6.16. Група 1. Дистрофічно-некротичні та десквамативні зміни ендотеліоцитів (1) з оголенням базальної мембрани (2) судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 400.

У пацієнток груп 1 та 2 в поліпах ендометрія стінки судин характеризувалися нерівномірною товщиною, що проявлялося наявністю ділянок, де вони виглядали стоншеними або стовщеними. У ділянках, де стінки судин були стоншеними, можливий їх розрив та, відповідно, розвиток маткової кровотечі. Також стінки судин поліпів ендометрія характеризувалися наявністю нерівномірно розвиненого м'язового шару, що, з нашої точки зору, може бути обумовлено зокрема й надмірним розвитком сполучної тканини, тобто склерозом, та, відповідно, атрофією м'язового компонента. Зазначені зміни в стінках судин були максимально вираженими в групі 2 та помірно вираженими в групі 1. Також цікавим виявилося те, що дані зміни розвивалися в групі 1 переважно в ніжці поліпа, а в групі 2 – у ніжці та тілі поліпа.

Зазначені нами вище зміни в стінках судин поліпів ендометрія в групах 1 та 2, ураховуючи їх гістологічний варіант, були максимально вираженими в

залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах, помірно вираженими – у фіброзних та аденоміоматозних поліпах.

У подальшому було проведено морфометричне дослідження судин при різних гістологічних варіантах поліпів ендометрія в жінок груп 1 та 2, під час якого визначали кількість судин та товщину їх стінки. Для підрахунку кількості судин у поліпах ендометрія були використані мікропрепарати, забарвлені гематоксиліном, та еозин, а також ставилася імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до CD34, експресія якого реєструвалася в ендотеліоцитах судин (рис.6.17).

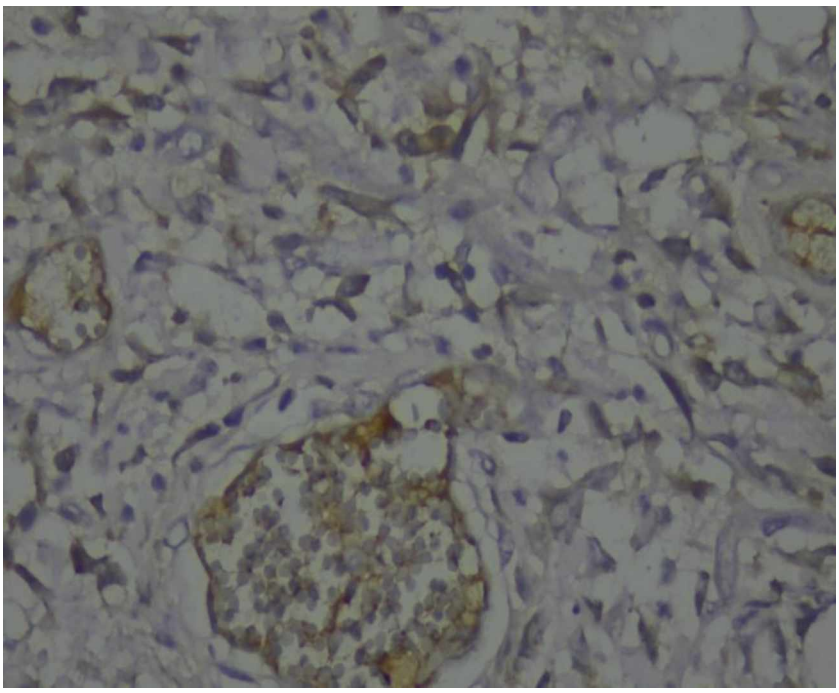


Рис.6.17. Група 1. Експресія CD34 ендотеліоцитами судин у ніжці фіброзного поліпа ендометрія з набряковими змінами. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до CD34, × 400.

У таблиці 6.5 наведені результати підрахунку кількості судин у поліпах ендометрія в жінок груп 1 та 2. В обох групах кількість судин у тілі поліпа була більшою ($p<0,05$), порівняно з його ніжкою. Також в обох групах кількість судин у тілі та ніжці поліпа не відрізнялася ($p>0,05$), по-перше, при залозистому, залозисто-фіброзному та аденоматозному варіантах; по-друге,

при фіброзному та аденоміоматозному варіантах. Кількість судин була більшою ($p<0,05$) як в тілі, так і в ніжці поліпів при залозистому, залозисто-фіброзному та аденоматозному варіантах, порівняно з фіброзним та аденоміоматозним варіантами. Крім того, у групі 2, порівняно з групою 1 при залозистому, залозисто-фіброзному та фіброзному варіантах поліпів ендометрія, показник кількості судин мав більше ($p<0,05$) значення, що свідчило про активні процеси ангіогенезу.

Таблиця 6.5

Середнє значення абсолютної кількості судин

(у полі зору мікроскопа ×40) у поліпах ендометрія жінок груп 1 та 2

Морфологічний варіант поліпа ендометрія	Кількість судин			
	Група 1		Група 2	
	Тіло поліпа	Ніжка поліпа	Тіло поліпа	Ніжка поліпа
Залозистий	37,5±1,75 *5*	20,4±1,13 *2,5*	45,9±0,68 *1,5,7*	31,2±0,39 *1,2,5,7*
Залозисто-фіброзний	38,1±1,33 *5*	21,2±0,91 *2,5*	44,7±0,58 *1,5,7*	32,6±0,39 *1,2,5,7*
Фіброзний	25,7±0,99 *3,4*	15,2±0,98 *2,3,4*	33,2±1,21 *1,3,4,6*	24,2±1,18 *1,2,3,4,6*
Аденоматозний	-	-	48,5±1,30 *5,7*	33,4±0,81 *2,5,7*
Аденоміоматозний	-	-	31,7±0,80 *3,4,6*	23,5±1,15 *2,3,4,6*

1 – відмінності значимі порівняно з показником групи 1; *2* – відмінності значимі порівняно з кількістю судин у тілі поліпа; *3* – відмінності значимі порівняно з показником при залозистому поліпі; *4* – відмінності значимі порівняно з показником при залозисто-фіброзному поліпі; *5* – відмінності значимі порівняно з показником при фіброзному поліпі; *6* – відмінності значимі порівняно з показником при аденоматозному поліпі; *7* – відмінності значимі порівняно з показником при аденоміоматозному поліпі.

Результати підрахунку товщини стінки судин поліпів ендометрія різних гістологічних варіантів у жінок обох груп наведені в таблиці 6.6. У жінок груп 1 та 2 стінка судин поліпів ендометрія характеризувалася більшою ($p<0,05$) товщиною в ніжці порівняно з тілом. Товщина стінки судин у тілі та ніжці поліпів не мала значимих ($p>0,05$) відмінностей, по-перше, у випадках

залозистого, залозисто-фіброзного та аденоматозного варіантів; по-друге, при фіброзному та аденоміоматозному варіантах. При фіброзному та аденоміоматозному варіантах товщина стінки була більшою ($p<0,05$), порівняно із залозистим, залозисто-фіброзним та аденоматозним варіантах. Значення товщини стінки судин у поліпах ендометрія різного варіанта було меншим ($p<0,05$) у групі 2 порівняно з групою 1.

Таблиця 6.6

Середнє значення товщини стінки судин (у полі зору мікроскопа ×100) у поліпах ендометрія обстежених хворих

Морфологічний варіант поліпа ендометрія	Кількість судин			
	Група 1		Група 2	
	Тіло поліпа	Ніжка поліпа	Тіло поліпа	Ніжка поліпа
Залозистий	20,3±1,04 *5*	36,9±0,98 *2,5*	13,8±0,30 *1,5,7*	27,5±0,69 *1,2,5,7*
Залозисто-фіброзний	19,9±0,86 *5*	37,9±0,91 *2,5*	12,3±0,28 *1,5,7*	29,1±0,54 *1,2,5,7*
Фіброзний	27,3±0,84 *3,4*	44,8±1,25 *2,3,4*	20,8±0,67 *1,3,4,6*	36,1±0,94 *1,2,3,4,6*
Аденоматозний	-	-	11,8±0,45 *5,7*	26,3±0,74 *2,5,7*
Аденоміоматозний	-	-	21,2±0,79 *3,4,6*	37,5±1,61 *2,3,4,6*

[1] – відмінності значимі порівняно з показником групи 1; *[2]* – відмінності значимі порівняно з товщиною стінки судин у тілі поліпа; *[3]* – відмінності значимі порівняно з показником при залозистому поліпі; *[4]* – відмінності значимі порівняно з показником при залозисто-фіброзному поліпі; *[5]* – відмінності значимі порівняно з показником при фіброзному поліпі; *[6]* – відмінності значимі порівняно з показником при аденоматозному поліпі; *[7]* – відмінності значимі порівняно з показником при аденоміоматозному поліпі.

Таким чином, проведене в цьому розділі дослідження дозволило виявити, ураховуючи оглядову мікроскопію та результати морфометричного дослідження, більш активні процеси ангіогенезу саме в поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС. Активізація процесів ангіогенезу в поліпах цієї категорії пацієнток може бути обумовлена, зокрема й збільшення експресії лептину. Останній, як відомо, характеризується безліччю ефектів, зокрема

стимулює процеси ангіогенезу [Ray I, . 2022.], що й спонукало дослідити особливості експресії лептину та адипонектину в поліпах ендометрія обстежених хворих.

6.3. Особливості експресії лептину та адипонектину в поліпах ендометрія обстежених хворих

У проведеному дослідженні було сформовано три групи. До групи 1 були віднесені фрагменти слизової оболонки матки від 8 жінок, під час розтину яких не було виявлено патології репродуктивної системи, а прижиттєво не реєструвалося порушень менструального циклу та репродуктивних функцій. До групи 2 були віднесені поліпи ендометрія від 8 жінок з АМК, а до групи 3 у – поліпи ендометрія від 33 жінок з АМК на тлі МС. У групі 1 експресію лептину та адипонектину було виявлено в епітелії ендометріальних залоз та в стромальному компоненті. У поліпах ендометрія груп 2 та 3 реєструвалася експресія лептину та адипонектину в паренхіматозному (залозистому) та стромальному компонентах. Позитивна імуногістохімічна реакція свідчила про наявність клітин, які забарвлювалися в коричневий колір різного ступеня вираженості (рис. 6.18, 6.19, 6.20).

Імуногістохімічна реакція в групах 1-3 оцінювалася шляхом визначення КЯ експресії лептину та адипонектину. Результати визначення КЯ в групах 1-3 наведено в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Середнє значення КЯ експресії лептину та адипонектину в групах 1-3

Назва групи	КЯ	
	Адипонектин	Лептин
Група 1	0,43±0,037	0,52±0,049 [3]
Група 2	0,44±0,015	0,51±0,012 [3]
Група 3	0,65±0,012 [1,2]	0,31±0,009 [1,2,3]

Примітка: [1] – значима відмінність порівняно з показником групи 1; [2] – значима відмінність порівняно з показником групи 2; [3] – значима відмінність порівняно з КЯ експресії адипонектину.

У групі 2 КЯ експресії лептину та адипонектину не мали значимих ($p>0,05$) відмінностей порівняно з відповідними показниками групи 1. У групі 3, порівняно з групами 1 та 2, КЯ експресії лептину знижувався ($p<0,05$), а КЯ експресії адипонектину збільшувався ($p<0,05$), що свідчило про збільшення експресії лептину та зменшення експресії адипонектину. Отже, згідно з результатами проведеного нами імуногістохімічного дослідження в жінок з МС реєструється однотипний дисбаланс умісту адипокінів (лептину та адипонектину) на систему та місцевому рівнях, тобто в крові та в поліпах ендометрія.

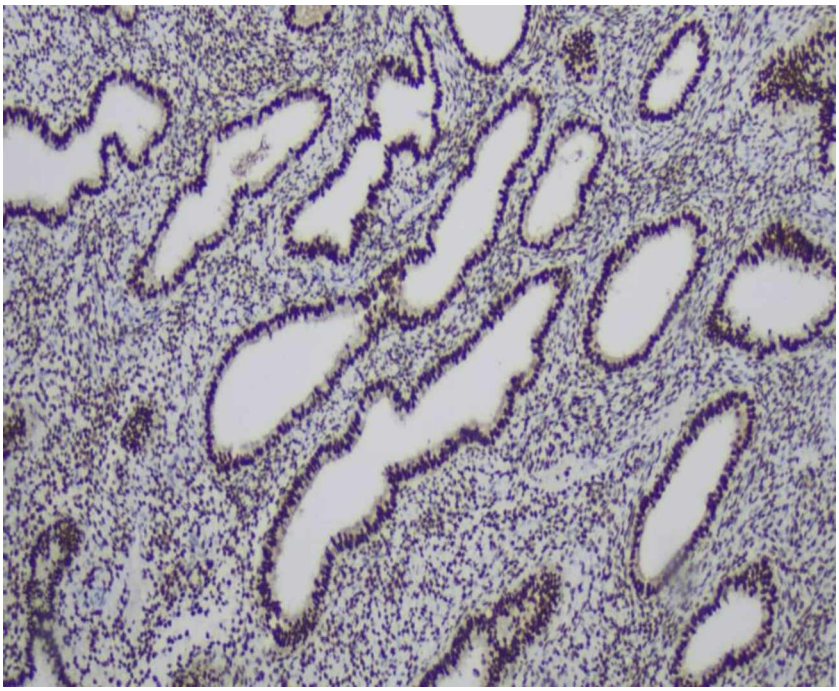


Рис. 6.18. Група 2. Експресія лептину в залозистому та стромальному компонентах залозисто-фіброзного поліпа ендометрія. Імуногістохімічна реакція з поліклональним антитілом до лептину, × 100.

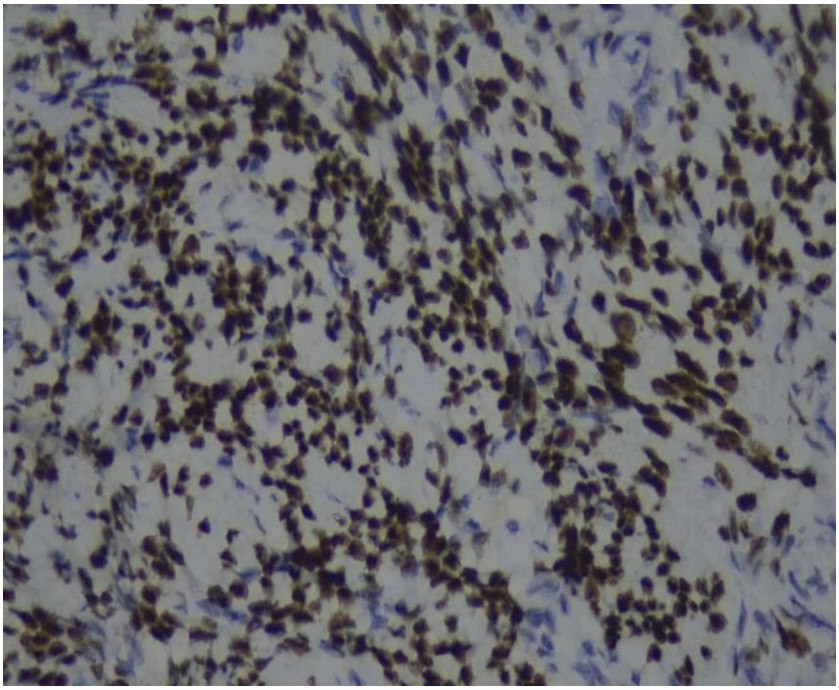


Рис. 6.19. Група 3. Експресія адипонектину в фіброзному поліпі ендометрія. Імуногістохімічна реакція з поліклональним антитілом до адипонектину, × 400.

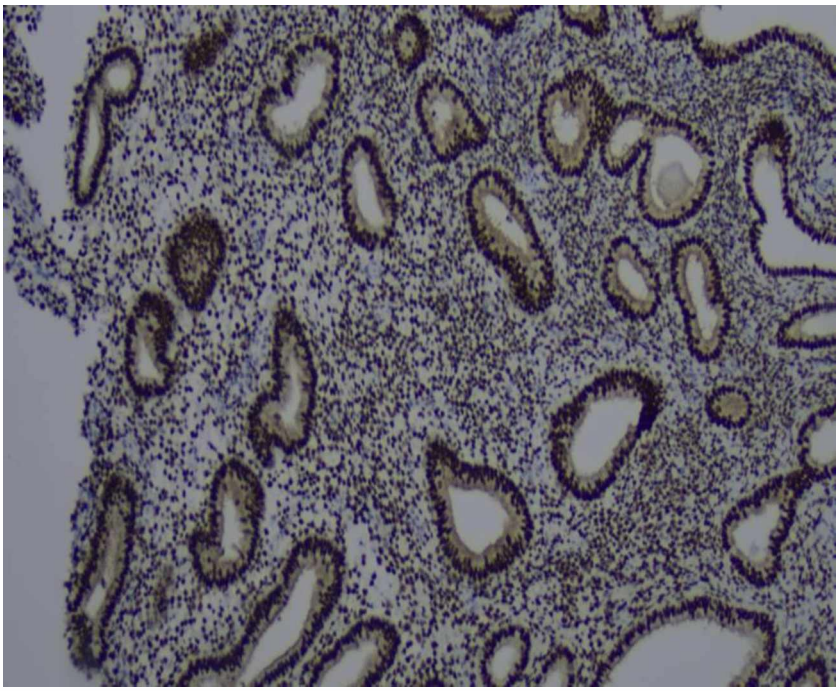


Рис. 6.20. Група 3. Експресія лептину в залозистому та стромальному компонентах залозисто-фіброзного поліпа ендометрія. Імуногістохімічна реакція з поліклональним антитілом до лептину, × 100.

При проведеному нами імуногістохімічному дослідженні цікавим виявилося те, що в групах 1 та 2 КЯ експресії адипонектину мав менше ($p<0,05$) значення, порівняно з КЯ експресії лептину. У групі 3 навпаки КЯ експресії лептину мав менше ($p<0,05$) значення, порівняно з КЯ експресії адипонектину.

Резюме

1. Поліпи ендометрія в жінок з АМК на тлі МС, порівняно з поліпами ендометрія в жінок з АМК, характеризуються більшим ступенем вираженості дифузної поліморфної клітинної інфільтрації в стромальному компоненті, що була представлена переважно лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами. Ступінь вираженості запальної клітинної інфільтрації в стромі поліпів залежить від їх гістологічних варіантів (максимально виражена – у залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах, помірно виражена – у фіброзних та аденоміоматозних поліпах).

2. У жінок з АМК на тлі МС, порівняно з жінками з АМК, поліпи ендометрія характеризуються вираженими гемодинамічними порушеннями (набряком, повнокрів'ям судин, крововиливами, тромбоутворенням), що, відповідно, порушують трофіку, спричиняють розвиток альтеративних та деструктивних змін, наслідком яких є виникнення маткових кровотеч. Гемодинамічні порушення є помірно вираженими у фіброзних і аденоміоматозних поліпах, максимально вираженими – у залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах. Останнє свідчить про те, що частота розвитку маткових кровотеч буде максимальною у випадках наявності залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпів.

3. У судинах поліпів ендометрія жінок з АМК та, зокрема, жінок з АМК на тлі МС реєструються дистрофічно-некротичні та десквамативні зміни ендотеліоцитів; нерівномірність стінки за рахунок чергування стовщених та стоншених ділянок; нерівномірно розвинений м'язовий шар, що є

максимально вираженими в залозистих, залозисто-фіброзних, аденоматозних поліпах та помірно вираженими – у фіброзних і аденоміоматозних поліпах.

4. Поліпи ендометрія в жінок з АМК на тлі МС, порівняно з жінками з АМК, характеризуються більшим умістом судин, що свідчить про активні процеси ангіогенезу; меншим значенням товщини стінки, що збільшує імовірність її розриву з подальшим розвитком маткової кровотечі. Кількість судин є більшою як в тілі, так і в ніжці поліпів при залозистому, залозисто-фіброзному та аденоматозному варіантах, порівняно з фіброзним та аденоміоматозним варіантами. При фіброзному та аденоміоматозному варіантах товщина стінки судин є більшою, порівняно із залозистим, залозисто-фіброзним та аденоматозним варіантами.

5. Проведене імуногістохімічне дослідження, по-перше, не виявило змін експресії лептину та адипонектину в поліпах ендометрія жінок з АМК; по-друге, виявило зниження експресії адипонектину та збільшення експресії лептину, тобто зменшення вмісту адипонектину та збільшення вмісту лептину, у поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС. Виявлений нами дисбаланс умісту адипокінів у поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС може бути одним з гормональних механізмів поліпозної трансформації ендометрія.

Матеріали розділу представлені в друкованих статтях:

1. Алєксєєва ОС, Гаркавенко КВ. Морфофункціональна характеристика ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі екстрагенітальної патології. Вісник морської медицини. 2023;1:100-6. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796000
2. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Мирошниченко МС, Лященко ОА. Морфологічні особливості поліпів ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому. Вісник морської медицини. 2025;2:126-134. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855805

Розділ 7
РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Розглядаючи лікувальні заходи в пацієнток з АМК необхідно зазначити, що всім пацієнткам з АМК (90 спостережень) після повного клініко-лабораторного обстеження, проведення діагностично-лікувальних заходів, отримання результатів гістологічного дослідження видалених під час гістерорезектоскопії патологічних утворень та біоптатів ендометрія, було рекомендовано проведення реабілітаційних та протирецидивних заходів з урахуванням результатів через 3, 6 та 12 місяців після оперативного лікування.

Пацієнткам з АМК на тлі МС (60 жінок основної групи) разом з лікарем-ендокринологом рекомендували реабілітаційні заходи, спрямовані на лікування МС. Вони включали раціональну дієту, фізичні вправи (зокрема ходьба, плавання, йога та інші спортивні навантаження), заспокійливі препарати (магнійумістовані, рослинні препарати), медитацію, симптоматичну та патогенетичну терапію (антигіпертензивні, цукрознижуючі препарати, статини).

Для профілактики рецидивів АМК та утворення синехій було рекомендовано встановлення внутрішньоматкової системи, що містить 52 мг левоноргестрелу (ЛНГ-ВМС) під час наступної після гістерорезектоскопії менструації (Уніфік протокол АМК).

Для визначення ефективності протирецидивної терапії АМК 60 пацієнток основної групи було розподілено на 2 клінічні підгрупи: у першій підгрупі (n=30) пацієнтки отримували реабілітаційне лікування на тлі встановлення ЛНГ-ВМС; у другій підгрупі (n=30) пацієнткам як доповнення до реабілітаційного лікування та введення ЛНГ-ВМС, додавали 1мг фітоменадіона (вітамін К1) – 1 капсулу 1 раз на добу протягом 3 місяців, починаючи одразу після оперативного лікування.

Вітамін К (menadione sodium bisulfite) – визначається як групова назва ліпофільних та гідрофобних вітамінів, що необхідні для синтезу білків і забезпечують нормальний рівень коагуляції крові. Хімічна назва вітаміну К - 2,3-дигідро-2-метил-1,4- нафтохінон-2-сульфонат натрію. Він швидко розпадається в лужних розчинах і на світлі, але запасається в печінці. Розрізняють 7 форм вітаміну К (від К1 до К7), але головними вважають форми К1 та К2. К1 синтезується в рослинах, К2 синтезується в організмі людини мікроорганізмами – сапрофітними бактеріями в тонкому відділі кишківника [ ].

В 1929 р. Генрік Дам (Данія) при дослідженні курчат відкрив вітамін К (вітамін коагуляції), у 1936 році Едвард Дойзі дослідив наявність вітаміну К у рослинах і синтезував штучний вітамін К, у 1943 році вони отримали Нобелівську премію з медицини та фізіології. У той же час (у 1943 році) А.В.Палладін і М.М.Шемякін синтезували вікасол (вітамін К3), що застосовується в медичній практиці як замінник вітаміну К [ ].

Доведено, що вітамін К – жиророзчинний вітамін, який бере участь у регуляції процесів згортання крові, ектопічної кальцифікації (фактор УП, фактор IX, фактор X, протеїн С, протеїн S, протеїн Z та матриксний Gla-протеїн). Він утворюється в організмі людини кишковою мікробіотою, сприяє зміцненню капілярів та припиненню кровотеч. У природі на вітамін К багаті зелені частини рослин, які можуть давати 50-800 мкг вітаміну К1 на 100 г їжі. Наприклад, 5 г петрушки дають 80 мкг вітаміну та забезпечують добову потребу. Значна кількість вітаміну К міститься в білокачанній капусті, томатах, шпинаті, бобових рослинах, кропі, гарбузах, петрушці, щавлі, листях кропиви, у плодах шипшини, хвої, вівсі, житі, пшениці, люцерні, зеленому чаї, ламінарії. У корнеплодах (картоплі, буряках, моркві) та фруктах уміст вітаміну К1 значно менший, у тваринних продуктах він депонується в печінці, яйцях. Доведено, що вітамін К стабілізує мембрани клітин та їх органел. Нестача вітаміну К призводить до зниження активності АТФ й креатинкінази в крові та в скелетних м'язах. Добова потреба вітаміну К

становить 1мкг/кг/добу, тобто при вазі 60 кг потрібно 60 мкг. Хоча в збалансованому харчовому раціоні міститься від 300 до 500 мкг вітаміну К, його дефіцит може бути обумовлений незбалансованою дієтою, обмеженим харчуванням, або коли взаємодія з ліками впливає на засвоєння вітаміну К. Навіть без харчових джерел нормально функційонуюча популяція бактерій кишківника може виробити достатньо вітаміну К. Потреба у вітаміні К збільшується при кровотечах, гепатитах, жовчокам'яній хворобі, цирозі печінки, мальабсорбції жирів та інших хворобах кишківника, тривалому застосуванні антибіотиків та сульфаніламідів, надмірному вживанні алкоголю [ ].

Відомо про дефіцит вітаміну К у новонароджених, їх кишкова флора ще недостатньо його виробляє, також немає запасів у печінці, особливо у тих, хто знаходиться виключно на материнському вигодовуванні. Вітамін К вводиться новонародженим у перші 6 годин життя (1мг), він активує всі необхідні фактори згортання [ ].

Пацієнткам з АМК без ознак метаболічного синдрому (30 жінок з групи порівняння) рекомендували КОК протягом 6 місяців, починаючи від наступної менструації після гістерорезектоскопії [31].. Отримані результати порівнювали з результатами обстеження 30 жінок з контрольної групи.

Спостереження за пацієнтками проводилося протягом 6-12 місяців. Ефективність лікувальних та реабілітаційних заходів оцінювалася за даними самопочуття пацієнток, наявністю скарг, рецидивів аномальних маткових кровотеч, клініко-лабораторних показників, загального обстеження.

Отримані проміжні результати менструальної функції через 3 місяця представлені в табл.7.1, зокрема, 13 (43,3%) пацієнток першої підгрупи основної групи скаржилися на кровомазання, що посилилося з початком застосування ЛНГ-ВМС під час менструальних циклів, це може бути обумовлене недостатнім пригніченням проліферації ендометрія (посилання). Також у 7 (23,3%) у перші три місяця зустрічалися менометрорагії. Через 6 місяців 10 (33,3%) жінок першої підгрупи скаржилися на кровомазання,

менометрорагія спостерігалася в 4 (13,3%). Через 12 місяців у першій клінічній підгрупі кровомазання виявлено в 6 (20%), менометрорагія – у 3 (10%), аменорея – у 5 (16,7%) пацієнток.

У пацієнток другої клінічної підгрупи через 3 місяці кровомазання спостерігалося у 8 (26,7%) жінок, рясні менструації – у 3(10%). Через 6 місяців кровомазання зазначали лише 3 пацієнтки (10%), менометрорагію – 1(3,3%) жінка другої клінічної підгрупи. Через 12 місяців у другій клінічній підгрупі кровомазання зазначали 2 (6,7%) пацієнтки, аменорею – 6 (20%), менометрорагій не виявлено (табл.7.1).

У групі порівняння кровомазання сягало 53,3% через 3 місяці, 40% через 6 місяців, через 1 рік 26,7%; менометрорагія через 3 місяця виявлена в 9 пацієнток (30%), через 6 місяців – у 5 (16,7%), через 12 місяців – у 4 (13,3%); випадків аменореї не виявлено (табл. 7.1).

Отже, через 6 і, зокрема, 12 місяців після проведення оперативного лікування, реабілітаційних заходів та прийому протирецидивної терапії в жінок з АМК на тлі МС, які отримували вітамін К та ВМС з левоноргестрелом, виявлено значне зменшення таких порушень менструального циклу, як: менометрорагія, міжменструальні кровотечі, рецидив АМК (табл.7.1).

Як видно за результатами УЗД, товщина та об'єм ендометрія швидше відновлювався та краще відповідав контрольним показникам у жінок з АМК та МС, які додатково отримували вітамін К. Також у них підвищувався пульсаційний індекс (2,92±0,03) та нормалізувався індекс резистентності в маткових (1,72±0,04) та аркуатних артеріях (2,52+0,03 та 1,73±0,03 відповілно), сягаючи показників контрольної групи.

За даними УЗД внутрішніх статевих органів, зокрема стану ендометрія, були визначені наступні результати (табл.7.2)

Таблиця 7.1

Порушення менструального циклу та інші ускладнення в обстежених пацієнток після проведення лікувально-реабілітаційних заходів

Порушення менструального циклу	Група порівняння (n=30)	І підгрупа основної групи (n=30)	ІІ підгрупа основної групи (n=30)	Група порівняння (n=30)	І підгрупа основної групи (n=30)	ІІ підгрупа основної групи (n=30)	Група порівняння (n=30)	І підгрупа основної групи (n=30)	ІІ підгрупа основної групи (n=30)
	Через 3 місяці після ГРС			Через 6 місяців після ГРС			Через 12 місяців після ГРС		
Менометрорагія	9 (30%)	7 (23,3%)	3 (10%)	5(16,7%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	3 (10%)	-
Аменорея	-		-	-		--		5 (16,7%)	6(20%)
Міжменструальні кровотечі	16(53,3%)	13(43,3%)	8(26,7%)	12 (40%)	10(33,3%)	3(10%)	8 (26,7%)	6 (20%)	2(6,7%)
Анемія	10 (33,3%)	9(30%)	4(13,3%)	6(20%)	5(16,7%)	2(6,7%)	3 (10%)	2 (6,7%)	
Гіперплазія ендометрія				2(6,7%)			4 (13,3%)		

Таблиця 7.2

Результати УЗД та доплерометрії внутрішніх статевих органів пацієнток з АМК та МС через 6 місяців після лікувально-реабілітаційних заходів

	Основна група (n=60)	І підгрупа (n=30)	ІІ підгрупа (n=30)	Група порівняння (n=30)		Контрольна група (n=30)
Показники	До лікування	Після лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Товщина ендометрія, мм	15,9±0,3*	6,5±0,2	5,8±0,1	11,7±0,3*	7,9±0,2*	5,1±0,2
Об'єм ендометрія, см3	4,1±0,2*	2,6±0,1	2,1±0,1	3,9±0,2*	2,9±0,1	2,5±0,2
PI в маткових артеріях	2,25±0,11*	2,54±0.05	2,92±0,03	2,16±0,14*	2,61±0,08	3,05±0,17
IR в маткових артеріях	0,84±0,03*	1,42±0,03*	1,72±0,04	0,97±0,05*	1,37±0,04*	1,93±0,08
PI в аркуатних артеріях	1,26±0,04*	2,13±0,02*	2,52±0,03	1,23±0,07*	1,98±0,03*	2,57±0,13
IR в аркуатних артеріях	0,91±0,06*	1,39±0,04*	1,73±0,03	0,87±0,05*	1,21±0,03*	1,78±0,03

* - у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$)

Необхідно відзначити, що протягом 12 місячного дослідження не виявлено випадків гіперплазії та поліпів ендометрія в обох клінічних підгрупах основної групи. Гіперплазія ендометрія була виявлена у 2 (6,7%) жінок з групи порівняння через 6 місяців від початку лікування та в 4 (13,3%) пацієнток цієї групи через 12 місяців (табл. 7.1)

Щодо загального стану, то скарги на пригнічений настрій, знервованість, депресію, зниження лібідо, головний біль, запаморочення, нудоту, здуття живота, біль у животі, акне, біль у молочних залозах, збільшення маси тіла були характерними для 17 пацієнток групи порівняння (56,7%). В основній групі вказаних скарг не зазначалося.

Зміни антропометричних та клініко-лабораторних параметрів обстежених пацієнток оцінювали за загальноприйнятими параметрами через 6 та 12 місяців від початку лікувально-реабілітаційних заходів. Результати представлені в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Динаміка ІМТ у пацієнток з АМК та МС протягом лікування

ІМТ (кг/см3)	Основна група (n=60)			Р
	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	
<25	0	0	5 (8,3%)	
25-29	0	6 (26,7%)	33 (55%)	
30-34	48 (80%)	37 (61,7%)	20 (33,3%)	
35-39	8 (13,3%)	7 (11,7%)	2 (3,3%)	
>40	4 (6,7%)	0	0	

Як видно з таблиці 7.3, у результаті отриманого лікування та виконання реабілітаційних заходів протягом 6 місяців зникла кількість пацієнток з ІМТ більше 40 кг/м^2 – 6,7% (вони перейшли до групи, де ІМТ дорівнювало 35-39 кг/м^2) і з'явилася доволі значна група жінок (майже кожна четверта) з ІМТ 25-29 кг/м^2 - 26,7%.

Через 12 місяців виконання рекомендацій нормальну вагу тіла (ІМТ <25 кг/м^2) досягли 8,3% жінок основної групи, більше половини пацієнток (55%) мали ІМТ 25-29 кг/м^2, ураховуючи той факт, що при призначенні лікування хворі на АМК на тлі МС мали ІМТ 30 кг/м^2 та вище.

Отже, дотримання пацієнтками рекомендованих реабілітаційних заходів було високоефективним у 63,3% хворих на МС щодо зниження та нормалізації ваги.

При проведенні УЗД абдомінальної та вісцеральної жирової тканини в обстежених жінок та їх зміни через 6 та 12 місяців від початку лікування були отримані такі результати, які представлені в таблиці (табл.7.4).

Таблиця 7.4

Результати УЗД жирової тканини пацієнток з АМК та МС через 6 та 12 місяців після лікувально-реабілітаційних заходів

Показники	Основна група (n=60)			Група порівняння (n=30)			Контрольна група (n=30)
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
АЖТ	22,3±2,1*	21,6±1,9*	17,8±2,3	12,7±1,6	13,8±2,1	15,5±3,9	10,1±1,4
ВЖТ	31,5±3,4*	29,2±2,7*	20,8±3,1*	8,9±1,3	8,7±1,6	10,5±2,4	6,8±1,1
ВЖТ/ АЖТ	1,42±0,15*	1,35±0,12*	1,17±0,06*	0,70±0,08	0,63±0,12	0,68+0,12	0,67±0,09
АЖТ/ ВЖТ	0,71±0,08*	0,74±0,11*	0,86±0,09	1,43±0,21	1,59±0,13	1,48±0,13	1,49±0,16

* - у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$)

Як видно з таблиці 7.4, у пацієнток з МС зазначалося зниження як абдомінального (у 1,3 рази), так і вісцерального жиру (в 1,5 разів), однак досягнути контрольних цифр, на жаль, не вдалося, що може бути зумовлено недостатньою кількістю часу (1 рік).

У жінок групи порівняння зазначалося незначне стовщення абдомінального жиру, зокрема через 12 місяців, хоча на їх співвідношеннях (АЖТ/ВЖТ; ВЖТ/АЖТ) це майже не впливало на відміну від показників основної групи.. При подальшому обстеженні пацієнток були визначені такі клініко-лабораторні показники, що представлені в таблиці 7.5.

Як видно з даних таблиці 7.5, покращилися показники гемоглобіну, метаболічні показники (знизився рівень глюкози, холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів). Через 3 місяця після проведення ГРС та початку лікування анемія спостерігалася в 9 (30%) жінок 1 підгрупи, у 4 (13,3%) пацієнток 2 підгрупи та в 10 (33,3%) жінок групи порівняння. Через 6 місяців анемія легкого ступеню відзначалася в 5 (16,7%) хворих 1 підгрупи, 2(6,7%) – 2 підгрупи та 6(20%) – жінок з групи порівняння. Отже, частота анемії знизилися через 3 місяця – у 2,3 рази, через 6 місяців – у 2,5 разів. Через 1 рік показники клінічного аналізу крові вказували на наявність анемії у

2(6,7%) пацієнток 1 підгрупи та в 3 (10%) жінок з групи порівняння, у жінок 2-ї підгрупи анемія не виявлена.

Біохімічні дослідження крові представлені в таблиці 7.6, з якої помітно, що вміст інсуліну знизився в 2,5 разів, також зазначалося зниження рівня глюкози майже до нормальних показників. Концентрація лептину значно знизилася в процесі лікування, а вміст адипонектину вірогідно зріс через 6 місяців, що сприяло зменшенню показника співвідношення лептин/адипонектин у 2,4 рази. У процесі лікувально-реабілітаційних заходів значно знизився фактор Віллебранда (в 4,7 разів), майже вдвічі зросла концентрація вітаміну К у пацієнток основної групи.

В 1,8 разів знизилася концентрація С-пептиду в пацієнток з АМК на тлі МС. Рівень кортизолу зменшувався у 2,3 рази, але все одно залишався підвищеним як в основній групі, так і в групі порівняння, що може бути зумовленим стресовими факторами прифронтової зони, де мешкали пацієнтки. Вазопресин також знизився в 1,5 рази за рахунок проведених лікувальних заходів..Отже, у розвитку АМК на тлі МС, особливо в умовах воєнного стану, велике значення мають гормони (інсулін, лептин, адипонектин, кортизол, вазопресин), які відображають стан жирової тканини, стрес, спазм судин, запальні процеси (С-пептид, фактор Віллебранда), рівень вітаміну К.

Для подальшого уточнення впливу лікувально-реабілітаційних заходів були досліджені зміни прозапальних цитокінів, ендотеліальних факторів та ознак ериптозу (табл. 7.7). Зниження прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6) в 1,3 рази, TNFα – в 1,44 рази та підвищення протизапального ІЛ-10 вказувало на зменшення запального процесу в організмах жінок з АМТ та МС у процесі реабілітації. Під час проведення комплексних реабілітаційних заходів зменшувалися ознаки ендотеліальної дисфункції в жінок з АМК та МС, зокрема зазначалося зниження концентрації судиноендотеліального фактора росту в 1,6 разів, ендотеліну 1 – в 1,8 разів, підвищення ендотеліальної синтази – в 1,3 рази..

Таблиця 7.5

Клініко-лабораторні показники в пацієнток з АМК та МС через 6 місяців після проведення лікувально-реабілітаційних заходів

Показник	Основна група (n=60)	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)	Група порівняння (n=30)		Контрольна група (n =30)
	До лікування	Після лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Гемоглобін	102,4±7,3*	115,2±8,4	131,7±9,5	97,6±10,2*	121,5±11,3	139,8±5,6
Гематокріт	31,6±5,1	37,3±3,9	41,6±5,1	29,8±4,3	34,1±3,6	39,9±2,4
Протромбіновий індекс (по Квіку) %	99,7±10,2	103,6±9,1	110,4±6,9	101,5±12,1	105,9±8,2	109,7±7,3
МНВ	0,91±0,11	0,95±0,06	1,08±0,13	0,84±0,05	0,89±0,07	1,11±0,09
Тромбіновий час, с	12,1±1,1	13,2+1,1	13,3±1,2	11,4+1,3	12,7±1,2	13,1+1,1
АЧТЧ,с	23,5±2,6	24,2±1,5	25,6±2,1	22,9±1,3	23,7±2,4	24,9±2,2
Фібринолітична активність, хвилин	189±11	195±6	199±9	170±8	190±12	230±24
Час згортання крові	32,1±1,7	33,8±0,5	35,2±0,4	32,9±1,2	34,3±0,9	34,8±1,2
Час кровотечі (за Дюке) хв	2,1±0,08*	2,6±0,2	2,9±0,07	2,2±0,1*	2,7±0,2	2,8±0,1
Загальний холестерин	6,3±0,5*	5,2±0,4	4,5±0,5	3,8±0,3	3,9±0,2	3,9±0,3
ЛПНЩ	4,5±0,8*	3,9±0,7	2,7±0,2	2,3±0,5	2,4±0,2	2,4±0,4
Тригліцериди	2,4±0,2*	2,1±0,3*	1,1±0,2	0,96±0,15	0,98±0,09	0,98±0,11

* - у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$)

Відсутність скарг та симптомів АМК рецидивів протягом 6 місяців у 94,3% пацієнток, а через 12 місяців у всіх жінок з метаболічним синдромом, які отримували комплексну терапію (вітамін К + ЛНГ-ВМС) та реабілітаційні заходи, доводить патогенетичну ефективність цієї схеми лікування, порівняно з введенням ЛНГ-ВМС (66,7% через 6 місяців та 80% через 12 місяців), що дозволяє рекомендувати запропонований метод до застосування в широкій гінекологічній практиці як ефективну протирецидивну терапію.

На основі отриманих даних був розроблений алгоритм діагностично-лікувально-реабілітаційних заходів у жінок з АМК на тлі МС).

При надходженні пацієнтки з АМК до гінекологічного відділення необхідно в першу чергу з'ясувати її специфічні скарги (менорагія, метрорагія, альгодисменорея, міжменструальне кровомазання та інші), а також загальні скарги (загальна слабкість, синці, гематоми, головний біль та інші), визначити вік та антропометричні дані (вагу, зріст, окружність талії), наявність гінекологічної (СПКЯ, лейоміома, кіста яєчника, поліп, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, аденоміоз) та екстрагенітальної патології (гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння та інші), наявність метаболічного синдрому за даними клініко-лабораторних досліджень (ліпідограма, глюкоза крові, АТ, ІМТ, обвід талії), провести УЗД внутрішніх статевих органів (матка, додатки), абдомінального та вісцерального жиру, їх співвідношення), за можливістю вивчити гормональний статус (інсулін, кортизол, вазопресин, лептин, адипонектин), дослідити вміст у крові вітаміну К1, Са2+, фактора Віллібранда, С-пептиду), вивчити мікрофлору кишківника (наявність дисбактеріозу).

При наявності патологічних змін у порожнині матки (поліп, гіперплазія ендометрія та інші) необхідно провести діагностично-лікувальну гістерорезектоскопію з наступним морфологічно-гістологічним дослідженням отриманого матеріалу.

Таблиця 7.6

Біохімічні показники в пацієнток з АМК та МС через 6 місяців після проведення лікувально-реабілітаційних заходів

Порушення менструального циклу	Основна група (n=60)	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)	Група порівняння (n=30)		Контрольна група (n =30)
	До лікування	Після лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Інсулін	22,8+2,6*	15,7+1,4*	9,3+0,9	6,3+0,5	5.9+0,3	6,1+0,5
Глюкоза, ммоль/л	7,3+0.9*	6,4+0,8	5,7+0,5	4,8+0,3	4,6+0,5	4,5+0,4
Вітамін К мкг/мл	**26,1±4,4***	28,6+2,5*	38,5+3,7	31,6+3,4	33,1+2,6	39,3±1,8
лептин	12,39+0,91*	9,98+0,24*	7,32+0,15*	5,02+0,08	4,49+0,06	4,15+0,11
Адипонектин	5,88+0,67*	7,76+0,21*	10,55+0,72	12,37+1,22	14,15+0,49	15,81+2,14
Са, мм/л	2,05±0,06	2,26+0,13	2,48+0,21	2,06+0,09	2,31+0,18	2,59±0,15
Фактор Віллебранда нг/мл	34,6±4,1*	17,9+3,1*	7,3+1,5	21,2+3,3*	9,6+2,8	5,1±0,8
С-пептид, нг/мл	1,62+0,13*	1,24+0,16	0,92+0,08	0,91+0,13	0,89+0,09	0,87+0,12
Кортизол, нмоль/л	781,3+26,4*	596,9+25,5*	346,2+17,9	659,6+21,3*	411,8+21,3*	294,5+15,2
Вазопресин, нг/мл	4,57+0,31*	3,88+0,27	3,01+0,19	3,25+0,23	2,96+0,14	2,84+0,17
Л/А	2,11+0,09*	1,29+0,07*	0,69+0,05*	0,41+0,08	0,32+0,07	0,26+0,05

* -у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$)

Таблиця 7.7

Показники ендотеліальної дисфункції та інтерлекінів у крові пацієнток з АМК та МС через 6 місяців після проведення лікувально-реабілітаційних заходів

Показники	Основна група (n=60)	І підгрупа (n=30)	ІІ підгрупа (n=30)	Група порівняння (n=30)		Контрольна група (n =30)
	До лікування	Після лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ІЛ-1β, нг/мл	23,05±1,12*	20,17±1,09*	18,11±0,64	17,14±0,72	16,91±0,43	16,73±0,51
ІЛ-6, нг/мл	4,2±0,3*	3,6±0,8	3,3±0,4	3,1±0,2	2,9±0,3	2,7±0,2
ІЛ-10, нг/мл	9,86±0,45*	10,34±0,36	11,23±0,56	12,01±0,84	12,01±0,84	12,00±0,62
TNFα, нг/мл	3,6±0,3*	3,1±0,7	2,5±0,3	2,1±0,2	1,9±0,1	1,9±0,2
VEGF, нг/мл	133,7±11,3*	105,2+10,7*	84,1±9,4	67,9±8,3	61,3±6,5	54,6±7,8
ЕТ-1, нг/мл	2,9±0,5*	2,2±0,4	1,6±0,3	1,1±0,3	0,9±0,2	0,8±0,2
ENOS, нг/мл	41,3±3,8*	47,4±4,5	53,7±4,8	65,1±4,7	68,7±5,3	69,4±6,1

* - у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$)

ПЕРЕВІРИТИ РОЗМІРНІСТЬ!!!

Разом з едокринологом, дієтологом, реабілітологом необхідно призначити дієту, комплекс фізичних вправ, препарати, снодійні, заспокійливі препарати, лікування дисбактеріозу, вітамін К одразу після оперативного лікування в комплексі з ЛНГ-ВМС, яку необхідно встановити на початку наступного менструального циклу після гістерорезектоскопії

Матеріали розділу представлені в друкованих статтях:

1. Гаркавенко КВ, Сафонов РА, Лазуренко ВВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вістник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-7. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-142-147
2. Гаркавенко КВ. Особливості лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом. Клінічна фармація в Україні та світі: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ. Харків, 2023 Бер 16-17. Харків: НФаУ; 2023, с.68–9.
3. Гордієнко ПО, Афанасьєв ІВ, Гаркавенко КВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету, Харків, 2025 Квіт 04. Харків: ХНМУ; 2025, с. 17-9

.

Алгоритм діагностично-лікувально-реабілітаційних заходів у жінок пізнього репродуктивного віку з АМК на тлі МС

Скарги	**Загальні скарги** Слабкість, головний біль, синці, гематоми, носові кровотечі		**Спеціальні скарги** Менорагія, метрорагія, кровомазання, альгодисменорея
Антропометричні дані	Вага, зріст, ІМТ, обвід талії, обвід талії/зріст		
Екстрагенітальна патологія	Гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром, дисліпідемія		
Гінекологічна патологія	Гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, лейоміома, аденоміоз		
Клініко-лабораторні дослідження	АТ, пульс, клінічний аналіз, крові, коагулограма, ліпідограма, біохімія крові, С-пептид, глюкоза крові		
Ультразвукове дослідження	УЗД матки та додатків, Допплерометрія маткових, аркуатних, радіальних, базальних артерій	УЗД абдомінальної жирової тканини	УЗД вісцеральної жирової тканини
Гормони та інші речовини	Інсулін, кортизол, вазопресин, лептин, адипонектин, витамін К, Ca^{2+}, фактор Віллебранда		
Мікрофлора кишківника	Наявність дисбактеріозу		
Діагностично-лікувальні заходи	Гістерорезектоскопія		Гістологічне дослідження матеріалу
Реабілітаційні заходи	**Загальні** 1. дієта 2. збільшення фізичного навантаження (плавання, ходьба, біг, їзда на велосипеді) 3. нормалізація сну 4. заспокійливі препарати 5. йога, медитація, **6.** лікування дисбактеріозу кишківника		**Спеціальні** 1. Віт. K_1 1т.х1 р/день протягом 3 міс. одразу після гістерорезектоскопії 2. ЛНГ-ВМС через 1 місяць після гістерорезектоскопії

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аномальні маткові кровотечі АМК – актуальна проблема сучасної гінекології, частота якої сягає 20-35% в репродуктивному віці, а за даними Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO), АМК зустрічається в кожної другої жінки в перименопаузі [103, 237] Порушення менструального циклу значно погіршують якість життя жінок через їх вплив на фізичний, психологічний, емоційний та соціальний стан, обмежують їх активність та змінюють звичайний спосіб життя. При цьому пацієнтки з АМК очікують від лікування не лише ефективності, а й безпеки з мінімізацією побічних ефектів [43, 133].

Відомо, що АМК – це кровотеча з тіла матки, що виникає за відсутністю вагітності та не відповідає таким параметрам нормальної менструації, як: регулярність, обсяг, частота та тривалість, включає нерегулярну, міжменструальну та тяжку менструальну кровотечу [28].

Для визначення причин АМК використовується класифікація Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO) PALM-COEN (2011;2018), згідно якої виникнення АМК упродовж репродуктивного періоду може бути в результаті структурних змін матки (поліп, гіперплазія ендометрія, аденоміоз, лейоміома, злоякісні новоутворення) та неструктурних факторів (коагулопатія, овуляторні порушення, ятрогенні та інші)[229]..

У сучасних дослідженнях доведено, що менструальна функція реалізується за рахунок узаємодії ендокринної та імунної систем, зокрема зміни в клітинах і судинах ендометрія. Для зупинки кровотечі та регенерації ендометрія необхідні наступні процеси: звуження спіральних артеріол, гемостаз ендометрія, відновлення слизової матки [7, 152].

На жаль, на цей час недостатньо знань про роль гемостатичних факторів, вазоконстрикції, поверхневого епітелію ендометрія, міграції клітин для зупинки АМК. Особливо недостатньо знань про патофізіологію АМК за наявності структурних елементів у матці (поліпи, міома, аденоміоз та інші). Також важливо звертати увагу на експресію ангіогенних факторів

(трансформуючий фактор росту, інгібітор активатору плазміногену 1, антитромбін III), фактори паракринної сигналізації (VEGF, ендотелін, простагландини), гемостазу (експресія фактора згортання крові, тромбоцитів) в ендометрії, що є складним і маловивченим процесом [13, 28].

Діагностика причини АМК базується на даних анамнезу, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, зокрема визначення гормонального статусу при овуляторній дисфункції; товщини ендометрія за даними УЗД, МРТ; результатів гістероскопії із забором зразків ендометрія; показників згортання крові (АЧТЧ, протромбіновий час, кількість тромбоцитів, МНВ), генетичних досліджень [28, 52].

Основним спрямуванням менеджменту АМК є визначення та усунення її першопричини (СПКЯ, гіпотиреоз, пролактинома), та встановлення регулярного менструального циклу або аменореї, що можна досягти за допомогою антифібринолітичних засобів, КОК, прогестинів, агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону, нестероїдних протизапальних препаратів, транексамової кислоти або хірургічного втручання з урахуванням показань та обмежень кожного з підходів [31]. Необхідне подальше проведення досліджень для оцінки ефективності та віддалених наслідків медикаментозних і хірургічних методів лікування АМК.

Серед сучасних досліджень звертають на себе увагу порушення гемостазу в пацієнток з АМК, обумовлені імунною тромбоцитопенічною пурпурою (хвороба Верльгофа), хвороба фон Віллебранда, спадковими порушеннями функції тромбоцитів, носійством Х-зчепленої гемофілії А та В й іншими факторами.

Необхідно зазначити, що екстрагенітальна патологія, зокрема ожиріння, цукровий діабет, гіпертензивні розлади, також є важливими факторами ризику патологіїї ендометрія, що обумовлюють розвиток АМК [255].

В США кількість дорослого населення, яке має ожиріння (ІМТ>30), зросла з 34,7 млн (19,3%) в 1990 р. до 107 млн (42,5%) в 2022 р., а в 2035 р. ця ціфра складе 126 млн (46,9%) з переважною більшістю жінок. Отже

ожиріння стає домінуючим станом, особливо у жінок, сягає 50-60% і настає швидше і стабільніше, ніж у чоловіків. Жінки 1990-х років народження знаходяться в репродуктивному віці з гіршим метаболічним станом, ніж старші покоління.

Відомо, що метаболічний синдром (МС) зустрічається в 40-60% жінок і є соціально значущою проблемою сучасного суспільства. На цей час МС вважається мультиплексним модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань, цукрового діабету другого типу, ожиріння. Його частота зростає через урбанізацію, зміни в харчуванні, сидячий спосіб життя. Жінки з АМК та МС потребують ретельного підбору гормональної терапії для її несприятливого уникнення на метаболічні параметри.

Під час військової агресії населення України вже четвертий рік перебуває в умовах хронічного психоемоційного стресу, ознаками якого є постійна втома, виснаження, тривожність, панічні атаки, розлади сну та інші. У жінок стресові розлади виникають втричі частіше, ніж у чоловіків, що призводить до розладів менструального циклу, гормональних порушень. Доведено, що жінки більш чутливі до стресу в другій половині МЦ, коли рівень естрогенів знижується. Також під впливом стресу пригнічується секреція ГнРГ, знижується синтез ФСГ, ЛГ, підвищується рівень пролактину, порушується процес дозрівання фолікулів в яєчниках. Надлишок кортизолу гальмує синтез естрогенів та прогестерону яєчниками, погіршує утилізацію глюкози тканинами [32].

Необхідно відзначити, що в Україні відзначається помірне зростання ожиріння у жінок репродуктивного віку особливо під час військової агресії, яка призводить до соціальної нерівності, висока концентрація метаболічних ризиків серед ВПО та мешканців деокупованих територій, в яких обмежений доступ до якісного харчування, ендокринологічної та гінекологічної допомоги.

Отже, розуміння причин та механізмів розвитку АМК, сучасна діагностика та лікування сприятиме запобіганню ускладнень та рецидивів,

особливо в жінок репродуктивного віку з екстрагенітальною патологією, зокрема з метаболічним синдромом під час військової агресії.

Ураховуючи вище викладене, м*етою роботи* стало уточнення клініко-патогенетичних особливостей аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом, впровадження адекватних методів лікування та реабілітації хворих в умовах воєнного стану.

Для досягнення встановленої мети були виконані такі *завдання*:

1. Проведений ретроспективний аналіз, визначена частота, структура та особливості АМК у жінок з метаболічним синдромом в довоєнний період і під час воєнного стану;
2. Встановлені особливості гормонального стану, показників ліпідограми, умісту вітаміну К, фактора Віллебранда, мікрофлори кишківника в жінок з АМК на тлі МС;
3. Вивчений стан ендотеліальної функції, процесів ериптозу, цитокінового статусу в жінок з АМК та МС;
4. Визначені ультразвукові та допплерометричні особливості внутрішніх статевих органів, абдомінальної та вісцеральної жирової тканини в жінок з АМК та МС;
5. Проведене гістероскопічне дослідження та лікування, визначені структурні особливості ендометрія в жінок з АМК та МС із застосуванням гістологічних та імуногістохімічних методів;
6. Удосконалений та впроваджений у клінічну практику алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо корекції АМК та реабілітації хворих з МС.

Для виконання встановлених завдань були використані клінічні, біохімічні, імуноферментні, хроматографічні, ультразвукові, допплерометричні, гістероскопічні, цитометричні, морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні *методи дослідження.*

Дослідження виконувалося *в три етапи.* На першому етапі, з метою з'ясування характеру порушень менструальної функції, методів їх лікування,

наявності соматичної патології, проведений аналіз медичної документації 725 пацієнток, які звернулися до гінекологічного відділення КНП ХОР "Обласна клінічна лікарня" з приводу аномальних маткових кровотеч (за період 2020-2024 рр.). Проведено порівняння отриманих даних до початку військової агресії (2020-2021рр.) та під час воєнного стану (2023-2024 рр.) в умовах прифронтової зони. Вибрано та проаналізовано 125 історії хвороби в жінок з аномальними матковими кровотечами, що розвинулися на тлі метаболічного синдрому.

На *другому етапі* проведено проспективне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження 120 жінок, з яких 90 пацієнток мали симптоми АМК та 30 жінок без ознак патології (контрольна група). У свою чергу жінки з АМК були розподілені на дві клінічні групи: основну групу склали 60 хворих на АМК та МС, до групи порівняння увійшли 30 пацієнток з АМК без ознак МС.

На третьому етапі дослідження проведений порівняльний аналіз результатів обстеження хворих на АМК з МС та без нього, розроблений комплексний метод лікування, профілактики рецидивів та реабілітаційних заходів з урахуванням впливу метаболічного синдрому на підставі статистичної обробки результатів, на основі отриманих даних обґрунтовані висновки, розроблений алгоритм обстеження та лікування пацієнток з АМК на тлі МС і впроваджені практичні рекомендації.

Ретроспективний аналіз медичної документації продемонстрував, що за 2020-2024 роки в гінекологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» отримали лікування 9739 жінок, з яких хворих на АМК становили 725 (7,4%). Порівнюючи звернення хворих на АМК до лікувального закладу до початку військового стану та під час воєнних дій, виявлено зменшення їх кількості в 2,1 рази (з 11,4% до 4,5%), що може бути обумовлено загальною небезпекою в прифронтовій зоні, логістичними проблемами, сімейними обставинами.

Віковий аналіз продемонстрував високу частоту АМК у жінок пізнього репродуктивного періоду: максимальне зростання частоти АМК під час війни спостерігалося в жінок у віці 40-49 років (43,2%), порівняно з довоєнними показниками в цьому віці (31,8%).

Головною причиною АМК як до війни, так і під час військового стану, були поліпи ендометрія (37,3% та 31,2% відповідно), лейоміома матки (30,1% та 28%), гіперплазія ендометрія (18,1% та 19,2%), аденоміоз (12,4% та 13,6%). Зазначалося зростання частоти коагулопатій з 2,1% до війни до 8% – під час воєнного стану, що в низці випадків може бути обумовлено призначенням медикаментозних препаратів.

Аналізуючи екстрагенітальну патологію у хворих на АМК, звертає на себе увагу той факт, що під час війни частота ожиріння зросла у 2,2 рази (з 14,5% до 31,2%), цукрового діабету 2 типу – у 2,7 разів (з 1,9% до 5,2%), залізодефіцитної анемії – у 2,8 разів (з 5,5% до 15,6%), гіпертонічної хвороби в 1,7 разів (з 14,7% до 25,2%), захворювання щитоподібної залози – в 1,9 рази (з 7,1% до 13,2%), варикозного розширення вен нижніх кінцівок – в 1,5 рази (з 7,4% до 10,8%), метаболічного синдрому – майже вдвічі (з 13,1% до 25,2%).

Детально проаналізовано 125 випадків АМК у жінок з ознаками метаболічного синдрому, з яких 62 випадки прийшлися на довоєнний період та 63 випадки на період військового стану. Під час війни в 1,8 разів зросла частота АМК у жінок з МС у віці 40-49 років (з 11,3% до 20,6%), вірогідно не змінюючись в інших вікових групах. Екстрагенітальна патологія була ідентичною жінкам з групи АМК, а розглядаючи генітальну патологію, що призвела до АМК у жінок з МС, зазначалося підвищення частоти гіперплазій (з 45,2% до 57,1%) та поліпів (з 38,7% до 44,4%) і зниження частоти лейоміом (з 51,6% до 41,3%) під час військового стану. У жінок з МС майже в 1,5 рази (з 6,5% до 9,5%) зросла частота злоякісних уражень матки, що викликали АМК.

Розглядаючи методи лікування жінок з МС, хворих на АМК, звертало на себе увагу збільшення кількості гістерорезектоскопій серед усіх оперативних втручань (71,4%), а кількість екстирпацій матки зменшилася в 1,6 разів, що обумовлено як бажанням жінки зберегти матку, так і намаганням лікаря виконати органозберігаючі операції.

Проспективне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 120 жінок, з яких 90 пацієнток мало АМК, з них 60 жінок хворіло на МС, продемонструвало такі результати.

Під час аналізу хворих за віком найчастіше АМК у жінок з МС зустрічалося в 40-49 років (66,7%, p=0,04), аналогічні дані отримані в пацієнток з АМК (63,3%, p=0,02); таким чином, під час військової агресії в прифронтовій зоні АМК були більш характерні для жінок пізнього репродуктивного періоду.

Серед усіх обстежених жінок переважали мешканки міста (68,3%), що може бути обумовлено військовим станом та проблемою з логістикою в прифронтовій області. Звертає на себе увагу той факт, що серед мешканок сільської місцевості переважали жінки з АМК на тлі МС (31,7%), порівняно з пацієнтками з АМК без ознак МС (23,3%) та жінками контрольної групи (13,3%).

Працюючих жінок з АМК та МС було 53,3% (p=0,03), хворих на АМК без ознак метаболічного синдрому – майже аналогічна кількість (50%, p=0,03), порівняно з контролем (76,7%), що вказувало про вплив АМК на погіршення працездатності обстежених пацієнток.

Екстрагенітальна патологія в жінок з АМК на тлі МС була представлена серцево-судинними захворюваннями в кожної п'ятої пацієнтки (p=0,01), ожирінням (p=0,001). Необхідно зазначити, що 80% (p=0,001) жінок з АМК та МС мали ожиріння першого ступеня (ІМТ 30,0-34,9 кг/см3), 13,3% (p=0,04) пацієнток страждали на ожиріння П ступеня (35,0-39,9 кг/см3) та 6,7% хворих мали ожиріння ІІІ ступеня (ІМТ > 40 кг/см3).

Аналізуючи репродуктивну функцію обстежених хворих, було виявлено, що 87% жінок з АМК народжували, при цьому пацієнтки з АМК та МС мали майже однакову кількість перших та других пологів (по 40%) на відміну від хворих на АМК, серед яких 53,4% мали одні пологи, а 33% – двоє пологів. Серед жінок контрольної групи 43,3% не народжували, 36,7% мали одні пологи в анамнезі, а 20% – двоє пологів. Також жінки з АМК та МС мали від 1 до 3 та більше переривань вагітностей (68,3%), хворі з АМК – від 1 до 3 (56,7%), у контрольній групі 1-2 переривання мали 33% жінок, що вказує на вплив вагітностей щодо виникнення АМК переважно в жінок з метаболічним синдромом.

У гінекологічному анамнезі в жінок з АМК та МС зустрічалися лейоміома матки (15%, p=0,002), хронічний аднексит (10%), кіста яєчника (8,3%, p=0,01), позаматкова вагітність (6,6%), безпліддя (1,6%).

Аналізуючи менструальну функцію, було виявлено, що в обох групах жінок з АМК менархе визначалося переважно в 13 років, але в пацієнток АМК та МС цей показник удвічі перевищував контрольні показники (p=0,02). Тривалість менструації (6 днів та більше) становила в 43,3% жінок з АМК та МС, при АМК без ознак МС – у 36,7%. Тривалість менструального циклу 25-30 діб у жінок з коморбідною патологією дорівнювала (81,7%), у пацієнток з АМК – (83,3%). Альгодисменорея зазначалася вдвічі частіше в жінок з АМК на тлі МС (41,7%) на відміну від АМК (20%) (p=0,01). Порушення менструальної функції у вигляді маткових кровотеч та міжменструальні кровотечі зазначалися у всіх пацієнток з АМК, що й призвело до їх госпіталізації.

Відомо, що порушення МЦ, зокрема у вигляді АМК, часто пов'язані з розвитком гіперплазії ендометрія, яка зустрічається в 15-50% гінекологічних захворювань, є частою причиною госпіталізації (10-18%) [8] і в 20-30% перетворюється в злоякісний процес. Варто зазначити, що ожиріння та діабет 2 типу, за даними багатьох дослідників, також вважаються факторами ризику розвитку патології ендометрія [75, 190, 197, 276].

Найчастіше до стаціонару надходили хворі з АМК, обумовленою наявністю поліпа ендометрія, який зустрічався вдвічі частіше (61,7%) у жінок з МС, ніж без нього (30%). Частота АМК серед хворих з МС, у яких виявлено поєднання поліпа та гіперплазії ендометрія, становила 10%, окремо з гіперплазією ендометрія були скеровані 8,3% пацієнток. Також зустрічалися сполучення лейоміоми матки з поліпом ендометрія (6,7%), з гіперплазією ендометрія (6,7%). Аденоміоз зустрічався переважно разом з гіперплазією ендометрія з аналогічною частотою – 6,7%.

При обстеженні хворих в умовах стаціонару результати УЗД продемонстрували низку відхилень від діагнозу при надходженні. Так, у хворих на АМК та МС окремо поліп ендометрія підтвердився в 43,3%, гіперплазія ендометрія виявлена в 20% пацієнток. У свою чергу в групі пацієнток з АМК без ознак МС діагностика поліпів та гіперплазії ендометрія повністю співпадала. Отримані дані вказують на утруднення з'ясування причини АМК та постановки діагнозу на догоспітальному етапі в жінок з МС.

У результаті виконання УЗД у пацієнток з АМК на тлі МС було виявлено збільшення в 2,9 рази товщини М-ехо ендометрія (15,9±0,3 мм) та в 1,64 рази – об'єму ендометрія (4,1±0,2 $см^3$) порівняно з контролем – 5,7 ±0,2 мм та 2,5±0,2 $см^3$, відповідно.

Наявність поліпоподібних утворень у порожнині матки було виявлено в 65,8% пацієнток з АМК на тлі МС, які зустрічалися самостійно або з іншою патологією матки та в 60% жінок з АМК.

Гіперплазія ендометрія спостерігалася в 45% жінок з АМК та МС і в 56,7% пацієнток з АМК, яка також часто була в сполученні з матковою патологією.

Ознаки аденоміозу зустрічалися майже з однаковою частотою як у жінок з АМК, так і в пацієнток з АМК на тлі МС (16,7%), для яких було характерне підвищення ехо-щільності стінок матки, їх асиметрію, надмірне стовщення ендометрія.

Лейоматозні вузли були визначені в 15% пацієнток з АМК та МС та в 13,3% з АМК, що нерідко поєднувались з гіперплазією або поліпом ендометрія.

Показники кровотоку в маткових артеріях продемонстрували вищу кінцеву діастолічну та середню швидкість кровотоку в жінок з МС та АМК, порівняно з пацієнтками з АМК без ознак МС контрольної групи. У свою чергу максимальна систолічна швидкість кровотоку в пацієнток з АМК та МС була нижчою, на відміну від аналогічних показників у жінок інших груп. У пацієнток з МС зазначався зменшений опір кровотоку, про що свідчать індекси судинного опору – пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (IR).

У радіальних артеріях, за даними КДК, значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, максимальна систолічна та середня швидкість кровотоку в жінок з АМК були незалежними від наявності МС, однак вони були достовірно вищі ($p < 0,01$), ніж у жінок контрольної групи; відповідно опір кровотоку не мав суттєвих відмінностей у жінок з АМК та МС, але в порівнянні з показниками контрольної групи жінок був нижчим, що проявлялося достовірним зниженням індексів судинного опору [56].

Отримані результати демонструють гемодинамічні порушення кровотоку в органах малого таза в 70% пацієнток з АМК на тлі МС та ознаки венозного стазу в кожної другої пацієнтки, що може бути обумовлене впливом коморбідної патології [1].

Ультразвукове вимірювання вісцерального та абдомінального жиру та їх співвідношення (> 1,5) є ознакою вісцерального типу ожиріння, який викликає низку патологічних станів, особливо в жінок з ожирінням [24].

У жінок з АМК на тлі МС товщина АЖТ дорівнювала 22,3±2,1 мм, ВЖТ– 31,5±3,4 мм, співвідношення АЖТ/ВЖТ – 0,71±0,13, ВЖТ/АЖТ – 1,42±0,15. У порівнянні з контрольними показниками АЖТ перебільшувало у 2,2 рази, ВЖТ – у 4,6 рази, співвідношення абдомінального та вісцерального жиру відрізнялося в 2,1 разів від контрольних показників,

Отже, ультразвукове вимірювання АЖТ та ВЖТ у жінок з АМК на тлі МС має вагоме значення, оскільки дозволяє прогнозувати подальший негативний розвиток захворювання (при ВЖТ/АЖТ >1,0) і визначати шляхи його лікування.

У хворих на АМК та МС найчастіше зустрічалася П група крові (41,7%) на відміну від жінок з АМК, які мали переважно 1 групу (53,4%), та контрольної групи, де також найчастіше зустрічалася 1 група (46,7%). Негативний резус фактор крові частіше зустрічався в жінок з АМК на тлі МС (18,3%, p=0,05).

При обстеженні пацієнток з АМК та МС були виявлені ознаки анемії: зниження вмісту гемоглобіну (p=0,05), гематокриту (p=0,004), тромбоцитів (p=0,05) порівняно з контрольною групою.

Також у них визначалися явища глікемії та дисліпідемії, зокрема підвищення вмісту загального холестерину в 1,6 разів, ЛПНЩ – в 1,9 разів, ЛПДНЩ – у 2,4 рази, тригліцеридів у 2,5 рази, зниження ЛПВЩ в 1,4 рази.

Пацієнтки з АМК на тлі МС мали розлади концентрації гормонів жирової тканини (лептин, адипонектин), їх співвідношення та гормонів підшлункової залози (інсулін, С-пептид). Виявлене зростання в 3,7 разів концентрації інсуліну в порівнянні з жінками контрольної групи. Уміст С-пептиду, який відображає обсяг ендогенного інсуліну, у хворих на АМК та МС, зростав майже у 2 рази, порівняно з контрольними показниками, що може вказувати на інсулінорезистентний стан у жінок з МС. Також виявлено підвищення лептину майже в 3 рази та зниження адипонектину в 2,7 разів у пацієнток з АМК та МС, порівняно з жінками контрольної групи. У свою чергу співвідношення лептину та адипонектину (Л/А) > 2 у жінок з МС можна вважати маркером метаболічного синдрому [Panahi Y., 2022] і фактором ризику АМК.

Отже, вивчення біохімічних показників ліпідного та вуглеводного профілю, факторів згортувальної системи є важливим завданням для з'ясування патогенезу порушень менструального циклу в жінок з МС.

За даними літератури відомо, що метаболічний синдром викликає зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі, що проявляється симптомами дисгормональних розладів репродуктивної системи, зокрема матковими кровотечами [49, 131]. При дослідженні ФСГ, пролактину, тестостерону, прогестерону в жінок з АМК на тлі МС вірогідних відхилень від показників контрольної групи не було виявлено. У той же час концентрація кортизолу зростала у хворих на АМК на тлі МС у 2,6 разів, а вазопресину – у 2,9 разів, порівняно з жінками контрольної групи, що може бути обумовлено як стресовою ситуацією хворої через наявність кровотечі, так і військовим станом, метаболічними розладами.

Відомо, що ендометрій – це гормоночутлива тканина, яка циклічно оновлюється та реагує на зміни гормонів, цитокінів, факторів росту, біогенних амінів (норадреналін, мелатонін, серотонін, гістамін, інсулін, простагландини, хоріогонін та інші пептиди, що продукуються клітинами APUD (Amine Precursor uptake and Decarboxylation) системи, молекул адгезії, які діють ендокринно, паракринно та автокринно. Є дані про роль лізилоксидази у генезі гіперплазії ендометрія, яка бере участь у виникненні гіпоксії, дії колагену та еластину. Зміна концентрації статевих гормонів не є обов'язковою для виникнення патології ендометрія, зокрема розвиток гіперплазії ендометрія залежить не тільки від естрогенів, а й рівня глобулінзв'язувальних статевих гормонів (SHBG). Доведено, що при гіперинсулінемії, ожирінні, інсулінорезистентності вміст SHBG знижується [90].

Останнім часом приділяється увага процесам апоптозу, відомо, що bcl-2 є провідним геном, який визначає механізм клітинної загибелі, пригнічуючи апоптоз PCNA, Ki-67. Велике значення в етіопатогенезі гіперплазії ендометрія мають надлишкова естрогенна стимуляція з недостатністю прогестерону, гормон-незалежна проліферація, запалення, зниження апоптозу, патологічний неоангіогенез, порушення імунного статусу в ендометрії, рецепторів естрогенів. Ключовими ланками реалізації каскаду є

цитокіни: TNFa, хемокіни, інтерферони, фактори росту, ММП-9, які беруть участь у регуляції імунної відповіді, NK, CD-1, CD-56+,CD16-, інтегрини, які беруть участь у запальних реакціях, контролі апоптозу, проліферації та ангіогенезу [8].

При дослідженні нами низки прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на АМК та МС визначено підвищення ІЛ-1β в 1,4 рази (23,05±1,12 мкг/мл) порівняно з показниками контрольної групи (16,73±0,51 мкг/мл) та групи жінок з АМК (17,14±0,72 мкг/мл). Концентрація ІЛ-6 в крові жінок з АМК та МС (4,2±0,3 нг/мл) була в 1,6 разів вище контрольних показників (2,7±0,2 нг/мл) та аналогічних даних у хворих на АМК. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 була знижена в жінок з АМК та МС (9,86±0,45 нг/мл), порівняно з пацієнтками з АМК (12,01±0,84 нг/мл) та жінок контрольної групи (12,00±0,62 нг/мл). TNFα, визначений в обстежених пацієнток, продемонстрував майже подвійне зростання його вмісту (3,6±0,3 нг/мл) у жінок з АМК на тлі МС, порівняно з контролем ($p<0,05$), що може вказувати на запальний вплив МС [194, 226].

Відомо, що МС пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом [29]. Тому велике значення в патогенезі багатьох захворювань надають судинному ендотелію, структура якого забезпечує підтримку цілості судинної стінки та селективну проникність для різноманітних субстанцій [170]. В усіх органах ендотелій регулює транспорт розчинів, поживних речовин, ліпідів, гормонів в інтерстиціальні тканини через внутрішньоклітинний шлях або міжклітинні з'єднання [203]. Зміни, які при цьому розвиваються, призводять до підвищення проникливості судин, їх чутливості до вазоактивних речовин, втрати їх тромборезистентних властивостей з формуванням гіперкоагуляції, створення умов для генералізованого вазоспазму. Однак роль показників ендотеліальної дисфункції, особливо у жінок з АМК, на тлі метаболічного синдрому недостатньо висвітлена в сучасній літературі

При вивченні нами ендотеліальних показників у хворих на АМК на тлі МС звертало на себе увагу підвищення вмісту судиноендотеліального фактора росту в 2,5 рази (133,7±11,3 нг/мл), порівняно з контрольною групою (54,6±7,8 нг/мл). Також у жінок з АМК та МС була збільшена концентрація ендотеліну -1 (2,9±0,5пг/мл) у 3,6 разів щодо контрольних показників (0,8±0,2 пг/мл). Отримані дані вказують на ознаки ендотеліальної дисфункції в пацієнток з АМК на тлі МС, що співпадає з даними обстежень хворих з АМК та іншою екстрагенітальною патологією.

Наразі існують докази, що окислювальний стрес, який визначається як дисбаланс між утворенням активних форм кисню/реактивних форм азоту та можливостями антиоксидант [76, 182, 232]. Доведено, що циркулюючі еритроцити, які перенесли окислювальний стрес, піддаються ериптозу – запрограмованої загибелі клітин, характерної тільки для еритроцитів [243, 251]. Про прискорений ериптоз і пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох соматичних захворюваннях, включаючи цукровий діабет, патологію щитоподібної залози [1], але про ериптоз у жінок з АМК та метаболічним синдромом результатів наукових досліджень майже не знайдено [82].

Результати дослідження венозної крові продемонстрували, що АМК у жінок з МС супроводжувалося активацією ериптозу, оксидативним стресом в еритроцитах, підвищенням значень середньої інтенсивності флуоресценції анексину V-FITC (p=0,0262), флуоресценції DCF (p=0,0176), підвищення рівня внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК) та проявлялося зростанням екстерналізації фосфатидилсерину в 2,7 разів. Оксидативний стрес супроводжувався змінами фізико-хімічних особливостей фосфоліпідного бішару еритроцитарних мембран, зниженням мембранної гідратації та підвищенням пероксидаціїї ліпідів. Визначено, що процеси апоптозу еритроцитів активувалися в пацієнток з АМК на тлі порушення обмінних процесів, отримані результати можуть бути пов'язані зі змінами в організмі жінок, характерними для метаболічного синдрому. Таким чином,

можна зробити висновок, що процеси ериптозу відіграють важливу роль у патогенезі АМК у жінок з МС.

Вивчення факторів згортальної системи також є важливим завданням для з'ясування патогенезу порушень менструального циклу в жінок з МС. У 76,2% пацієнток з АМК на тлі МС було виявлено підвищення протромбінового індексу ($p<0,001$), фібринолітичної активності ($p<0,001$), часу кровотечі ($p=0,004$).

Рівень вітаміну К у жінок з АМК та МС у середньому становив 26,1±4,4 мкг/мл і був значно нижче, порівняно з контрольною групою ($p<0,001$). Пацієнтки з АМК також мали знижений рівень вітаміну К (33,6±3,9 мкг/мл), відрізняючись від жінок контрольної групи, у яких цей показник дорівнював 39,3±2,6 мкг/мл ($p=0,05$). Як видно з результатів обстеження, вітамін К був найнижчим у жінок з АМК на тлі МС, що може бути обумовлено метаболічними розладами.

Фактор Віллебранда в жінок з АМК у поєднанні з МС дорівнював 34,6±3,1 нг/мл, перевищуючи показники групи порівняння (21,2±2,1 нг/мл) в 1,6 разів ($p=0,03$), а показники контрольної групи (5,1±0,8 нг/мл) – у 6,8 разів ($p<0,001$). Підвищення рівня фактора Віллебранда спостерігається при пошкодженні ендотелія судин, атеросклерозі, цукровому діабеті або фізіологічній активації ендотелію при запаленні та інфекції, аутоімунних захворюваннях та злоякісних новоутвореннях [120].

Рівень кальцію в пацієнток з АМК (2,084±0,027 ммоль/л) та у хворих жінок на АМК та МС (2,032±0,018 ммоль/л) вірогідно не відрізнявся, але був зниженим, порівняно з контрольною групою (2,591±0,015 ммоль/л) в 1,3 рази ($p=0,001$). При проведенні кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта Спірмена було визначено, що між АМК та рівнем кальцію був виявлений високий зворотний ($p=0,001$; $r=-0,9072$) кореляційний зв'язок.

Щодо відношення АМК та рівнем вітаміну К, був виявлений достовірний помірний зворотний ($p=0,001$; $r=-0,66647$) кореляційний зв'язок.

Також визначений достовірний високий (p=0,001; r=0,87180) кореляційний зв'язок між АМК та фактором Віллебранда у досліджуваних жінок з АМК та МС.

Отже, дослідження порушень гомеостазу та визначення ролі вітаміну К у виникненні АМК у жінок з метаболічним синдромом є важливим фактором у профілактиці та лікуванні маткових кровотеч. Вітамін К відіграє значну роль у виникненні АМК у жінок з МС, його недостатність, впливаючи на механізми гемостазу, призводить до підвищення протромбінового індексу, що характеризує гемостазіологічні порушення.

Також було проведено вивчення мікрофлори кишківника в пацієнток з АМК та метаболічним синдромом для визначення його патогенетичного впливу на функцію вітаміну К для подальшого підвищення ефективності лікування АМК у жінок з МС.

Відомо, що нормальну мікрофлору складають різноманітні бактерії, гриби, які постійно знаходяться у визначених місцях організму людини (у кишківнику, піхві, зіві, носі та ін.). Так, для кишківника характерна наявність Bacteroides sp., Candida albicans, Clostridium s., Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Lactobacillus sp., Pseudomonas aeruginosa, серед яких найбільш клінічно значущими вважаються Bacteroides fragilis та Escherichia coli. За результатами порівняння мікрофлори кишківника обстежених жінок було виявлено зниження вмісту Bifidobacterium bifidum з 10^9 КУО/г у жінок контрольної групи до 10^7 КУО/г при АМК і до 10^5 КУО/г при АМК на тлі МС (P<0,05). Також відзначалося зниження Lactobacillus sp з 10^7 КУО/г у контролі до 10^5 КУО/г – у пацієнток з АМК на тлі МС (P<0,05). Звертало на себе увагу зниження кількості E.coli з нормальною ферментативною активністю з 10^8 КУО/г у здорових жінок до 10^3 КУО/г – у жінок з АМК на тлі МС (p<0,05). Отримані дані вказують на виразний дисбіоз у пацієнток з АМК, можливо обумовлений наявністю метаболічного синдрому.

До ефективних діагностично-лікувальних заходів у пацієнток з АМК відноситься гістерорезектоскопія (ГРС) [95, 143, 188]. За результатами ГРС,

поліпи ендометрія діагностовані та видалені в 36,7% жінок з АМК на тлі МС та в кожної третьої пацієнтки з АМК. Гіперплазія ендометрія була виявлена в 30% жінок з АМК та МС і 36,7% жінок з АМК. Поєднання поліпів ендометрія та гіперплазії виявлено в 38,3% жінок з АМК на тлі МС та 26,7% жінок з АМК. У 20% пацієнток з АМК визначалася ГЕ на тлі аденоміозу. Отримані результати вказують на збіг даних ультразвукового та гістероскопічного дослідження, але найбільш точним вважається гістологічне дослідження.

За даними морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки матки у жінок АМК на тлі МС виявило, що в цієї категорії пацієнток морфологічна патологія ендометрія найчастіше проявляється наявністю поліпів на тлі гіперплазії ендометрія (38,3%), поліпами (23,3%) або гіперплазією ендометрія (20%). У пацієнток з АМК також найчастіше зустрічалася поєднана патологія – поліпи на тлі гіперплазії ендометрія (26,7%), поліпи (23,3%), гіперплазія ендометрія – 13,3%.

Отже, у пацієнток з АМК на тлі МС превалює поліпозна трансформація ендометрія, що може вказувати на роль МС у розвитку поліпів ендометрія [117, 193].

Метаболічний синдром у жінок з АМК може виступати одним із факторів, що збільшує ймовірність розвитку раку ендометрія, про що свідчить, по-перше, наявність серед цієї категорії жінок випадків з аденоматозним поліпом ендометрія, який, як відомо, відноситься до передракових станів [127, 257]; по-друге, наявність серед таких пацієнток випадків з метапластичними змінами в епітелії залозисто-фіброзного поліпу, оскільки метаплазія належить до передракових станів [246]; по-третє, превалювання кількості випадків (порівняно з жінками з АМК) з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії над кількістю випадків з простою гіперплазією без атипії, оскільки відомо, що рак ендометрія при простій гіперплазії без атипії розвивається в 1% хворих, а при комплексній гіперплазії без атипії – у 3% [8]. Відомо, що частота злоякісного

перетворення гіперпластичних процесів ендометрія, до яких відносять зокрема поліпозну трансформацію, коливається в межах 20-30% і визначається морфологічними особливостями захворювання, його тривалістю, характером перебігу та супутньою соматичною патологією в жінок [8, 114, 14, 227].

Проведене імуногістохімічне дослідження поліпів ендометрія в пацієнток з АМК на тлі МС характеризувалося значним ступенем вираженості дифузної поліморфної клітинної інфільтрації в стромальному компоненті, яка була представлена лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами. Ступінь вираженості запальної клітинної інфільтрації в стромі поліпів залежав від їх гістологічних варіантів, і максимально був виражений – у залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах, помірно виражений – у фіброзних та аденоміоматозних поліпах.

Патогенез поліпозної трансформації ендометрія є досить складним та дискутабельним питанням [135]. На сьогодні в патогенезі розвитку цієї патології виділяють численні механізмі, які, з нашої точки зору, можна розподілити на гормональні та негормональні. До одного з негормональних механізмів розвитку поліпів ендометрія відносять запалення в слизовій оболонці матки, тобто хронічний ендометрит [267].

Також у пацієнток з АМК на тлі МС поліпи ендометрія характеризувалися вираженими гемодинамічними порушеннями (набряком, повнокрів'ям судин, крововиливами, тромбоутворенням), що, відповідно, порушувало трофіку, спричиняло розвиток альтеративних та деструктивних змін, наслідком яких було виникнення маткових кровотеч, особливо при наявності залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпів.

Поліпи ендометрія розглядаються як результат продуктивного запалення в слизовій оболонці матки [45]. При хронічному запаленні накопичуються численні імунні клітини та порушуються місцеві імунні реакції, що стимулює гормон-незалежну клітинну проліферацію, пригнічення

процесів апоптозу, активацію пухлинних факторів росту, інвазії, пухлинного ангіогенезу та неоваскулогенезу [33].

Виявлена нами більш виражена запальна клітинна інфільтрація в поліпах ендометрія в жінок з АМК на тлі МС, порівняно з жінками з АМК, може бути обумовлена наявністю в жінок збільшеного індексу маси, тобто ожиріння як одного з компонентів метаболічного синдрому. На цей час відомо, що в пацієнтів з ожирінням жирова тканина сприяє розвитку запалення [115].

Одним із механізмів розвитку поліпів ендометрія є неоангіогенез, під яким розуміють процес утворення нових судин [100]. Це багатоступеневий процес, що включає активацію та проліферацію клітин ендотелію, деградацію їх базальної мембрани, міграцію через екстрацелюлярний матрикс із проліферацією гладеньком'язових клітин з наступним формуванням судин [51].

У судинах поліпів ендометрія жінок з АМК на тлі МС реєструювалися дистрофічно-некротичні та десквамативні зміни ендотеліоцитів; нерівномірність стінки за рахунок чергування стовщених та стоншених ділянок; нерівномірно розвинений м'язовий шар, що був максимально вираженим у залозистих, залозисто-фіброзних, аденоматозних поліпах та помірно вираженими – у фіброзних і аденоміоматозних поліпах.

Поліпи ендометрія в жінок з АМК на тлі МС характеризувалися більшим умістом судин, що свідчить про активні процеси ангіогенезу; меншим значенням товщини стінки, що збільшує імовірність її розриву з подальшим розвитком маткової кровотечі. Кількість судин була більшою як в тілі, так і в ніжці поліпів при залозистому, залозисто-фіброзному та аденоматозному варіантах, порівняно з фіброзним та аденоміоматозним варіантами. При фіброзному та аденоміоматозному варіантах товщина стінки судин була більшою, порівняно із залозистим, залозисто-фіброзним та аденоматозним варіантами.

Ендотелій судин, як відомо, виконує роздільну, транспортну та обмінну функції між кров'ю та міжклітинною рідиною тканин. Також ендотеліоцити беруть активну участь у підтримці тонусу судин, регуляції процесів гемостазу, ангіогенезу, імунної відповіді, міграції лейкоцитів та ін. [29]. Більш виражені структурні зміни ендотеліоцитів у судинах поліпів ендометрія в пацієнток з АМК на тлі МС обумовлені, з нашої точки зору, наявністю у цих жінок метаболічного синдрому.

Учені зазначають, що нерівномірність стінки судин з дефіцитом у них м'язових структур у поліпах ендометрія є ознакою патологічного ангіогенезу [127]. Наявність нерівномірно розвиненого м'язового шару в стінках судин поліпів ендометрія були максимально вираженими у хворих на АМК на тлі МС. Зазначені нами вище зміни в стінках судин поліпів ендометрія були максимально вираженими в залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах, помірно вираженими – у фіброзних і аденоміоматозних поліпах.

Проведене імуногістохімічне дослідження виявило зниження експресії адипонектину та збільшення експресії лептину, тобто зменшення вмісту адипонектину й збільшення вмісту лептину, у поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС. Виявлений дисбаланс умісту адипокінів у поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС може бути одним з гормональних механізмів поліпозної трансформації ендометрія. Відомо, що в жінок з МС у крові реєструється збільшення вмісту лептину та зменшення вмісту адипонектину [108]. Отже, згідно даних літератури та результатів проведеного нами імуногістохімічного дослідження, у жінок з МС реєструється однотипний дисбаланс умісту адипокінів (лептину та адипонектину) на системному та місцевому рівнях, тобто в крові та в поліпах ендометрія. Враховуючи оглядову мікроскопію та результати морфометричного дослідження, більш активні процеси ангіогенезу визначалися саме в поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС, що може бути обумовлено збільшенням експресії лептину.

Після отримання гістологічного дослідження біопсії ендометрія, отриманого під час гістерорезектоскопії, пацієнткам з АМК призначали протирецидивну терапію. 60 жінкам з АМК на тлі МС разом з лікарем ендокринологом рекомендували реабілітаційні заходи, які включали раціональну дієту, фізичні вправи, сипмтоматичну (заспокійливі, снодійні засоби) та патогенетичну терапію (антигіпертензивні, цукорзнижуючі препарати, статини). Для профілактики рецидивів АМК та профілактики спайкового процесу (утворення синехій) після оперативного втручання під час наступної після гістерорезектоскопії менструації та отримання доброякісних результатів гістологічного дослідження елементів ендометріоїдної тканини було встановлення внутрішньоматкової системи (ВМС), яка містить 52 мг левоноргестрелу. Відомо, що левоноргестрел – це прогестаген з антиестрогенною активністю, вивільнення якого в системі ЛНГ-ВМС здійснюється безпосередньо в порожнині матки (20мкг/24 години), що дозволяє застосовувати місцево мінімальні дози прогестагену. Отже, висока концентрація левоноргестрелу в порожнині матки зменшує експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів в ендометрії, спричиняючи значний антипроліферативний ефект і контрацептивну дію протягом 5 років.

У подальшому 60 пацієнток з АМК та МС були розподілені на дві клінічні підгрупи. До першої підгрупи увійшли 30 жінок, яким було встановлено ВМС-ЛНГ. До другої підгрупи увійшли 30 жінок, яким додатково до встановлення ВМС-ЛНГ призначали 1мг фітоменадіону (вітамін К1) – 1 капсулу 1 раз на добу протягом 3 місяців, починаючи одразу після оперативного лікування. Вітамін К1 є компонентом II, VII, IX, X факторів згортання, які беруть участь в утворенні кров'яних згустків, що сприяє зупинці кровотечі. Філохінон (жиророзчинний вітамін, руйнується в лужному середовищі, на світлі) міститься в печінці, гарбузах, зелених листових овочах (білокачанна капуста, броколі, брюсельська капуста, петрушка, шпинат та інші), горох, квасоля, рослинна олія (оливкова, соєва,

ріпакова), авокадо, морква, чорниця. Він має низьку токсичність, а його передозування не викликає клінічних проблем, але має антагонізм з кумариновими антикоагулянтами. Випускається в капсулах по 1 мг фітоменадіону, до протипоказань відносяться: тяжка печінкова недостатність, дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, гіперкоагуляція. Фітоменадіон часто застосовується в новонароджених, оскільки рідше викликає гіпербілірубінемію, гемолітичну анемію. Необхідно враховувати, що вітамін К1 (філохінон) міститься в рослинах, овочах; а вітамін К2 (менахінон) всмоктується в обмеженій кількості, продукується бактеріями в нижній частині тонкої кишки та в товстій кишці.

30 жінкам з АМК без ознак МС рекомендували КОК протягом 6 місяців, починаючи від наступної менструації після ГРС. Наприкінці лікування (через 6-12 місяців) проводили порівняння з результатами обстеження 30 жінок без АМК. Ефективність лікувальних та реабілітаційних заходів оцінювалася за даними самопочуття пацієнток, наявністю скарг, рецидивів аномальних маткових кровотеч, клініко-лабораторних показників, загального обстеження.

Скарги на пригнічений настрій, знервованість, депресію, зниження лібідо, головний біль, запаморочення, нудоту, здуття живота, біль у животі, акне, біль у молочних залозах, збільшення маси тіла були характерними для 56,7% жінок, які отримували КОК. Жінки з АМК та МС, яким було встановлено ВМС, зазначених скарг не зазначали.

Щодо питання зниження та нормалізації ваги отримання пацієнтками рекомендованих реабілітаційних заходів було високоефективним у 63,3% хворих на МС. За даними УЗД жирової тканини, через 6 та 12 місяців від початку лікування в пацієнток з МС також зазначалося зниження в 1,3 рази абдомінального жиру і в 1,5 разів вісцерального жиру. У жінок, які отримували КОК, виявлене незначне стовщення абдомінального жиру.

Покращилися показники гемоглобіну, частота анемії знизилася через 3 місяця – у 2,3 рази, через 6 місяців – у 2,5 разів. Відбулися зміни в

метаболічних показниках – знизився рівень холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів. Щодо функції підшлункової залози в жінок з АМК та МС, то через 6 місяців лікування значно знизився вміст інсуліну (у 2,5 разів), в 1,8 разів знизилася концентрація С-пептиду, також зазначалося зниження рівня глюкози майже до нормальних показників.

Лептин зменшився майже вдвічі, а вміст адипонектину вірогідно зріс через 12 місяців, що сприяло зниженню показника співвідношення лептин/адипонектин у 2,4 рази.

У процесі лікувально-реабілітаційних заходів значно знизився фактор Віллебранда (у 4,7 разів), майже вдвічі зросла концентрація вітаміну К у пацієнток основної групи.

Рівень вазопресину знизився в 1,5 рази, а кортизолу зменшувався у 2,3 рази, але все одно залишався підвищеним як в основній групі, так і в групі порівняння, що може бути зумовленим стресовими факторами прифронтової зони. Отже, у розвитку АМК на тлі МС, особливо в умовах воєнного стану, велике значення мають гормони (інсулін, С-пептид, лептин, адипонектин, кортизол, вазопресин) фактор Віллебранда, та рівень вітаміну К, що відображають стан жирової тканини, стрес, спазм судин, запальні процеси.

Зниження через 6 місяців прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6) в 1,3 рази, TNFα – в 1,44 рази та підвищення протизапального ІЛ-10 вказувало на зменшення запального процесу в організмі жінок з АМТ та МС у процесі реабілітації.

Під час проведення комплексних реабілітаційних заходів зменшувалися ознаки ендотеліальної дисфункції в жінок з АМК та МС, зокрема зазначалося зниження концентрації судиноендотеліального фактора росту в 1,6 разів, ендотеліну 1 – в 1,8 разів, підвищення ендотеліальної синтази – в 1,3 рази.

Аналізуючи зміни в менструальному циклі в жінок з АМК та МС, які отримували комплексне лікування, порівняно з локальною дією ЛНГ-ВМС, випадки рясних менструацій зменшились через 3 місяці в 2,3 рази, через 6 місяців – у 4 рази, через 12 місяців зникли зовсім. Симптоми кровомазання

знизилися через 3 місяця в 1,6 разів, через 6 місяців в 3,3 рази, через 1 рік – майже втричі. Аменорея настала через рік в обох групах майже з однаковою частотою (16,7-20%).

Необхідно зазначити, що в групі жінок з АМК, які отримували КОК, менометрорагія сягала через 3 місяці – 30%, 6 місяців – 16,7%, 12 місяців – 13,3% , кровомазання – через 3місяця – 53,3%, 6 місяців – 40%, 12 місяців – 26,7% , анемія – через 3 місяця у 33,3%, через 6 місяців у 20%, через 1 рік – у 10% пацієнток. Аменорея не визначалася, але зустрічався рецидив ГЕ через 6 місяців у 6,7%, через 1 рік – 13,3%.

За даними УЗД з доплерометрією, товщина та об'єм ендометрія швидше відновлювався та краще відповідав контрольним показникам у жінок з АМК та МС, які додатково отримували вітамін К. Також у них нормалізувався пульсаційний індекс та індекс резистентності в маткових та радіальних артеріях.

Відсутність скарг, симптомів та рецидивів АМК протягом 6 місяців у 94,3% пацієнток, а через 12 місяців у всіх жінок, які отримували запропоновану нами комплексну терапію та реабілітаційні заходи, доводить патогенетичну ефективність цієї схеми лікування, порівняно з виключно введенням ВМС-ЛНГ (66,7% через 6 місяців та 80% через 12 місяців), що дозволяє рекомендувати запропонований метод до застосування в широкій гінекологічній практиці як ефективну протирецидивну терапію.

На основі отриманих даних був розроблений алгоритм діагностично-лікувально-реабілітаційних заходів у жінок з АМК на тлі МС.

Своєчасне проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямоване як на нормалізацію менструального циклу, так відповідно й на ознаки метаболічного синдрому, шляхом оптимізації принципів харчування, фізичного навантаження, нормалізації глікемічних показників, створення на базі клініко-лабораторного обстеження та розробки відповідного алгоритму ведення хворих з АМК та МС, що дозволило покращити стан пацієнток, а в подальшому знизити рецидиви гінекологічної захворюваності.

ВИСНОВКИ

1. Під час військової агресії, порівняно з довоєнним часом, зросла частота АМК з 31,8% до 43,2%, особливо в жінок пізнього репродуктивного періоду. У хворих на АМК майже вдвічі зросла поширеність метаболічного синдрому (з 13,1% до 25,2%), ожиріння – у 2,2 рази, цукрового діабету 2 типу – у 2,7 рази, залізодефіцитної анемії – у 2,8 рази, гіпертонічної хвороби – в 1,7 рази. Провідною причиною АМК під час воєнного стану були поліпи ендометрія (37,3%), лейоміома матки (30,1%), гіперплазія ендометрія (19,2%), аденоміоз (13,6%), коагулопатії (9,1%), збільшилася кількість гістерорезектоскопій (71,4%), зменшилася частота екстирпацій матки в 1,6 разів, що обумовлено прагненням до органозберігаючих операцій.

2. Пацієнтки з АМК на тлі МС під час воєнного стану в прифронтовій зоні мали такі розлади:

- *гормональні*: зростання концентрації інсуліну в 3,7 разів, С-пептиду – майже у 2 рази, кортизолу – у 2, 6 разів, вазопресину – у 2,9 разів; підвищення вмісту лептину майже в 3 рази та зниження адипонектину в 2,7 разів, а співвідношення лептину та адипонектину (Л/А) > 2 може вказувати на метаболічні розлади та ризик АМК;
- *фактори, які впливають на згортання крові:* рівень вітаміну К був знижений в 1,7 разів, фактор Віллебранда перевищував показники контрольної групи в 6,8 разів, рівень кальцію був зниженим в 1,3 рази;
- *у мікрофлорі кишківника* було виявлено зниження вмісту Bifidobacterium bifidum з 10^9 КУО/г до 10^5 КУО/г, Lactobacillus sp з 10^7 КУО/г до 10^5 КУО/г, кількості E.coli з нормальною ферментативною активністю з 10^8 КУО/г до 10^3 КУО/г, що вказує на виразний дисбіоз.

У пацієнток з АМК на тлі МС в умовах військової агресії:

– при дослідженні *концентрації цитокінів* було виявлено підвищення ІЛ-1β в 1,4 рази (23,05±1,12 мкг/мл), цитокіну ІЛ-6 в 1,6 разів (4,2±0,3

нг/мл), зниження ІЛ-10 (9,86±0,45 нг/мл) в 1,2 рази, TNFα продемонстрував майже подвійне зростання його вмісту;

– *серед ендотеліальних показників:* звертало на себе увагу підвищення вмісту судиноендотеліального фактора росту в 2,5 рази, ендотеліну-1 у 3,6 разів, зниження ендотеліальної синтази – в 1,7 разів, що демонструвало наявність ендотеліальної дисфункції;

– *ознаки апоптозу* еритроцитів характеризувалися активацією ериптозу, оксидативним стресом в еритроцитах, підвищенням середньої інтенсивності флуоресценції анексину V-FITC (p=0,0262), флуоресценції DCF (p=0,0176), рівня внутрішньоклітинних активних форм кисню та проявлялося зростанням екстерналізації фосфатидилсерину в 2,7 разів.

4. Ультразвукове дослідження пацієнток з АМК та МС продемонструвало наявність поліпоподібних утворень у порожнині матки в 65,8% хворих, які зустрічалися самостійно або в комплексі з іншою патологією матки; гіперплазія ендометрія спостерігалася в 45%. Гемодинамічні порушення кровотоку в маткових, аркуатних, радіальних та базальних судинах матки виявлені в 70%, а ознаки венозного стазу в кожної другої пацієнтки, що може бути обумовлене вказаною коморбідною патологією. Товщина абдомінальної жирової тканини (АЖТ) перебільшувала у 2,2 рази, вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) – у 4,6 рази, співвідношення ВЖТ/АЖТ перевищувало в 2,1 разів контрольні показники.

5. Під час гістерорезектоскопії поліпи ендометрія діагностовані та видалені в 36,7%, гіперплазія ендометрія була виявлена в 30%, поєднання поліпів ендометрія та гіперплазії виявлено в 38,3% жінок з АМК на тлі МС. Гістологічне дослідження біоптатів ендометрія показало, що в пацієнток з АМК на тлі МС превалює поліпозна трансформація ендометрія з елементами запальної клітинної інфільтрації в стромі поліпів, виявлені дистрофічно-некротичні та десквамативні зміни ендотеліоцитів; нерівномірно розвинений м'язовий шар у залозистих, залозисто-фіброзних та аденоматозних поліпах.

Поліпи ендометрія в жінок з АМК на тлі МС відрізнялися більшим умістом судин, що свідчить про активні процеси ангіогенезу; меншою товщиною їх стінки, що збільшує імовірність її розриву з подальшим розвитком АМК. Імуногістохімічне дослідження виявило зниження експресії адипонектину та збільшення експресії лептину в поліпах ендометрія жінок з АМК на тлі МС, виявлений дисбаланс може бути одним з гормональних механізмів поліпозної трансформації ендометрія при зазначеній патології.

6. Запропоноване лікування та реабілітаційні заходи продемонстрували відсутність скарг та рецидивів АМК протягом 6 місяців у 94,3% пацієнток, а через 12 місяців у всіх жінок, які отримували комплексну терапію, що засвідчує її патогенетичну ефективність.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнткам з аномальними матковимі кровотечами на тлі метаболічного синдрому необхідно проводити клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, яке повинно включати:

- клінічний та біохімічний аналіз крові,
- ліпідограму,
- коагулограму,
- визначення гормонів (інсулін, С-пептид, лептин, адипонектин, кортизол, вазопресин);
- ультразвукове та допплерометричне дослідження матки та додатків з виявленням патології ендометрія (поліпи, гіперплазія, міома, аденоміоз) порушення його кровопостачання, стан абдомінальної та вісцеральної жирової тканини;
- дослідження ендотеліальної дисфункції (судиноендотеліальний фактор росту, ендотелін-1, ендотеліальна синтаза),
- цитокінового статусу (IL-1b, ІЛ-6, ІЛ-10, TNFa),
- процесів ериптозу,

– дослідження вмісту вітаміну К, фактору Вілебранда, кальцію,

що дозволить визначити причину АМК та розробити лікувальні заходи, при можливості провести органозберігаючу операцію (гістерорезектоскопію) з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням патологічних тканин ендометрія.

2.3 протирецидивною метою на тлі реабілітаційних заходів (дієта, фізичні вправи, симптоматична та патогенетична терапія метаболічного синдрому, яка призначається разом з суміжними спеціалістами — терапевтом, кардіологом, ендокринологом, дієтологом, психологом) рекомендовано призначення 1мг фітоменадіона по 1 капсулі 1 раз на день на протязі 3 місяців одразу після ГРС та встановлення ЛНГ-ВМС через 1 місяць після проведення гістерорезектоскопії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алєксєєва ОС, Гаркавенко КВ. Морфофункціональна характеристика ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі екстрагенітальної патології. Вісник морської медицини. 2023;1:100-6. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796000
2. Алєксєєва ОС, Лазуренко ВВ. Особливості соматичного та гінекологічного статусу жінок з аномальними матковими кровотечами, хворих на аутоімунний тиреоїдіт. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(6): 62-9. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-123-126
3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Курочка ВВ, Бенюк СВ, Ковалюк ТВ, Ільницька ТВ, та ін. Комплексний підхід до консервативного лікування порушення менструального циклу на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії. Репродуктивне здоров'я жінки.2025;2:38-43. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2025.326510
4. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Сусак КІ, Друпп ЮГ, Бала ОО. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:10-3. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272464
5. Бенюк ВО, Перепадя ОВ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;2 (46):6-10. DOI: https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219458
6. Бенюк ВО, Ярмак ВС, Друпп ЮГ, Ковалюк ТВ. Результати лікування хворих з поліпами ендометрія при застосуванні диференційованого підходу. Здоров'я жінки. 2020;2(148):56-9. DOI: https://doi.org/10.15574/HW.2020.148.56
7. Бирчак ІВ, Ясніковська СМ, Гошовська АВ. Особливості

тромбоцитарно-судинного гемостазу у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі субмукозної міоми матки. Буковинський медичний вісник. 2021;25(2):9-12. DOI: https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.2

8. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:67-72. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9906
9. Гаркавенко К.В., Лазуренко В.В. Аномальні маткові кровотечі у жінок екстрагенітальною патологією. Вісник морської медицини. 2024;3:191-201. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889404
10. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Горбач ТВ, Лященко ОА, та ін. Роль вітаміну К у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок із метаболічним синдромом. Вісник морської медицини. 2024;2(103):96-105. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688149
11. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Мирошниченко МС, Лященко О.А. Морфологічні особливості поліпів ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому. Вісник морської медицини. 2025;2:126-34. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855805
12. Гаркавенко КВ, Сафонов РА, Лазуренко ВВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вістник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-7. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-142-147
13. Гладчук І, Рожковська Н, Ситнікова В, Шпак І, Сивий С. Особливості клінічного перебігу та патоморфологічна картина ендометріозу яєчників і аденоміозу в жінок репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2022;(65):23-8. DOI: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.23-28

14. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Марічереда ВГ, Ломакіна ІС, Шпак ІВ, Железов ДМ. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрію та міометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2023;1:74-8. DOI: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.74-78
15. Журавльова ЛВ, Елхаж ОВ, Журавльова АК. Взаємозв'язок між метаболічними показниками та рівнем інсуліноподібного фактора росту-1 у хворих на цукровий діабет з коморбідною патологією. Проблеми ендокринної патології. 2022;2:19-24. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.03
16. Журавльова ЛВ, Кучеренко СМ. Прогнозування ризиків розвитку коморбідності цукрового діабету 2 типу та ішемчної хвороби серця з крахування плазмених рівнів 8-ізопростану та ситруїну-1. Український терапевтичний журнал. 2024;2:14-21. DOI: https://doi.org/10.30978/UTJ2024-2-14
17. Журавльова ЛВ, Пивоваров ОВ. Стан і взаємозв'язок показників електролітного обміну з рівнем соматомедину IGF-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію. Проблеми ендокринної патології. 2023;3:29-32. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.04
18. Запорожан ВМ, Рожковська НМ, Марічереда ВГ, Ломакіна ІС. Роль порушень ліпідного обміну у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:80-4. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11490
19. Калмикова ЮС. Поширеність ожиріння та метаболічного синдрому у осіб молодого віку: сучасний стан проблеми. Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини. 2023;14:49-55. DOI: http://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.14.5
20. Кліщ ІМ. Метаболічний синдром: погляд на проблему//Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2024;1:17-26. DOI:

http://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i1.14523

21. Комориця ЙО, Радченко ОМ, Москва ХА, Боровець МО. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(6):419-23. http://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309
22. Корчинська ОО, Созанська МА. Сучасні аспекти ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами. Україна. Здоров'я нації. 2021;3:127-32. DOI: http://doi.org/10.24144/2077-6594.3.1.2021.240814
23. Кузьміна ІЮ, Кузьміна ОА. Сучасні принципи ведення жінок з аномальними матковими кровотечами з урахуванням стану системи згортання крові. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(3):34-40.
24. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Пархоменко ІК, Зуб ОВ, Гаркавенко КВ. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини. 2024;4(175):388-97. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397
25. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, та ін. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503
26. Лимар ЛЄ, Лимар НА, Маланчин ІМ, Мартинюк ВМ. Комплексна терапія порушень менструальної функції у жінок репродуктивного віку на тлі метаболічного синдрому. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;(2):82-5. DOI: http://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12884
27. Магулін ОП. Хроматографичний метод визначення концентрації вітаміну К. Фармацевтичний часопис. 2007;1(11):101-3.
28. Малей М. Аномальні маткові кровотечі: давно відоме та приховане обличчя. Медичні аспекти здоров’я жінки. 2024;5(157):70-4.

29. Марунич РЮ, Горницька ОВ, Гудзенко АВ, Сальник ОО, Грабовський ОО, Березницький ГК, та ін. Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. Фізіол. журн. 2021;67(3):87-99.
30. Мєліхова ТВ, Грищенко ОВ, Лазуренко ВВ, Сафонов РА, Алєксєєва ОС. Оптимізація діагностичних досліджень у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2021;58:34-9. DOI: http://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.34-39
31. Міністерство охорони здоров'я України. Аномальні маткові кровотечі: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 353 від 13.04.2016. Київ; 2016. 40 с. Доступно: https://www.dec.gov.ua/mtd/anomalni-matkovi-krovotechi/.
32. Нідельчук ОВ. Психоемоційний стрес та його вплив на репродуктивне здоров'я жінки. Здоров'я України: Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2023;(5):15-9.
33. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописцева НА, Копиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:111-8. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11848
34. Оріщак ІК. Репродуктивне здоров'я у жінок із гіперпластичними процесами ендометрію: профілактика та корекція порушень [дисертація]. Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, 2022. 252 с.
35. Павлишин ГА, Шульгай АМА. Забезпеченість вітаміном Д і метаболічний синдром у дітей підліткового віку з ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;(1):12-9. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12348

36. Павловська МО. Особливості клінічного перебігу лейоміоми матки на тлі метаболічного синдрому. Світ медицини та біології. 2017;59(1):68-72.
37. Педаченко НЮ, Тутченко ТМ, Тухтарян РА. Хронічні аномальні маткові кровотечі та якість життя жінки. Як суттєво покращити результат? Репродуктивна ендокринологія. 2020;1:14-22. DOI: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.14-22
38. Потапов ВО. Гестаген-резистентні форми гіперплазії ендометрія: місце аналогів ГнРГ. Здоров'я України: Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2023;(5):9.
39. Резолюція І Українського форуму експертів з аномальних маткових кровотеч. Репродуктивна ендокринологія. 2021;6:64-74. DOI: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.64-74
40. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. Репродуктивна ендокринологія 2020;54:39–45. DOI: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.39-45
41. Синкіна АА, Нікітіна ІМ. Порушення менструального циклу в дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:114-9. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12887
42. Ситнік ПО. Аномальна маткова кровотеча: сучасний аналіз етіопатогенезу, діагностики та лікування. Український медичний часопис. 2021;4:26-30. DOI: http://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.144.213540
43. Сочнєва А. Сучасні підходи до фармакотерапії аномальних маткових кровотеч: фокус на негормональну терапію. Здоров'я України: Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2023;(5):34.
44. Сусак КІ, Курочка ВВ, Бенюк ВО, Диндар ОА, Олюніна НС, Комар ВМ. Клініко-анамнестичні аспекти аденоміозу. Репродуктивне здоров'я

жінки. 2025;5:99-104. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337958

45. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, Юско ТІ. Поліпоз ендометрія: оптимізація протизапальної терапії. Репродуктивна ендокринологія. 2018;6(44): 8-12. DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.44.8-14
46. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Калугіна ЛВ, Тутченко ТМ, Гламазда МІ, та ін. Особливості функції яєчників у жінок з метаболічним синдромом, діагностованим за гармонізованими критеріями 2009 року. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1(43):100-4.
47. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, та ін. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(1):77-87.
48. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Тутченко ТМ, Гламазда МІ. Дефіцит вітаміну D при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;1(45):61-7. DOI: https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212250
49. Ткаченко ВІ, Багро ТО, Видиборець НВ, Бондар ОК. Метаболічний синдром: діагностика та профілактика в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2016;1-2:42-5. DOI: https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.1-2(197-8).203418
50. Чорненька ГМ, Кузик ЮІ. Поліпозна трансформація ендометрія: особливості діагностики в жінок із неплідддям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:94-9. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.9266
51. Чорненька ГМ. Особливості ремоделювання звивистих артерій ендометрія при формуванні судинного компонента фіброваскулярного ядра поліпів у жінок репродуктивного віку. Здобутки клінічної і

експериментальної медицини. 2019;1:166-72. DOI: https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10070

52. Щербина МО, Полякова ЄМ, Луценко НС. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;46:76-81. DOI: https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219476
53. Щербина МО, Полякова ЄМ. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. Перспективи та інновації науки. 2023;30:1092-103. DOI: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1092-1103
54. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:68–81. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
55. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:2042018820938305. DOI: http://doi.org/10.1177/2042018820938305
56. Abdullaiev RYa, Kulikova FI, Shcherbina OV, Leshcheva TV, Kryzhanovskaya IV. Ultrasound differential diagnosis of uterine leiomyomas. EC Gynaecology. 2022;11(9):18-26.
57. Aboeldalyl S, James C, Seyam E, Ibrahim EM, Shawki HE, Amer S. The Role of Chronic Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome-A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2734. DOI: http://doi.org/10.3390/ijms22052734
58. Abreu-Sánchez A, Parra-Fernández ML, Onieva-Zafra MD, Fernández-Martínez E. Perception of Menstrual Normality and Abnormality in Spanish Female Nursing Students. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(17):6432. DOI: http://doi.org/10.3390/ijerph17176432

59. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. Med J Malaysia. 2022;77(3):374-83. PMID: 35638495.

60. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Recent Advances in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Review Article. Cureus. 2022 Aug 4;14(8):e27689. DOI: http://doi.org/10.7759/cureus.27689

61. Aldarazi K, Omran H, Jassim NM. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022;51(4):102337. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102337

62. Alieksieieva OS, Lazurenko V V, Vasylieva I A, Afanasiev IV, Kudin ID, Harkavenko KV. Features of ultrasound and dopplerometric endometry examination in autoimmune thyroiditis patients with abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport (Poland). 2022;12(1):539-50. DOI: http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.045

63. Alieksieieva O, Harkavenko K, Posokhov Y, Prokopyuk V, Lazurenko V, Safonov R. Redox status and cell membrane alterations of circulating leukocytes and erythrocytes in abnormal uterine bleeding. Problems of Endocrine Pathology. 2023;80(1):7-16. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.01

64. Alkhamis AA, AlDeghaither BS, Aldakhil LO. FIGO PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding in Saudi Women. Saudi J Med Med Sci. 2024;12(4):314-8. DOI: http://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_310_24

65. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Gynecology Polycystic Ovary Syndrome: ACOG Practice Bulletin, Number 194. Obstet. Gynecol. 2018;131:e157-71. DOI: http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656

66. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstet. Gynecol. 2021;137:e100-15. DOI: http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004401

67. Amit S, Barua L, Kafy AA. A perception-based study to explore COVID-19 pandemic stress and its factors in Bangladesh. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102129. DOI: http://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.002

68. Antypkin YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, Kaminskyi VV, Tatarchuk TF, Bulavenko OV, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life: Resolution of advisory board. Reprod Endocrinol 2019;47:13-8. DOI: http://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.47.13-18

69. Ates S, Aydın S, Ozcan P. Cardiometabolic profiles in women with adenomyosis. J Obstet Gynaecol. 2022;42(7):3080-5. DOI: http://doi.org/10.1080/01443615.2022.2099256

70. Awiwi MO, Badawy M, Shaaban AM, Menias CO, Horowitz JM, Soliman M, et al. Review of uterine fibroids: imaging of typical and atypical features, variants, and mimics with emphasis on workup and FIGO classification. Abdom Radiol (NY). 2022;47(7):2468-85. DOI: http://doi.org/10.1007/s00261-022-03545-x

71. Bajaj S, Gopal N, Clingan MJ, Bhatt S. A pictorial review of ultrasonography of the FIGO classification for uterine leiomyomas. Abdom Radiol (NY). 2022;47(1):341-51. DOI: http://doi.org/10.1007/s00261-021-03283-6

72. Balakrishnan G, Iqbal T, Uppinakudru G, Fernandes R, Bangera S, Dutt RA. The impact of lifestyle stressors, menstrual pattern, and cardiometabolic risk factors on young females with cholelithiasis. J Educ Health Promot. 2022;11:255. DOI: http://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1767_21

73. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(2):137-45. DOI: http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02587.x

74. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2018;109(3):389-97. DOI: http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.024

75. Beavis AL, Najjar O, Cheskin LJ, Mangal R, Rositch AF, Langham G, et al.

Prevalence of endometrial cancer symptoms among overweight and obese women presenting to a multidisciplinary weight management center. Gynecol Oncol Rep. 2020;34:100643. DOI: http://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100643

76. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. FEBS J. 2019;286(5):826-54. DOI: http://doi.org/10.1111/febs.14606
77. Blomback M, Eneroth P, Andersson O, Anvret M. On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand's disease. Am J Hematol 1992;40:117.
78. Bolan C., Caserta M.P. MR imaging of atypical fibroids. Abdom. Radiol. 2016;41:2332-49. DOI: http://doi.org/10.1007/s00261-016-0935-0
79. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(23):e535-78. DOI: http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450
80. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am J Obstet Gynecol 2016;214:31-44. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.044
81. Briglia M, Rossi MA, Faggio C. Eryptosis: Ally or Enemy. Curr Med Chem. 2017;24(9):937-42. DOI: http://doi.org/10.2174/0929867324666161118142425
82. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, de Mauverger ER, Pretorius E. Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis. Metabolites. 2022;12:4. DOI: http://doi.org/10.3390/metabo12010004
83. Byrne FL, Martin AR, Kosasih M, Caruana BT, Farrell R. The Role of Hyperglycemia in Endometrial Cancer Pathogenesis. Cancers (Basel). 2020;12(5):1191. DOI: http://doi.org/10.3390/cancers12051191
84. Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, Chen YY, Ho M, Hsu HC, et al. Growth

hormone in fertility and infertility: Mechanisms of action and clinical applications. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1040503. DOI: http://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040503

85. Chen MQ, Lin HX, Liang JX, Wu MF, Li J, Wang LJ. Association between subtypes of metabolic syndrome and prognosis in patients with stage I endometrioid adenocarcinoma: A retrospective cohort study. Front Oncol. 2022;12:950589. DOI: http://doi.org/10.3389/fonc.2022.950589
86. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. Br Med Bull. 2017;123(1):103-14. DOI: http://doi.org/10.1093/bmb/ldx027
87. Çınar M, Eryılmaz ÖG, Özel Ş, Fındık RB, Kansu H, Özakşit G. The role of oxidative stress markers in development of endometrial polyp. J Exp Ther Oncol. 2016;11(4):269-73.
88. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2017;40:89-104. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005
89. Cohen SL, Ajao MO, Clark NV, Vitonis AF, Einarsson JI. Outpatient Hysterectomy Volume in the United States. Obstet. Gynecol. 2017;130:130-7. DOI: http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002103
90. Cybulska AM, Schneider-Matyka D, Bosiacki M, Chlubek D, Panczyk M, Grochans E. The Levels of Bioelements in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. Nutrients. 2022;14(19):4102. DOI: http://doi.org/10.3390/nu14194102
91. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. Can J Cardiol. 2020;36(5):671-82. DOI: http://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066
92. da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, et al. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multinational survey. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2021;26(5):390-

8. DOI: http://doi.org/10.1080/13625187.2021.1925881

93. Dason ES, Maxim M, Sanders A, Papillon-Smith J, Ng D, Chan C, et al. Guideline No. 437: Diagnosis and Management of Adenomyosis. J Obstet Gynaecol Can. 2023;45(6):417-29.e1. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.04.008
94. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
95. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, Cobellis L, Guadagno M, Vitale SG, et al. Concordance between the Hysteroscopic Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Histopathological Examination. Diagnostics (Basel). 2019;9(4):142. DOI: http://doi.org/10.3390/diagnostics9040142
96. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:51-61. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.016
97. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Guida M, Perino A, Nappi C. Hysteroscopy and treatment of uterine polyps. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29:908-19. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.06.005
98. Ding Y, Fan Y, Li X, Wang Y, Wang J, Tian L. Metabolic syndrome is an independent risk factor for time to complete remission of fertility-sparing treatment in atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma patients. Reprod Biol Endocrinol 2022;20(1).
99. Dolan MS, Hill C, Valea FA. Comprehensive Gynecology. 8th ed. Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2022. Benign gynecologic lesions: Vulva, Vagina, Cervix, Uterus, Oviduct, Ovary, Ultrasound Imaging of Pelvic Structures; pp. 362–408.e6.
100. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids-A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7011. DOI: http://doi.org/10.3390/ijms24087011

101. Douglas N, Lobo RA. Comprehensive Gynecology. Editors: Gershenson DM, Lentz GM, 8th ed. Elsevier; Philadelphia, PA, USA:2022. Reproductive Endocrinology; p.76–105.

102. Draper CF, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Harms AC, Brennan L, et al. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. Sci Rep. 2018;8(1):14568. DOI: http://doi.org/10.1038/s41598-018-32647-0

103. Dreisler E, Frandsen CS, Ulrich L. Perimenopausal abnormal uterine bleeding. Maturitas. 2024;184:107944. DOI: http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.107944

104. Dueholm M, Hjorth IM. Structured imaging technique in the gynecologic office for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:23-43. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.010

105. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. Curr Cardiol Rep. 2020;22(4):25. DOI: http://doi.org/10.1007/s11886-020-1273-y

106. Edlund M, Blombäck M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. Am J Hematol. 1996;53(4):234-8. DOI: http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199612)53:4<234::AID-AJH4>3.0.CO;2-Z

107. Fraser IS, Mansour D, Breymann C, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. Int J Gynecol Obstet. 2015;128(3):196-200. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.09.027

108. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. Adipocyte. 2018;7(1):57-62. DOI: http://doi.org/10.1080/21623945.2017.1402151

109. Garkavenko KV, Lazurenko VV, Abdullaev RYa, Vasilyeva IA, Karpenko

VG, Pasieshvili NM. Ultrasound features of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding on the background of extragenital pathology Azerbaijan Medical Journal. Azərbaycan tibb jurnali. 2023;3:58-64.

110. Ghasemi M, Mohseni M. The prevalence and risk factors of abnormal uterine bleeding in Women in Tehran. Int J Community Based Nurs Midwifery. 2017;5:284–93.
111. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 1987;69:1691.
112. Glenn T, Harris AL, Lindheim SR. Impact of obesity on male and female reproductive outcomes. Curr Opin Obstet Gynecol. 2019;31(4):201-6. DOI: http://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000549
113. Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Vascul Pharmacol. 2017;93-95:1-5. DOI: http://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.001
114. Gon S, Kundu T, Mallick D et al. A Study on Histopathological Patterns of Endometrium in Different Types of Abnormal Uterine Bleeding Among Peri And Postmenopausal Women. J Dent Med Sci (IOSR-JDMS) 2016;15(Issue 9):106–11. DOI: http://doi.org/10.9790/0853-150905106111
115. Gonnella F, Konstantinidou F, Donato M, Gatta DMP, Peserico A, Barboni B, et al. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Starting Point for Female Infertility. Int J Mol Sci. 2024;25(13):6855. DOI: http://doi.org/10.3390/ijms25136855
116. Goodman-Gruen D, Hollenbach K. The Prevalence of von Willebrand disease in women with abnormal uterine bleeding. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10(7):677-80. DOI: http://doi.org/10.1089/15246090152563551
117. Gorban NYe, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. Bulletin of

Scientific Research. 2019;2:47-52. DOI: http://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267

118. Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. Br J Obstet Gynaecol. 1991;98(9):909-18. DOI: http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13514.x
119. Gubbala SDD, Mattaparti DS. Clinico-pathological evaluation and etiological stratification of chronic AUB patients based on PALMCOEIN classification: A prospective study in tertiary care center of Nalgonda District. Int J Clin Diagnostic Pathol. 2019;2:174–81. DOI: https://doi.org/10.33545/pathol.2019.v2.i1c.26
120. Hagberg KW, Jick S, Du P, Truong Berthoz F, Özen G, Tzivelekis S. Impact of von Willebrand Disease on Women's Health Outcomes: A Matched Cohort Database Study. J Womens Health (Larchmt). 2022;31(9):1262-70. DOI: http://doi.org/10.1089/jwh.2022.0082
121. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause. 2018;25(10):1155-64. DOI: http://doi.org/10.1097/GME.0000000000001136
122. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond). 2016;12(1):3-13. DOI: http://doi.org/10.2217/whe.15.81
123. Harris BS, Steiner AZ, Faurot KR, et al. Systemic inflammation and menstrual cycle length in a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2023;228(2):215.e1-17. DOI: http://doi.org/10.1056/NEJMoa221
124. Heuberger LS, Gobbi S, Weber SC, Graf G, Tobler PN, Asarian L, Geary N, et al. Is It Worth It? Obesity Affects Snack Food Valuation Across the Menstrual Cycle. Front Neurosci. 2022;16:800976. DOI: http://doi.org/10.3389/fnins.2022.800976

125. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. JAMA. 2020;323(24):2526-8. DOI: http://doi.org/10.1001/jama.2020.4501

126. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. Horm Res Paediatr. 2017;88(6):371-95. DOI: http://doi.org/10.1159/000479371

127. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(1):5-22.

128. Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K, Yamashiro T, Tsubakimoto M, et al. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies. Radiographics. 2017;37(5):1569-86. DOI: http://doi.org/10.1148/rg.2017160170

129. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2022;52(8):101241. DOI: http://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101241

130. Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, Arseniev O, Olkhovsky V, Grygorian E, et al. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. Med. perspekt. 2022;27(1):9-15. DOI: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254314

131. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;69:62-73. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004

132. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(1):52-7. DOI: http://doi.org/10.1111/aogs.12292

133. Kaunitz AM. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Age Women. JAMA. 2019;321(21):2126-7. DOI: http://doi.org/10.1001/jama.2019.5248

134. Kaveh M, Sadegi K, Salarzaei M, Parooei F. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography, and

hysteroscopy in evaluating the endometrial polyps in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review and metaanalysis. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2020;15(3):403-15. DOI: http://doi.org/10.5114/wiitm.2020.93791

135. Kavitha A, Thanka J. An Immunohistochemical Study of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometrium of Women with Dysfunctional Uterine Bleeding. Journal of Pharmaceutical Research International. 2021;33(23A):55-65. DOI: http://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i23A31409
136. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Kayhan Tetik B, Yavuz FA. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? J Obstet Gynaecol. 2019;39(2):176-83. DOI: http://doi.org/10.1080/01443615.2018.1469606
137. Khadra M, Radaideh A. Prevalence and associated factors of abnormal uterine bleeding in Amman. J Obstet Gynaecol. 2019;39:700-5.
138. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019;46(4):595-605. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.001
139. Kim Y, Je Y. Early Menarche and Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(1):77-86. DOI: http://doi.org/10.1089/jwh.2018.6998
140. Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, El Sabeh M, Borahay MA. Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders. Reproduction. 2021;162(2):R1-18. DOI: http://doi.org/10.1530/REP-21-0087
141. Kliemann N, Ould Ammar R, Biessy C, Gicquiau A, Katzke V, Kaaks R, et al. Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Endometrial Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022;31(7):1359-67. DOI: http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0160
142. Ko SH, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid

Metabolism in Postmenopausal Women. Nutrients. 2021;13(12):4556. DOI: http://doi.org/10.3390/nu13124556

143. Kolhe S. Management of abnormal uterine bleeding - focus on ambulatory hysteroscopy. Int J Womens Health. 2018;10:127-36. DOI: http://doi.org/10.2147/IJWH.S98579
144. Komola NS, Mirza TT, Dhar S, Sharmin F, Akhter R, Bakshi PD, et al. Endometrial Thickness as a Predictor of Endometrial Malignancy among the Women Presenting with Abnormal Uterine Bleeding. Mymensingh Med J. 2024;33(3):677-84.
145. Kubik-Huch RA, Weston M, Nougaret S, Leonhardt H, Thomassin-Naggara I, Horta M, et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. Eur Radiol. 2018;28(8):3125-37. DOI: http://doi.org/10.1007/s00330-017-5157-5
146. Kumar N, Agarwal H. Early Clinical, Biochemical and Radiological Features in Obese and Non-Obese Young Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study. Horm Metab Res. 2022;54(9):620-4. DOI: http://doi.org/10.1055/a-1880-1264
147. Kumari P, Gaikwad HS, Nath B. Endometrial Cut Off Thickness as Predictor of Endometrial Pathology in Perimenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Cross-Sectional Study. Obstet Gynecol Int. 2022;2022:5073944. DOI: http://doi.org/10.1155/2022/5073944
148. Kyo S, Nakayama K. Endometrial Cancer as a Metabolic Disease with Dysregulated PI3K Signaling: Shedding Light on Novel Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6073. DOI: http://doi.org/10.3390/ijms21176073
149. Lakhno I, Korovai S, Struk T, Pak S. The pathogenic pathways of cardiovascular disease in perimenopausal women. Prz Menopauzalny. 2023;22(2):59-63. DOI: http://doi.org/10.5114/pm.2023.127902
150. Lakhno IV. Dyslipidemia in Internally Displaced Middle-aged Women in Kharkiv During the War. Medicina Moderna. 2024;31(4):331-6. DOI:

https://doi.org/10.31689/rmm.2024.31.4.331

151. Laughlin-Tommaso SK, Fuchs EL, Wellons MF, Lewis CE, Calderon-Margalit R, Stewart EA, et al. Uterine Fibroids and the Risk of Cardiovascular Disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adult Women's Study. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(1):46-52. DOI: http://doi.org/10.1089/jwh.2018.7122
152. Leal CRV, Vannuccini S, Jain V, Dolmans MM, Di Spiezio Sardo A, Al-Hendy A, et al. Abnormal uterine bleeding: The well-known and the hidden face. J Endometr Uterine Disord. 2024;6:100071. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jeud.2024.100071
153. Lebduska E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. Med Clin North Am. 2023;107(2):235-46. DOI: http://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.014
154. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. Yonsei Med J. 2020;61:317-22. DOI: http://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.317
155. Lee Y, Kim KA, Song MJ, Park YS, Lee J, Choi JW, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of endometrial polypoid lesions. Abdom. Radiol. 2020;45:3869–81. DOI: http://doi.org/10.1007/s00261-020-02567-7
156. Li J, Bai W, Jiang B, Bai L, Gu B, Yan S, et al. Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: A randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47:1145-52. DOI: http://doi.org/10.1111/jog.14650
157. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. Reprod Biomed Online. 2021;42(1):260-7. DOI: http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020
158. Lin Y, Wu RC, Huang YL, Chen K, Tseng SC, Wang CJ, et al. Uterine fibroid-like tumors: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. Abdom Radiol (NY). 2022;47(6):2197-208. DOI:

http://doi.org/10.1007/s00261-022-03431-6

159. Lobo R.A. Comprehensive Gynecology. 8th ed. Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2022. Polycystic Ovarian Syndrome; pp. 824–37e1-5.
160. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016;387(10021):907-16. DOI: http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0
161. Lusher JM. Screening and diagnosis of coagulation disorders. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(3 Pt 2):778-83. DOI: http://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)80084-6
162. Lv B, Peng YD, Fu WH, Li WJ, Chen LJ, Wang Z. A Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Endometrial Hyperplasia via Regulating the HPO Axis in Rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:5200608. DOI: http://doi.org/10.1155/2022/5200608
163. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. Adv Ther. 2021;38(1):201-25. DOI: http://doi.org/10.1007/s12325-020-01564-y
164. Manzoor U, Jahan M, Aslam I, Saleem S, Parveen N, Zain M. The Histopathological Patterns of Endometrium on Endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences. 2020;14(4):795-7.
165. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. Acta Biomed. 2022;93(4):e2022278. DOI: http://doi.org/10.23750/abm.v93i4.13466
166. Marinkovic-Radosevic J, Cigrovski Berkovic M, Kruezi E, Bilic-Curcic I, Mrzljak A. Exploring new treatment options for polycystic ovary syndrome: Review of a novel antidiabetic agent SGLT2 inhibitor. World J Diabetes. 2021;12(7):932-8. DOI: http://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.932
167. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. Mayo Clin Proc. 2019;94(2):326-35. DOI:

http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.012

168. Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015;42(1):103-15. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.006

169. Min SH, Yang Q, Docherty SL, Im EO, Hu X. Symptom Clusters and Key Symptoms Among Midlife Perimenopausal and Postmenopausal Women With and Without Metabolic Syndrome. Nurs Res. 2022;71(4):E28-38. DOI: http://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000591

170. Mints M, Hultenby K, Zetterberg E, Blomgren B, Falconer C, Rogers R, et al. Wall discontinuities and increased expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in endometrial blood vessels of women with menorrhagia. Fertil Steril. 2007;88(3):691-7. DOI: http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.190

171. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. Exp Rev Hematol. 2018;11(9):727-36. DOI: http://doi.org/10.1080/17474086.2018.1502081

172. Mishra V, Verneker R, Gandhi K, Choudhary S, Lamba S. Iron Deficiency Anemia with Menorrhagia: Ferric Carboxymaltose a Safer Alternative to Blood Transfusion. J Midlife Health. 2018;9(2):92-6. DOI: http://doi.org/10.4103/jmh.JMH_121_17

173. Munro M.G. Classification and Reporting Systems for Adenomyosis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020;27:296-308. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.013

174. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int Fed Gynaecol Obstet. 2011;113:3-13. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011

175. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; 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: http://doi.org/10.1002/ijgo.12666

176. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. Int J Gynecol Obstet. 2020;150:275-77. DOI: http://doi.org/10.1002/ijgo.13180
177. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:3-22. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011
178. Murji A, Crosier R, Chow T, Ye XY, Shirreff L. Role of ethnicity in treating uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2016;106(5):1165-9. DOI: http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.012
179. Nair S., Al-Hendy A. Adipocytes Enhance the Proliferation of Human Leiomyoma Cells Via TNF-α Proinflammatory Cytokine. Reprod. Sci. 2011;18:1186-92. DOI: http://doi.org/10.1177/1933719111408111
180. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline (NG88). Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/NG88/
181. Ni P, Wu M, Guan H, Yuan Y, Zhang L, Zhang F, et al. Etiology distribution of abnormal uterine bleeding according to FIGO classification system: A combined study of ultrasound and histopathology. J Obstet Gynaecol Res. 2022;48(7):1913-20. DOI: http://doi.org/10.1111/jog.15226
182. Niepsuj J, Franik G, Madej P, Piwowar A, Bizoń A. Evaluation of Pro/Antioxidant Imbalance in Blood of Women with Polycystic Ovary Syndrome Based on Determination of Oxidized Low-Density Lipoproteins and Ferric Reducing Ability of Plasma Values. Biomedicines. 2022;10(7):1564. DOI: http://doi.org/10.3390/biomedicines10071564
183. Nieuwenhuis L, Hermans F, Bij de Vaate A, Leeflang M, Brolmann H.

Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD011126. DOI: http://doi.org/10.1002/14651858.CD011126.pub2

184. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Med. 2019;7:205031211984824. DOI: http://doi.org/10.1177/2050312119848247
185. Nikolettos K, Vlahos N, Pagonopoulou O, Nikolettos N, Zikopoulos K, Tsikouras P, et al. The association between leptin, adiponectin levels and the ovarian reserve in women of reproductive age. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1369248. DOI: http://doi.org/10.3389/fendo.2024.1369248
186. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? Eur J Prev Cardiol. 2019;26(2_suppl):33-46. DOI: http://doi.org/10.1177/2047487319886404
187. Nyankovska O., Nyankovskyy S., Yatsula M., Horodylovska M.(2021). Метаболічний синдром — дієтологічні рекомендаціґ та нутрицевтична корекція. Ендокринологія. 2021;26(4):396-408. DOI: http://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-4.396
188. Oberman E, Rodriguez-Triana V. Abnormal Uterine Bleeding: Treatment Options. Clin Obstet Gynecol. 2018;61(1):72-5. DOI: http://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000340
189. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009;91:1056-60. DOI: http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.002
190. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023;88:102348. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102348
191. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of

cardiovascular disease. Cardiovasc. Diabetol. 2018;17:122. DOI: http://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4

192. Özdemir S, Batmaz G, Ates S, Celik C, Incesu F, Peru C. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. Gynecol Endocrinol. 2015;31(9):725-9. DOI: http://doi.org/10.3109/09513590.2015.1058355
193. Özkan NT, Tokmak A, Güzel Aİ, Özkan S, çİçek MN. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015;55(3):274-8. DOI: http://doi.org/10.1111/ajo.12339
194. Pal S, Haldar C, Verma R. Impact of photoperiod on uterine redox/inflammatory and metabolic status of golden hamster, Mesocricetus auratus. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol. 2022;337(8):812-22. DOI: http://doi.org/10.1002/jez.2638
195. Panahi Y, Ostadmohammadi V, Raygan F, Sharif MR, Sahebkar A. The effects of N-acetylcysteine administration on metabolic status and serum adiponectin levels in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Funct Foods 2022;99:105229. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105299
196. Pandey AK, Gupta A, Tiwari M, Prasad S, Pandey AN, Yadav PK, et al. Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (Asparagus racemosus). Biomed Pharmacother. 2018;103:46-9. DOI: http://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.003
197. Park B. Associations between obesity, metabolic syndrome, and endometrial cancer risk in East Asian women. J Gynecol Oncol. 2022;33(4):e35. DOI: http://doi.org/10.3802/jgo.2022.33.e35
198. Patel PR, Lee J, Rodriguez AM, Borahay MA, Snyder RR, Hankins GD, et al. Disparities in use of laparoscopic hysterectomies: a nationwide analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2014;21(2):223-7. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.08.709

199. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, et al. Changes in Weight and Nutritional Habits in Adults with Obesity during the "Lockdown" Period Caused by the COVID-19 Virus Emergency. Nutrients. 2020;12(7):2016. DOI: http://doi.org/10.3390/nu12072016

200. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:55-67. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007

201. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, Seitz C, Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;271:158-71. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015

202. Pintican R, Bura V, Zerunian M, Smith J, Addley H, Freeman S, et al. MRI of the endometrium-from normal appearances to rare pathology. Br J Radiol. 2021;94:20201347. DOI: http://doi.org/10.1259/bjr.20201347

203. Posokhov Y, Kyrychenko A. Location of fluorescent probes (2'-hydroxy derivatives of 2,5-diaryl-1,3-oxazole) in lipid membrane studied by fluorescence spectroscopy and molecular dynamics simulation. Biophys Chem. 2018;235:9-18. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpc.2018.01.005

204. Posokhov YO, Kyrychenko A, Korniyenko Y. Derivatives of 2,5-diaryl-1,3-oxazole and 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole as environment-sensitive fluorescent probes for studies of biological membranes. Reviews in Fluorescence 2017 (editor C.D. Geddes), Springer Nature Switzerland AG, Chapter 9; 2018. pp. 199-230

205. Preethi L, Ganamurali N, Dhanasekaran D, Sabarathinam S. Therapeutic use of Guggulsterone in COVID-19 induced obesity (COVIBESITY) and significant role in immunomodulatory effect. Obes Med. 2021;24:100346. DOI: http://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100346

206. Preethi L, Mylanikunathil Saji A, Chandran L, Suresh A, Indra S, Sabarathinam S. Pandemic-induced stress and obesity leading to abnormal uterine bleeding: A prospective study. Health Sci Rep. 2022;5(2):e508. DOI:

http://doi.org/10.1002/hsr2.508

207. Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. Cell Tissue Res. 2016;364(2):415-27. DOI: http://doi.org/10.1007/s00441-015-2324-3
208. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. Reprod Biol Endocrinol. 2016;14(1):60. DOI: http://doi.org/10.1186/s12958-016-0185-6
209. Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC. von Willebrand disease and bleeding in women. Hemophilia 1999;5:313.
210. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. Acta Med Port. 2021;34(4):291-7. DOI: http://doi.org/10.20344/amp.12829
211. Ray I, Meira LB, Michael A, Ellis PE. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review. Cancer Metastasis Rev. 2022;41(1):211-42. DOI: http://doi.org/10.1007/s10555-021-10002-6
212. Reavey JJ, Duncan WC, Brito-Mutunayagam S, Reynolds RM, Critchley HOD. Chapter 19 - obesity and menstrual disorders. In: Mahmood TA, Arulkumaran S, Chervenak FA, eds. Obesity and Gynecology. Second ed. Elsevier, Stacy Masucci; 2020:171-7.
213. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. Obstet Gynecol. 2022;140(6):1061-75. DOI: http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989
214. Robbins J.B. ACR Appropriateness Criteria® Abnormal Uterine Bleeding. J. Am. Coll. Radiol. 2020;17((Suppl. S11)):S336–45. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.09.008
215. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(8):215-25. DOI:

http://doi.org/10.1177/1753944717711379

216. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood. 1987;69:454.
217. Roman Lay AA, Pereira A, Garmendia Miguel ML. Association between obesity with pattern and length of menstrual cycle: The role of metabolic and hormonal markers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;260:225-31. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.021
218. Roomruangwong C, Sirivichayakul S, Matsumoto AK, Michelin AP, de Oliveira Semeão L, de Lima Pedrão JV, Barbosa DS, Moreira EG, Maes M. Menstruation distress is strongly associated with hormone-immune-metabolic biomarkers. J Psychosom Res. 2021;142:110355. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110355
219. Rozhkovska NM, Gladchuk IZ, Kobylyanska IA, Rosha LG, Gavrilyuk AO, Sukhan DS, et al. Morphological features of estrogen and progesterone expression levels in ectopic endometrium in women with endometrial cysts. World of Medicine and Biology. 2021;17(78):141-5. DOI: http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-141-145
220. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. Int J Mol Sci. 2021 Apr 6;22(7):3789. DOI: http://doi.org/10.3390/ijms22073789
221. Sabre A, Serventi L, Nuritdinova D, Schiattarella A, Sisti G. Abnormal uterine bleeding types according to the PALM-COEIN FIGO classification in a medically underserved American community. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2021;22:91-6. DOI: http://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0228
222. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. Int J Endocrinol Metab. 2020;18(4):e106694. DOI: http://doi.org/10.5812/ijem.106694
223. Salcedo AC, Shehata H, Berry A, Riba C. Insulin resistance and other risk

factors of cardiovascular disease amongst women with abnormal uterine bleeding. J Insul Resist. 2022;5:1. DOI: http://doi.org/10.4102/jir.v5i1.67

224. Salcedo AC, Yun J, Carter C, Hart E. Therapeutic Carbohydrate Restriction as a Metabolic Modality for the Prevention and Treatment of Abnormal Uterine Bleeding. Nutrients. 2023;15(17):3760. DOI: http://doi.org/10.3390/nu15173760
225. Salem AM. Variation of Leptin During Menstrual Cycle and Its Relation to the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis: A Systematic Review. Int J Womens Health. 2021;13:445-58. DOI: http://doi.org/10.2147/IJWH.S309299
226. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. J Clin Inv. 2017;127(1):1-4.
227. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 2017;23(2):232-54. DOI: http://doi.org/10.1093/humupd/dmw042
228. Schwartz SM, Virmani R, Majesky MW. An update on clonality: what smooth muscle cell type makes up the atherosclerotic plaque? F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1969. DOI: http://doi.org/10.12688/f1000research.15994.1
229. Seetha PM, Venetia A, Haridas N. A study on distribution of causes of non-gestational AUB in reproductive age group as per the FIGO classification in a tertiary care centre. Int J Clin Obstet Gynaecol. 2020;4:84-7. https://doi.org/10.33545/gynae.2020.v4.i1b.445
230. Sessions-Bresnahan DR, Heuberger AL, Carnevale EM. Obesity in mares promotes uterine inflammation and alters embryo lipid fingerprints and homeostasis. Biol Reprod. 2018;99(4):761-72. DOI: http://doi.org/10.1093/biolre/ioy107
231. Shaikh K, Laghari ZA, Warsi J. Hematological parameters in Metabolic Syndrome in pre and post-menopausal women. Rawal Medical Journal.

2020;45(3):541-4.

232. Shan H, Luo R, Guo X, Li R, Ye Z, Peng T, et al. Abnormal Endometrial Receptivity and Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome. Front Pharmacol. 2022;13:904942. DOI: http://doi.org/10.3389/fphar.2022.904942
233. Sharami SH, Fakor F, Sani MK, Omidi S, Jahromi SK, Ghalandari M, et al. The characteristics of Uterine Leiomyoma and metabolic syndrome in the multiparous overweight women in northern Iran. Pak J Med Health Sci 2020;14(2):1137-42.
234. Sharma P, Sarkar A, Kaur H, Gupta U, Kumar B. Visceral Adiposity Index as an Indicator for Menstrual Disturbance, Hormonal and Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovarian Syndrome. Cureus. 2022;14(9):e29796. DOI: http://doi.org/10.7759/cureus.29796
235. Sherif N, Goubran H, Hassan A, Burnouf T, El-Ekiaby M. An approach to outreach patients with von Willebrand disease in Egypt by targeting women with heavy menstrual bleeding and/or bleeding symptoms. Haemophilia. 2014;20(2):238-43. DOI: http://doi.org/10.1111/hae.12335
236. Shiva M, Ahmadi F, Arabipoor A, Oromiehchi M, Chehrazi M. Accuracy of Two-Dimensional Transvaginal Sonography and Office Hysteroscopy for Detection of Uterine Abnormalities in Patients with Repeated Implantation Failures or Recurrent Pregnancy Loss. Int J Fertil Steril. 2018;11(4):287-92. DOI: http://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5134
237. Singh S, Best C, Dunn S, et al. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. J Obstet Gynaecol Can. 2018;40(5):e391-415. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.007
238. Sinkina AA, Nikitina IM. Menstrual dysfunction in adolescent girls associated with metabolic syndrome (literature review). Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2022;2:144-9. DOI: http://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12887
239. Spencer JC, Louie M, Moulder JK, Ellis V, Schiff LD, Toubia T, et al. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. Am J Obstet

Gynecol. 2017;217(5):574.e1-9. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.024

240. Stachowiak G, Zając A, Pertynska-Marczewska M, Stetkiewicz T. 2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings. Ginekol Pol. 2016;87(12):787-92. DOI: http://doi.org/10.5603/GP.2016.0089
241. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. J Am Coll Cardiol. 2019;73:948-63. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050
242. Stempak-Droissart T, Rousset-Jablonski C, Spritzer PM, Lalhou N, Larger E, Pichard C, et al. Impact of vascular liver disease on the menstrual cycle and metabolic status in premenopausal women. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(1):101756. DOI: http://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101756
243. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019: 5080843. DOI: http://doi.org/10.1155 / 2019/5080843
244. Suliga E, Ciesla E, Gluszek-Osuch M, Lysek-Gladysinska M, Wawrzycka I, Gluszek S. Breastfeeding and Prevalence of Metabolic Syndrome among Perimenopausal Women. Nutrients. 2020;12(9):2691. DOI: http://doi.org/10.3390/nu12092691
245. Sun MH, Wen ZY, Wang R, Gao C, Yin JL, Chang YJ, et al. Parity and Metabolic Syndrome Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Observational Studies With 62,095 Women. Front Med (Lausanne). 2022;9:926944. DOI: http://doi.org/10.3389/fmed.2022.926944
246. Tahir M, Samankan S, Huang M, Pinto A. Endometrioid Squamous Proliferations of the Endometrium Express Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (P504s). Int J Gynecol Pathol. 2023;42(6):576-81. DOI: http://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000931
247. Tajjamal A, Zaman F. Severity of bleeding is a predictor of quality of life in

women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicenter, observational study. Gazz Med Ital-Arch Sci Med. 2015;174:391-8.

248. Tal R., Segars J.H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: Potential implications for future therapy. Hum. Reprod. Update. 2014;20:194-216. DOI: http://doi.org/10.1093/humupd/dmt042
249. Talukdar B, Mahela S. Abnormal uterine bleeding in perimenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens. J Midlife Health. 2016 Apr;7(2):73-7. DOI: http://doi.org/10.4103/0976-7800.185336
250. Tatarchuk TF, Kosey NV, Reheda SI, Tutchenko TM, Hlamazda MI. The role of reproductive health disorders in the development of metabolic syndrome in women. Journal of the national academy of medical sciences of Ukraine. 2019;20(1):77-87.
251. Tkachenko A, Kot Y, Prokopyuk V, Onishchenko A, Bondareva A, Kapustnik V, et al. Food additive E407a stimulates eryptosis in a dose-dependent manner. Wien Med Wochenschr. 2021. DOI: http://doi.org/10.1007/s10354-021-00874-2
252. Töz E, Sancı M, Özcan A, Beyan E, İnan AH. Comparison of classic terminology with the FIGO PALM-COEIN system for classification of the underlying causes of abnormal uterine bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2016;133:325–8. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.033
253. Tsakiridis I, Giouleka S, Koutsouki G, Kostakis N, Kalogiannidis I, Kourtis A, et al. Investigation and management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women: a descriptive review of national and international recommendations. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2022;27(6):504-17. DOI: http://doi.org/10.1080/13625187.2022.2112169
254. Tuchkina I, Vygivska L, Blagoveshchensky E, Blagoveshchensky R. Clinical and diagnostic aspects of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women with extragenital pathology. Reproductive endocrinology.

2021;59:101-4. DOI: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.101-104

255. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blagoveshchensky YV, Tuchkina MY, Blagoveshchensky RY, Lopatenko DE. Features of uterine cavity in women with extragenital disorders and abnormal uterine bleedings. Reproductive endocrinology. 2022;3(65):8-13. DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.8-13.
256. Turan G, Bahat PY, Aydın A, Özgör BY. Evaluation of platelet-rich plasma injection activity in the treatment of abnormal uterine bleeding. Turk J Obstet Gynecol. 2018;15(4);222-6. DOI: http://doi.org/10.4274/tjod.93709
257. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;237:48-56. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.009
258. Uhasai K, Naik D, Rathnamma P, Deepti N. Efficacy of MRI over Ultrasound in Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding with Histopathological Correlation. Cureus. 2023;15:e38560. DOI: http://doi.org/10.7759/cureus.38560
259. Uimari O, Auvinen J, Jokelainen J, Puukka K, Ruokonen A, Järvelin MR, et al. Uterine fibroids and cardiovascular risk. Hum Reprod. 2016;31(12):2689-703. DOI: http://doi.org/10.1093/humrep/dew249
260. Unfer V, Simona D, Sara R, Sandro G. Adjuvant treatment with D-chiro-inositol: A possible therapeutic strategy for insulin resistant and obese women with endometrial hyperplasia? Medical Hypotheses. 2022;164:110860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2022.110860
261. Uzel K, Lakhno I. The role of endometrial thicknesses as risk factor in endometrial pathologies. International Journal of Surgery and Medicine. 2021;7(2):23-7. DOI: http://doi.org/10.5455/ijsm.Endometrial-Thicknesses-Risk-Factor
262. Valentin L. Imaging techniques in the management of abnormal vaginal bleeding in non-pregnant women before and after menopause. Best Pract.

Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28:637-54. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.001

263. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. F1000Research. 2019;8:283. DOI: http://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1
264. Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, Rahmioglu N, Becker CM, Granne I, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. PLoS Med. 2022;19(2):e1003679. DOI: http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003679
265. Verbakel JY, Heremans R, Wynants L, Epstein E, De Cock B, Pascual MA, et al. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: Results from the prospective IETA-1 cohort study. Int J Gynaecol Obstet. 2022;159(1):103-10. DOI: http://doi.org/10.1002/ijgo.14097
266. Viganò S, Smedile A, Cazzella C, Marra P, Bonaffini PA, Sironi S. Abnormal Uterine Bleeding: A Pictorial Review on Differential Diagnosis and Not-So-Common Cases of Interventional Radiology Management. Diagnostics (Basel). 2024;14(8):798. DOI: http://doi.org/10.3390/diagnostics14080798
267. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, et al. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel). 2021;11(12):2182. DOI: http://doi.org/10.3390/diagnostics11122182
268. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;260:70-7. DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017
269. Vitale SG, Angioni S, D'Alterio MN, Ronsini C, Saponara S, De Franciscis

P, et al. Risk of endometrial malignancy in women treated for breast cancer: The BLUSH prediction model –Evidence from a comprehensive multicentric retrospective cohort study. Climacteric. 2024;18:1-7. DOI: http://doi.org/10.1080/13697137.2024.2376189

270. Vitale SG, Watrowski R, Barra F, D'Alterio MN, Carugno J, Sathyapalan T, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women: The Role of Hysteroscopy and Its Impact on Quality of Life and Sexuality. Diagnostics (Basel). 2022;12(5):1176. DOI: http://doi.org/10.3390/diagnostics12051176
271. Vroom A, Timmermans A, Bongers M, van den Heuvel E. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019;54:28-34. DOI: http://doi.org/10.1002/uog.20229
272. Vygivska LA, Blahoveshchenskyi RY, Blahoveshchenskyi YV, Radzischevska YB, Guz IA, Buhaiova OV, Pliekhova OO. Characteristics of the hormonal background in women with abnormal uterine bleeding and extragenital disorders. Wiad Lek. 2024;77(7):1346-53. DOI: http://doi.org/10.36740/WLek202407107
273. Vygivska LA, Pliekhova OO. Ultrasonic and doplerometric characteristics of the state of pelvic organs in pubertate girls with abnormal uterine bleeding depending on the degree of anemia severity. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(176):174-83. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-174-183
274. Wanderley MD, Álvares MM, Vogt MF, Sazaki LM. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. Rev Bras Ginecol Obstet. 2016;38(10):506-11. DOI: http://doi.org/10.1055/s-0036-1593774
275. Wang C, Zheng X, Zhou Z, Shi Y, Wu Q, Lin K. Differentiating cellular leiomyoma from uterine sarcoma and atypical leiomyoma using multi-parametric MRI. Front. Oncol. 2022;12:1005191. DOI:

http://doi.org/10.3389/fonc.2022.1005191

276. Wang L, Du ZH, Qiao JM, Gao S. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Aging (Albany NY). 2020;12(10):9825-39. DOI: http://doi.org/10.18632/aging.103247
277. Wang L, Guan HY, Xia HX, Chen XY, Zhang W. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding–ovulation dysfunction patients. World J Clin Cas. 2020;8(15):3259-66. DOI: http://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i15.3259
278. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr. 1993;123(6):893-8. DOI: http://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80384-1
279. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;34:54-65. DOI: http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
280. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. Am Fam Physician. 2019;99(7):435-43. PMID: 30932448.
281. Wu L, Zhang J, Tang J, Fang H. The relation between body mass index and primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022;101(12):1364-73. DOI: http://doi.org/10.1111/aogs.14449
282. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. Hum Reprod Update. 2022;28(6):858-89. DOI: http://doi.org/10.1093/humupd/dmac026
283. Yang X, Li X, Dong Y, Fan Y, Cheng Y, Zhai L, Zhang S, Zhou J, Wang J. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:780769. DOI: http://doi.org/10.3389/fendo.2021.780769
284. Yu L, Janga B, McAlister R, Jeffe DB, Sonn T. Disparities in Treatment

Decisions for Abnormal Uterine Bleeding. J Womens Health (Larchmt). 2021;30(10):1519-25. DOI: http://doi.org/10.1089/jwh.2020.8800

285. Zafar U, Zaidi SA, Jafri HSMO, Imran S, Bhatty A, Abidi F. Effectiveness of Metformin and its Combination with Probiotic in Polycystic Ovarian Disease with Hyperprolactinemia: A Randomized Clinical Trial. J Pharm Res Int. 2021;33(47A):268-74. DOI: http://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i47A33013
286. Zhou X, Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of childbearing age: a cross-sectional study. Gynecol Endocrinol. 2020;36(12):1101-5. DOI: http://doi.org/10.1080/09513590.2020.1803823

Додаток А

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Garkavenko KV, Lazurenko VV, Abdullaev RYa, Vasilyeva IA, Karpenko VG, Pasieshvili NM. Ultrasound features of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding on the background of extragenital pathology Azerbaijan Medical Journal. Azərbaycan tibb jurnali. 2023; 3:58–64. (**Scopus**) *(Дисертанткою особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті)*)

2. Alieksieieva O, Harkavenko K, Posokhov Y, Prokopyuk V, Lazurenko V, Safonov R. Redox status and cell membrane alterations of circulating leukocytes and erythrocytes in abnormal uterine bleeding. Problems of Endocrine Pathology. 2023;80(1):7-16. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.01 **Scopus** *(Дисертанткою здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*

3. Алєксєєва ОС, Гаркавенко КВ. Морфофункціональна характеристика ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі екстрагенітальної патології. Вісник морської медицини. 2023;1:100-6. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796000 *(Дисертанткою особисто здійснено набір матеріалу, проаналізовано отримані результати, стаття підготовлена до друку)*

4. Гаркавенко КВ, Сафонов РА, Лазуренко ВВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вістник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-7. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-142-147 *(Дисертанткою проведений літературний огляд, збір та статистична обробка матеріалів, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Горбач ТВ, Лященко ОА, Афанасьєв ІВ. Роль вітаміну К у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок із метаболічним синдромом. Вісник морської медицини. 2024;2(103):96-105. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688149 *(Дисертанткою особисто проведено набір матеріалу, проаналізовано отримані результати, написані основні розділи статті)*

6. Лазуренко В.В., Гаркавенко К.В., Аномальні маткові кровотечі у жінок екстрагенітальною патологією. Вісник морської медицини. 2024;3:191-201. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889404 *(Дисертанткою проведений літературний огляд, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

7. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Пархоменко ІК, Зуб ОВ, Гаркавенко КВ. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини. 2024;4(175):388-97. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397 *(Дисертанткою проведений збір матеріалу для дослідження, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, Пархоменко ІК. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503 *(Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті)*

9. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Мирошниченко МС, Лященко ОА. Морфологічні особливості поліпів ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому. Вісник морської медицини. 2025;2:126-134. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855805 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, проведений набір матеріалу для дослідження та підготовлено текст статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Harkavenko KV. Structure and characteristics of abnormal uterine bleeding in patients with metabolic syndrome. International Scientific Interdisciplinary Conference. Kharkiv, 2022 Nov 23–25. Kharkiv: KhNMU; 2022, с. 165–6.

11. Гаркавенко КВ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з метаболічним синдромом. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник тез. Харків, 2023 Лют 13–15. Харків: ХНМУ, 2023; с.19-21.

12. Гаркавенко КВ. Особливості лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом. Клінічна фармація в Україні та світі: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з

міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ. Харків, 2023 Бер 16-17. Харків: НФаУ; 2023, с.68–9.

13. Гордієнко ПО, Гаркавенко КВ. Роль ериптозу в патогенезі аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник матеріалів, Харків, 2024 Січ 15–17. Харків: ХНМУ; 2024, с.6-7.

14. Гаркавенко КВ. Значення вітаміну К в патогенезі аномальних маткових кровотеч у хворих на метаболічний синдром. ІІІ міжнародна наукова конференція “Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи”. Ужгород, 2024 Жовт 4; с. 203-8. 4й

15. Гаркавенко КВ, Гордієнко ПО. Вплив екстрагенітальної патології на ультразвукові показники ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з акушерства та гінекології “І студентський форум: інновації в акушерстві та гінекології”, Київ, 2025 Січ 31. Київ: НМУ ім. Богомольця; 2025. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025; (Suppl 1):153 http://mmj.nmuofficial.com

16. Гаркавенко КВ. Вплив метаболічного синдрому на менструальну функцію жінок. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки: збірник тез, Харків, 2025 Лют 5-7. Харків: ХНМУ; 2025, с.19-21.

17. Гордієнко ПО, Афанасьєв ІВ, Гаркавенко КВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету, Харків, 2025 Квіт 04. Харків: ХНМУ; 2025, с. 17-9.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

18. Alieksieieva OS, Lazurenko V V, Vasylieva I A, Afanasiev IV, Kudin ID, Harkavenko KV. Features of ultrasound and dopplerometric endometry examination in autoimmune thyroiditis patients with abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport (Poland). 2022; 12 (1): 539-50. http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.045 *(Дисертантом здійснено набір ехографічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*

Додаток Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. Оксана НАКОНЕЧНА
«__» _____ 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом.
2. **Ким і коли запропонований:** Гаркавенко Кариною Володимирівною, аспірантом кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, 2025 р.
3. **Джерело інформації:** Гаркавенко К.В., Сафонов Р.А., Лазуренко В.В. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-147.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету МОЗ України, в освітню та наукову діяльність
5. **Результати застосування методу**
   За період 01.2024 р. – 06.2025 р. впроваджено в освітню та наукову роботу кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету МОЗ України
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.** Удосконалення діагностично-лікувальних підходів до пацієнток з аномальними матковими кровотечами та коморбідною патологією в залежності від віку хворої та ступеню генітального пролапсу дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, попередити рецидиви та покращити якість життя жінки.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедри акушерства та гінекології №2
Харківського національного медичного
університету МОЗ України
Вікторія ЛАЗУРЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
КНП ХОР
"Обласний клінічний перинатальний центр"
д.мед.н., професор Н.Пасієшвілі
«12» 09 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом.
2. **Ким і коли запропонований:** Гаркавенко Кариною Володимирівною, аспірантом кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, 2025 р.
3. **Джерело інформації:** Гаркавенко К.В., Сафонов Р.А., Лазуренко В.В. "Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом" - Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-147.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП ХОР "Обласний клінічний перинатальний центр" в практичну діяльність гінекологічного відділення.
5. **Результати застосування методу**
   За період 08.2024 р. – 08.2025 р. впроваджено в роботу гінекологічного відділення Харківського обласного клінічного перинатального центра
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**
   Удосконалення діагностично-лікувальних підходів до пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) та коморбідною патологією в залежності від віку хворої та ступеню генітального пролапсу дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, попередити рецидиви АМК та покращити якість життя жінки.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
зав гінекологічним відділенням
КНП ХОР "ОКПЦ"

«12» вересня 2025 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
«Клініка репродуктивної медицини
імені академіка В.І. Грищенка»
_____ Кудіна О.С.

«__» _____ 20___ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом.
2. **Ким і коли запропонований:** Гаркавенко Кариною Володимирівною, аспірантом кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, 2025 р.
3. **Джерело інформації:** Гаркавенко КВ, Сафонов РА, Лазуренко ВВ. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-147.
4. **Де і коли впроваджено:** "Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка" – в практичну діяльність гінекологічного відділення.
5. **Результати застосування методу**

За період 01.2024 р. – 06.2025 р. впроваджено в роботу гінекологічного відділення "Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка"

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**

Удосконалення діагностично-лікувальних підходів до пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) та коморбідною патологією в залежності від віку хворої та ступеню генітального пролапсу дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, попередити рецидиви АМК та покращити якість життя жінки.

7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження

Лабузна Ю.В.

«__» _____ 20___ р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. директора
ДНП "Український медичний центр
акушерства, гінекології та
репродуктології МОЗ України"
д.мед.н., професор В.А. Пітько
_____ 20___ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом.
2. **Ким і коли запропонований:** Гаркавенко Кариною Володимирівною, аспірантом кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, 2025 р.
3. **Джерело інформації:** Гаркавенко К.В., Сафонов Р.А., Лазуренко В.В. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вісник проблем біології і медицини, 2023;1(168):142-147.
4. **Де і коли впроваджено:** ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України" – в практичну діяльність спеціалізованого консультативно-діагностичного гінекологічного відділення з допоміжними репродуктивними технологіями, акушерськими ліжками, палатами інтенсивної терапії та жіночою консультацією.
5. **Результати застосування методу**
   За період 08.2024 р. – 08.2025 р. впроваджено в роботу спеціалізованого консультативно-діагностичного гінекологічного відділення з допоміжними репродуктивними технологіями, акушерськими ліжками, палатами інтенсивної терапії та жіночою консультацією ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України".
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**
   Удосконалення діагностично-лікувальних підходів до пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) та коморбідною патологією в залежності від віку хворої та ступеню генітального пролапсу дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, попередити рецидиви АМК та покращити якість життя жінки.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
зав. відділенням ДНП "Український
медичний центр акушерства, гінекології
та репродуктології МОЗ України"
«__» _____ 20___ р.

О.В. Панченко

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. генерального директора
КНП "МКЛ №6" ДМР
Валерій ЧОРНИЙ
«__» _____20___ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом.
2. **Ким і коли запропонований:** Гаркавенко Катериною Володимирівною, аспірантом кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, 2025 р.
3. **Джерело інформації:** Гаркавенко К.В., Сафонов Р.А., Лазуренко В.В.. Сучасні підходи до лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з метаболічним синдромом та генітальним пролапсом. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):142-147.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР – в практичну діяльність гінекологічного відділення.
5. **Результати застосування методу**
За період 01.2025р. – 01.2026 р. впроваджено в роботу гінекологічного відділення підрозділу №3 КНП «Міської клінічної лікарні №6» ДМР.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**
Удосконалення діагностично-лікувальних підходів до пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) та коморбідною патологією в залежності від віку хворої та ступеню генітального пролапсу дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, попередити рецидиви АМК та покращити якість життя жінки.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор з акушерства
та гінекології КНП «МКЛ №6» ДМР _____Д.Ю.Тертишник

«__» _____ 20___ р.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:58:32 19.02.2026

Назва файлу з підписом: Гаркавенко_дис_pdf A.pdf
Розмір файлу з підписом: 7.3 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Гаркавенко_дис_pdf A.pdf
Розмір файлу без підпису: 7.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ГАРКАВЕНКО КАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА
П.І.Б.: ГАРКАВЕНКО КАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3052801448
Організація (установа): КП КНП ХОР ОКЛ
Код ЄДРПОУ: 02003563
Посада: ДОВІРЕНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:58:16 19.02.2026
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000001AAEEC012FF9BE06
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.25 13:00