

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БЛАГОВЕЩЕНСЬКИЙ РОМАН ЄВГЕНІЙОВИЧ

УДК: 618.14-005-06:616.1/.6-07-08-055.2-053.81

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ
КРОВОТЕЧАМИ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

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.

_____ Благовещенський Р.Є.

Науковий керівник: Тучкіна Ірина Олексіївна, доктор медичних наук, професор.

Харків - 2023

АНОТАЦІЯ

Благовещенський Р.Є. Оптимізація діагностики і лікування жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами та екстрагенітальною патологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України. Харків, 2023. Захист відбудеться в спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Дисертаційну роботу присвячено проблемі визначення нових патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики, профілактики та лікування аномальних маткових кровотеч (АМК) у жінок репродуктивного віку з екстрагенітальною патологією.

Метою дослідження була оптимізація спеціалізованої гінекологічної допомоги жінкам репродуктивного віку з АМК та екстрагенітальною патологією.

Для досягнення поставленої мети проаналізовано результати клінічного, лабораторного й функціонального обстеження 100 жінок віком 18-45 років з АМК та супутньою екстрагенітальною патологією (ЕП) (основна група - ОГ) та 50 здорових жінок, які проходили медичний огляд (контрольна група - КГ).

Пацієток ОГ залежно від виявлених гістологічних змін з боку ендометрія, ретроспективно було додатково розподілено на підгрупи: АФП - 7 (7%), СЛ - 9 (9%), ПСЛ - 15 (15%), ЗП - 18 (18%), ГСЛ - 23 (23%), ГЕ - 28 (28%) жінок. Згідно із клінічним протоколом з акушерської та гінекологічної допомоги (Наказ МОЗ № 353 від 13.04.2016), пацієткам ОГ з лікувально-діагностичною метою проведено гістероскопію (гістерорезектоскопію) з подальшим морфогістологічним дослідженням. Рекомендовано регулювання режиму харчування та відпочинку, уникнення стресових ситуацій. При необхідності призначалися антигеморагічні

лікарські засоби, при виявленні анемії - препарати заліза та ВМК. З метою коригування мікронутрієнтного статусу, урахувавши рівень 25-гідроксिवітаміну Д у СК, призначали вітамін Д3 (холекальциферол). Залежно від подальшого лікування, пацієток ОГ було розподілено на дві підгрупи: I-A (27 жінок) та I-B (73 жінки). Підгрупа I-A отримувала гормональну терапію з метою гемостазу та профілактики рецидивів, яка призначалася диференційовано залежно від патогенетичного варіанту АМК протягом до 6 місяців. До підгрупи I-B увійшли пацієтки, яким було протипоказано прийом гормональних препаратів. Їм рекомендовано прийом препарату з рівнем високоочищеного індол-3-карбінолу з розрахунку 90-200 мг двічі на добу протягом 3-6 місяців.

При проведенні ТВУЗД, аналіз отриманих даних показав, що в ОГ середня довжина матки була найменшою в пацієток з поліпом ендометрія - $62,4 \pm 5,7$ мм (ККУ, КМУ, $p < 0,05$). Збільшення товщини й ширини матки також було менш вираженим у цієї категорії обстежених - $43,1 \pm 7,8$ мм та $60,4 \pm 6,6$ мм відповідно (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), тоді як найбільші розміри матки (збільшення в 1,2 раза) зареєстровано в жінок із субмукозною лейоміомою матки і ГЕ: довжина - $77,4 \pm 6,9$ мм, товщина - $50,2 \pm 5,1$ мм, ширина - $68,4 \pm 5,0$ мм. Товщина ендометрія в ОГ становила $12,0 \pm 4,0$ мм. У пацієток з ГЕ спостерігалася підвищена ехогенність ендометрія, неоднорідна структура з ділянками анехогенних включень різних розмірів. При проведенні УЗД було виявлено зміни з боку ендометрія, що було гістологічно підтверджено. При дослідженні ПІ в МА визначено перевищення індексу в ОГ порівняно з КГ в 1,3 раза. В ОГ ПІ було досліджено залежно від визначених ехографічних змін у порожнині матки. Найвище медіанне значення (2,17) зареєстровано в пацієток з ПСЛ, а розмах варіації ($1,89 \div 2,76$) - у групі з АФП. При визначенні ПІ в БА його найвищий рівень був у жінок з ПСЛ - 1,07, що було в 1,6 раза більше за цей індекс у КГ. При дослідженні ПІ в СА визначено підвищення його рівня в ОГ порівняно з КГ в 1,89 раза. У групі з АФП отримано найвищі дані: інтерквартильний розмах - $1,00 \div 1,20$, медіанне значення - 1,12.

У роботі було досліджено особливості гормонального фону в пацієнок ОГ та КГ. Медіана рівня ФСГ у СК пацієнок ОГ була нижчою, ніж у пацієнок КГ. Зниження цього гормону в 1,8-2,4 раза відзначається в підгрупах ЗП (3,20 мМО/мл), ПСЛ (3,00 мМО/мл), ГЕ (3,10 мМО/мл), ГСЛ (3,80 мМО/мл) (ККУ, $p<0,01$). Рівень ЛГ у СК пацієнок ОГ також був нижчий, ніж у пацієнок КГ (ККУ, $p<0,05$). Найнижчий рівень ЛГ (удвічі менший за показники КГ) був у пацієнок з ГСЛ (3,35 мМО/мл). У 28% жінок ОГ спостерігалось підвищення рівня ПРЛ у СК (ККУ, $p<0,05$). У жінок з АФП рівень цього гормону (1010,00 мМО/л) перевищував показник у КГ (248,68 мМО/л) у 4 рази. Зіставлення рівня ТТГ у СК пацієнок досліджуваних груп доводить його зниження в ОГ (ККУ, $p<0,05$), причому в підгрупі із СЛ (0,89 мОД/л) цей показник був найнижчим по відношенню до рівня в КГ (2,92 мОД/л) у 3,2 раза. У 73% пацієнок ОГ мала місце гіперестрогенемія. У підгрупі із ЗП медіанне значення Е2 (385,40 пг/мл) перевищувало відповідний показник у КГ (99,10 пг/мл) в 3,8 раза, (ККУ, $p<0,05$). Рівень ПРГ у СК пацієнок ОГ був знижений по відношенню до КГ. Найнижчий його рівень зареєстровано в пацієнок з ГСЛ - 8,40 нмоль/л, що в 4,7 раза нижче, ніж у КГ - 39,75 нмоль/л, та в пацієнок із ЗП - 10,10 нмоль/л, що нижче в 3,9 раза (ККУ, $p<0,05$). Вміст Т у СК пацієнок ОГ практично відповідав медіанному значенню КГ - 1,63 нмоль/л, (ККУ, $p<0,05$). У пацієнок ОГ спостерігалось підвищення рівня лептину у СК. Найвищий рівень лептину відзначається в жінок з АФП - 16,03 нг/мл (у 2,3 раза вищий за цей показник у КГ), (ККУ, $p<0,05$). У 87% жінок ОГ спостерігався дефіцит вітаміну Д у СК, тобто його рівень був нижчим за 20 нг/мл, у 13% мала місце недостатність цього вітаміну (20-30 нг/мл) (ККУ, $p<0,05$). Виявлено статистично значущу ($p<0,05$) кореляційну залежність між рівнем лептину та Е2 у СК пацієнок обстежених груп ($r=0,42$) та кореляційну залежність між рівнем лептину та ІМТ ($r=0,86$). Крім того, виявлено статистично значущу ($p<0,05$) кореляційну залежність між рівнем Е2 та вітаміну Д у СК пацієнок обстежених груп ($r= -0,61$).

При вивченні особливостей ангіогенезу та факторів уродженого й адаптивного імунітету в жінок з АМК та супутньою ЕП виявили порушення

синтезу ангіогенних чинників - підвищення концентрації VEGF у 46% пацієток ОГ, у 22% - її зниження відносно фізіологічної норми. Підвищення рівня VEGF у жінок ОГ є маркером надмірної васкуляризації ендометрія, а зниження VEGF свідчить про посилення фібротичних процесів. Вміст ендотеліну-1 у 36% жінок ОГ був знижений удвічі, що може бути однією з причин АМК. В ОГ виявили зниження абсолютного рівня тромбоцитів $(196,4 \pm 6,8) \cdot 10^9/\text{л}$ на 24,6% відносно контролю $(267,8 \pm 37,5) 10^9/\text{л}$. При цьому у 28% жінок ОГ виявили автоімунні антитіла до власних тромбоцитів. Ефективність фагоцитарних реакцій у 41% обстежених пацієток цієї групи була недостатньою через зниження ФІ та ІЗФ. У гуморальній ланці імунітету в 38% жінок ОГ виявили підвищений рівень низькомолекулярних ЦІК, що є наслідком змін з боку імунної системи; у 41% - зниження рівня ЦІК, спричинене їх накопиченням у тканинах. Високий ступінь ЛЦТ у 88% жінок ОГ є додатковим фактором альтерації тканин. В ОГ середній рівень CD4⁺-Т-хелперів був нижчим на 23%, а CD8⁺-Т-лімфоцитів - на 50% порівняно з жінками КГ, що вказує на автоімунні порушення в жінок ОГ.

Проведене дослідження показало, що розроблений лікувальний комплекс мав позитивний вплив на гормональний і мікронутрієнтний фон, а також на стан імунної системи в жінок з АМК та ЕП. У пацієток ОГ рівень ФСГ у СК після лікування підвищувався в 1,3-1,9 раза і навіть перевищив показник КГ в середньому на 6%. Рівень ЛГ підвищився вдвічі, але не перевищував контрольних показників (ККУ, $p < 0,01$). Медіанне значення рівня ЛГ у жінок підгрупи I-B - 5,60 мМО/мл було дещо нижчим, ніж у підгрупі I-A - 5,80 мМО/мл, але перебувало в межах нижнього та верхнього квартиля КГ - $5,20 \div 6,70$, мМО/мл. Рівень ПРЛ знизився майже на 30% (ККУ, $p < 0,05$), але його медіанний рівень у групі I-A - 592,00 мМО/л та I-B - 603,00 мМО/л залишався вищим за показник КГ - 247,00 мМО/л. Після лікування відзначається нормалізація ТТГ у СК у пацієток ОГ: I-A - 2,90 мОД/л, I-B - 2,70 мОД/л. Рівень Е2 в СК знизився на 63% (ККУ, $p < 0,05$). У пацієток підгрупи I-A рівень цього гормону - 105,90 пг/мл, у підгрупі I-B - 119,85 пг/мл. У підгрупі

I-A, медіанне значення Т було 1,85 нмоль/л, а в групі I-B - 2,09 нмоль/л, (ККУ, $p < 0,05$). У пацієток підгрупи I-A спостерігалось підвищення рівня ПРГ у СК до 27,60 нмоль/л, а в підгрупі I-B - до 24,50 нмоль/л. Однак ці показники були нижчими за рівень нижнього квантиля КГ (29,50 нмоль/л) на 7-17% відповідно (ККУ, $p < 0,05$). Рівень лептину в підгрупах I-A (7,01 нг/мл) та I-B (9,13 нг/мл) знизився по відношенню до вихідного рівня (ККУ, $p < 0,05$), але перевищував медіанне значення КГ у підгрупі I-B на 34%, перебуваючи в межах нижнього та верхнього квантиля - 5,07÷10,06 нмоль/л. Рівень вітаміну Д був повністю нормалізований. У підгрупі I-A спостерігалось значне пригнічення всіх стадій фагоцитарних реакцій, а ефективність ендцитозу залишалась зниженою за рахунок недостатності лізосомальних ферментів нейтрофілів. Виявлено також незначне зростання рівня ЦК у середньому на 9% та зниження ступеня лімфоцитоксичності на 15% порівняно з цими показниками до початку лікування. У підгрупі I-B відзначалося посилення травної функції фагоцитуючих клітин на 30,4%, зростання рівня ЦК на 45,0%, а ступеня ЛЦТ - на 25,0%, що було ознакою посилення гуморальної імунної відповіді.

У дисертаційній роботі побудовано математичну модель прогнозування виникнення АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП, що становить додавання констант з добутками вхідних величин відібраних чинників і класифікаційних коефіцієнтів моделі й визначення за більшим з двох отриманих значень рівняння найімовірнішого прогнозу виникнення АМК у цієї категорії пацієток.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, репродуктивний вік, екстрагенітальна патологія, діагностика й лікування, гормональний фон, імунологічні чинники, ангиогенез, інструментальне дослідження.

SUMMARY

Blahoveshchenskyi R.E. Optimization of diagnosis and treatment of women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and extragenital disorders. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – «Medicine», specialization «Obstetrics and gynecology». - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023. The defense of the thesis will take place in the specialized scientific council of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The dissertation deals with the problem of determining new pathogenetically justified approaches to the diagnosis, prevention and treatment of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders.

The purpose of the study was to optimize specialized gynecological care for women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and extragenital disorders.

To achieve the purpose, the study involved assessment of findings following clinical, laboratory and functional examination of 100 women aged 18-45 with abnormal uterine bleeding (AUB) and accompanying extragenital disorders (ED) (main group, MG) and 50 healthy women who underwent a medical examination (control group, CG). MG patients, depending on the detected histological alterations in the endometrium, were retrospectively further divided into subgroups: AFP - 7 (7%), SL - 9 (9%), PSL - 15 (15%), AP - 18 (18%), HSL - 23 (23%), EH - 28 (28%). According to the clinical protocol for obstetric and gynecological care (Order of the Ministry of Health No. 353 dated 13.04.2016), MG patients underwent hysteroscopy (hysterorezectoscopy) for the removal of the changed endometrium and further gistomorphological examination for therapeutic and diagnostic purposes. In addition, they were recommended regulate the mode of nutrition and rest with the avoidance of stressful situations. When necessity was antihemorrhagic medicines, when anemia was detected, iron preparations and VMC were prescribed. In order to correct the

micronutrient status, taking into account the level of 25-hydroxyvitamin D in BS, vitamin D3 (cholecalciferol) was prescribed. Depending on the next stage of treatment, MG patients were divided into two subgroups: I-A (27 women) and I-B (73 women). Subgroup I-A received hormonal therapy for gemostasis and prevention AUB, which was prescribed differently, depending on the pathogenetic variant of AUB for 6 months. Subgroup I-B included patients who were contraindicated to take hormonal drugs. Therefore, they were recommended to take agents containing highly purified indole-3-carbinol, dose 90-200 mg twice in day for 6-3 months.

During TVUS, the analysis of the obtained data showed that in MG the average length of the uterus was the smallest in patients with endometrial polyps - 62.4 ± 5.7 mm (KWT, MWT, $p < 0.05$). The increase in the thickness and width of the uterus was also less pronounced in this category of subjects - 43.1 ± 7.8 mm and 60.4 ± 6.6 mm, respectively (KWT, MWT, $p < 0.05$), while the largest sizes of the uterus (a 1.2-fold increase) was registered in women with submucosal leiomyoma of the uterus and EH: length - 77.4 ± 6.9 mm, thickness - 50.2 ± 5.1 mm, width - 68.4 ± 5.0 mm. Thickness of the endometrium in the MG was 12 ± 4 mm. In patients with EH, increased echogenicity of the endometrium, a heterogeneous structure with areas of anechoic inclusions of various sizes was observed. During ultrasound, the following changes were detected: AP in 18% of the patients, AFP in 7%, SL in 47, a combination of endometrial polyp and SL in 15%. Histological examination confirmed all diagnoses. When studying PI in UA, an excess of the index in MG compared to CG by 1.3 times was determined. In MG, PI was investigated depending on the determined echographic changes in the uterine cavity. The highest median value (2.17) was registered in patients with PSL, and the range of variation ($1.89 \div 2.76$) in the group with AFP. When determining PI in SA, its highest level was in women with PSL - 1.07, which was 1.6 times more than this index in CG. During the study of PI in SA, an increase in its level in MG compared to CG was determined by 1.89 times. The highest data were obtained in the group with AFP: interquartile range of $1.00 \div 1.20$, median value 1.12.

The study investigated the peculiarities of hormonal background in MG and CG patients. The median FSH level in BS of MG patients was lower than that of CG

patients. A decrease of this hormone by 1.8-2.4 times is noted in subgroups of AP (3.20 mIU/ml), PSL (3.00 mIU/ml), EH (3.10 mIU/ml), HSL (3.80 mIU/ml) (KWT, $p < 0.01$). The content of LH in the SC of MG patients was also lower than that of CG patients (KWT, $p < 0.05$). The lowest LH level (twice as low as CG values) was found in patients with HSL (3.35 mIU/ml). In 28% of MG women, an increase in the level of PRL in BS was observed (KWT, $p < 0.05$). In women with AFP, the level of this hormone (1010.00 mIU/l) exceeded the indicator in CG (248.68 mIU/l) by 4 times. A comparison of the level of TSH in the BS of female patients of the studied group proves its decrease in the MG (KWT, $p < 0.05$), and in the subgroup with SL (0.89 mOD/l) this indicator was the lowest in relation to the level in the CG (2.92 mOD/l) by 3.2 times. 73% of OG patients had hyperestrogenemia. In the subgroup with AP, the median value of E2 (385.40 pg/ml) exceeded the corresponding indicator in CG (99.10 pg/ml) by 3.8 times, (KWT, $p < 0.05$). The level of PRG in BS of MG patients was reduced in relation to CG. Its lowest level was registered in patients with HSL - 8.40 nmol/l, which is 4.7 times lower than in CG - 39.75 nmol/l, and in patients with AP - 10.10 nmol/l, which is 3.9 times lower (KWT, $p < 0.05$). T content in BS of MG patients practically corresponded to the median value of CG - 1.63 nmol/l, (KWT, $p < 0.05$). An increase in the level of leptin in BS was observed in MG patients. The highest level of leptin is noted in women with AFP - 16.03 ng/ml (2.3 times higher than this indicator in CG), (KWT, $p < 0.05$). In 87% of MG women, vitamin D deficiency was observed in BS, that is, its level was lower than 20 ng/ml, in 13% there was a deficiency of this vitamin (20-30 ng/ml) (KWT, $p < 0.05$). A statistically significant ($p < 0.05$) correlation between the level of leptin and E2 in the BS of patients of the examined groups ($r = 0.42$) and a correlation between the level of leptin and BMI ($r = 0.86$) was revealed. In addition, a statistically significant ($p < 0.05$) negative correlation was found between the level of E2 and vitamin D in BS of patients of the examined groups ($r = -0.61$).

When studying the features of angiogenesis and factors of innate and adaptive immunity in women with AUB and ED, a violation of the synthesis of angiogenic factors was found, namely an increase in the concentration of VEGF in 46% of MG patients, and in 22% its decrease relative to the physiological norm. An increase in the

content of VEGF in MG women is a marker of excessive vascularization of the endometrium, and a decrease in VEGF indicates an increase in fibrotic processes. The content of endothelin-1 in 36% of MG women was reduced by half, which may be one of the causes of AUB. A decrease in the absolute content of platelets (196.4 ± 6.8) $10^9/l$ by 24.6% compared to the control (267.8 ± 37.5) $\cdot 10^9/l$ was found in MG. At the same time, 28% of MG women had autoimmune antibodies against their own platelets. The efficiency of phagocytosis in 41% of examined patients of this group was insufficient due to a decrease in PI and IPF. In the humoral chain of immunity, 38% of MG women showed an increased level of low-molecular-weight CICs, which is a consequence of changes on the part of the immune system; 41% of women were found to have a decrease in the content of CICs caused by their accumulation in tissues. A high degree of LCT in 88% of MG women is an additional factor of tissue alteration. In MG, the average content of CD4+ T-helper cells was lower by 23% and CD8+ T-lymphocytes by 50% compared to CG women, indicating autoimmune disorders in MG women.

The conducted study showed that the developed treatment complex had a positive effect on the hormonal and micronutrient background, as well as on the state of the immune system in women with AUB and ED. In MG patients, the level of FSH in BS increased by 1.3-1.9 times after treatment and even exceeded the level of CG by an average of 6%. The content of LH doubled, but did not exceed the control indicators (KWT, $p < 0.01$). The median value of the LH level in women of subgroup I-B - 5.60 mIU/ml was slightly lower than in subgroup I-A - 5.80 mIU/ml, but was within the lower and upper quartiles of CG - $5.20 \div 6.70$ mIU/ml. The content of PRL decreased by almost 30% (KWT, $p < 0.05$), but its median level in group I-A - 592.00 mIU/l and I-B - 603.00 mIU/l remained higher than the indicator of CG - 247.00 mIU/l. After treatment, the normalization of TSH in BS in MG patients was noted: I-A - 2.90 mOD/l, I-B - 2.70 mOD/l. The level of E2 in BS decreased by 63% (KWT, $p < 0.05$). In patients of subgroup I-A, the level of this hormone was 105.90 pg/ml, in subgroup I-B it is 119.85 pg/ml. In subgroup I-A, the median value of T was 1.85 nmol/l, and in group I-B - 2.09 nmol/l, (KWT, $p < 0.05$). In patients of subgroup I-A, an increase in the level of PRG in BS was observed up to 27.60 nmol/l, and in subgroup I-B up to 24.50 nmol/l.

However, these indicators were lower than the level of the lower quartile of CG (29.50 nmol/l) by 7-17%, respectively (KWT, $p < 0.05$). The level of leptin in subgroups I-A (7.01 ng/ml) and I-B (9.13 ng/ml) decreased in relation to the initial level (KWT, $p < 0.05$), but exceeded the median value of CG in the subgroup I-B by 34%, being within the lower and upper quartile of $5.07 \div 10.06$, nmol/l. The level of vitamin D was completely normalized. In the IA subgroup, a significant inhibition of all stages of phagocytic reactions was observed, and the efficiency of endocytosis remained reduced due to the insufficiency of lysosomal enzymes of neutrophils. A slight increase in CIC content by an average of 9% and a decrease in the degree of lymphocytotoxicity by 15% compared to these indicators before the start of treatment were also revealed. In subgroup I-B, there was an increase in the digestive function of phagocytic cells by 30.4%, an increase in the content of CIC by 45%, and the degree of LCT by 25%, which was a sign of an increase in the humoral immune response.

In the dissertation, a mathematical model for predicting the risk of AUB in women of reproductive age with ED was built, which involves adding constants with the products of the input values of selected factors and classification coefficients of the model and determining the most likely prognosis of AUB development in this category of patients based on the larger of the two values obtained.

Key words: abnormal uterine bleeding, extragenital disorders, reproductive age, diagnosis and treatment, hormonal background, immunological factors, angiogenesis, instrumental study.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати:

1. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blagoveshchensky EV, **Blagoveshchensky RE**. Clinical and diagnostic aspects of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women with extragenital pathology. *Reproductive endocrinology*. 2021;3(59):101-104. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.101-104. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

2. Tuchkina I, **Blagoveshchensky R**. The role of immunological factors in the development of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. ScienceRise: Medical Science. 2022;4(49):4-10. doi: 10.15587/2519-4798.2022.262184 *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, проведено узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

3. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blahoveshchenskyi YV, Tuchkina MY, **Blahoveshchenskyi 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>. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, проведено узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Tuchkina I, **Blagoveshchensky R**. Prognosis of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. ScienceRise: Medical Science. 2023;1(52):21-24. doi: 10.15587/2519-4798.2023.275503 *(Здобувачем проведено статистична обробка, аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Благовещенський РЄ**. Сучасні методи лікування гіперпластичних процесів ендометрію в жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2019, с. 234-235.

6. **Благовещенський РЄ**. Діагностика аномальних маткових кровотеч в репродуктивному віці. Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2020 листоп. 20; Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти; 2020. с. 18-19.

7. **Благовещенський РЄ**. Оптимізація сучасної діагностики аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 198-200.

8. Тучкіна МЮ, **Благовещенський РЄ**. Особливості нейро-ендокринного статусу у жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 берез. 4-5; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 187-189.

9. **Благовещенский РЕ**, Плехова ОА. Современные методы диагностики и лечения нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного возраста. Innovative technologies in science and education: Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference; 2021 March 4-6; Jerusalem, Israel. Jerusalem: International Science Group; 2021. p. 133-134. doi: 10.46299/ISG.2021.I.IX.

10. **Blagoveshchensky R**. Characteristics of menstrual function development in adolescents with abnormal uterine bleeding secondary to extragenital disorders. ISIC-2022: International Scientific Interdisciplinary Conference; 2022 Nov. 23-24; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2022. p. 157-158.

11. **Благовещенський РЄ**. Особливості обміну VEGF у жінок з аномальними матковими кровотечами та супутньою екстрагенітальною патологією. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2023 лют. 13-15; Харків. Харків: ХНМУ; 2023. с. 15-16.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

12. Весіч ТЛ, Тучкіна ІО, Гузь ІА, **Благовещенський РЄ**. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію. Міжнародний медичний журнал. 2019;1(97):52-57. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

13. **Blagoveshchensky RE**. Features of clinical presentation of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age. Вісник проблем біології і медицини. 2022;3(166):12-17. doi: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-12-17. *(Здобувачем вивчено дані сучасної світової літератури, проаналізовано й узагальнено отримані дані, підготовлено статтю до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	7
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	11
ЗМІСТ	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	27
1.1 Загальна характеристика та класифікація аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку	27
1.2 Діагностика аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку..	35
1.3 Сучасні консервативні та хірургічні методи лікування аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1 Клінічна характеристика обстежених	52
2.2 Методи дослідження та лікування.....	64
РОЗДІЛ 3 СТАН ПОРОЖНИНИ МАТКИ В ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	76
3.1 Неінвазивні й інвазивні лікувально-діагностичні методи оцінювання стану порожнини матки в жінок з АМК та ЕП	78
3.2 Доплерометричне оцінювання маткового кровообігу в жінок з АМК та ЕП	88
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ В ЖІНОК З АМК НА ТЛІ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА КОРИГУВАННЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ	94

4.1 Характеристика основних показників гормонального стану в жінок з АМК та ЕП	94
4.2 Коригування виявлених гормональних порушень у жінок з АМК та ЕП...	103
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ АНГІОГЕНЕЗУ ТА ФАКТОРІВ УРОДЖЕНОГО Й АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК З МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА КОРИГУВАННЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ.....	
5.1 Вивчення особливостей ангіогенезу та факторів уродженого й адаптивного імунітету в жінок з матковими кровотечами	111
5.2 Коригування виявлених імунологічних змін у жінок з АМК та ЕП.....	121
РОЗДІЛ 6 ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	133
ВИСНОВКИ.....	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	156
ДОДАТКИ.....	184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ААТ - автоімунні антитіла

АМГ - антимюллеровий гормон

АМК - аномальна маткова кровотеча

АМКПП - аномальна маткова кровотеча пубертатного періоду

АФП - аденофіброматозний поліп

БА - базальні артерії

ВМК - вітамінно-мінеральні комплекси

ВМС - внутрішньоматкова спіраль

ВТЕ - венозна тромбоемболія

ГЕ - гіперплазія ендометрія

ГЗСГ - глобулін, що зв'язує статеві гормони

ГСЛ - гіперплазія ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою

Е2 - естрадіол

ЕЕ - етинілестрадіол

ЕП - екстрагенітальна патологія

ЗП - залозистий поліп

ІЗФ - індекс завершеності фагоцитозу

ІМТ - індекс маси тіла

ІХС - ішемічна хвороба серця

КГ - контрольна група

ККУ - коефіцієнт Краскела Уоліса

КМУ - критерій Манна – Уїтні

КОК - комбіновані оральні контрацептиви

КСК - крива швидкості кровообігу

КТ - комп'ютерна томографія

ЛГ - лютеїнізуючий гормон

ЛНГ-ВМС - внутрішньоматкова система з левоноргестрелом

ЛЦТ - лімфоцитотоксичність

МА - маткові артерії
МКАТ - моноклональні антитіла
мМО/мл - міжнародна міліюдиниця на мілілітр
мМО/л - міжнародна міліюдиниця на літр
мОД/л – міжнародна одиниця на літр
МРТ - магнітно-резонансна томографія
МЦ - менструальний цикл
НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати
ОГ - основна група
ПЕ - поліп ендометрія
ПЕГ - поліетиленгліколь
ПІ - пульсаційний індекс
ПОМЦ - порушення оваріально-менструального циклу
ПРГ - прогестерон
ПРЛ - пролактин
ПСЛ - поліп ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою
ПСШ - пікова систолічна швидкість кровотоку
РВ - реакція Вассермана
РЕ - рак ендометрія;
РМК - рясні маткові кровотечі
СА - спіральні артерії
СЛ - субмукозна лейоміома
СК - сироватка крові
СПКЯ - синдромом полікістозу яєчників
СФВ - субмукозний фіброматозний вузол
Т - тестостерон
ТВУЗД - трансвагінальне ультразвукове дослідження
ТТГ - тиреотропний гормон
УЗД - ультразвукове дослідження
ФІ - фагоцитарний індекс

ФСГ - фолікулостимулюючий гормон

ФЧ - фагоцитарне число

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси

ЦІК-к - константа ЦІК

ЩЗ – щитоподібна залоза

IgA - імуноглобуліни класу А

IgG - імуноглобуліни класу G

IgM - імуноглобуліни класу M

VEGF - фактор росту ендотелія судин

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема збереження репродуктивного здоров'я жінок репродуктивного віку є актуальною як у всьому світі, так і в Україні, що пов'язано зі значним зростанням рівня гінекологічної захворюваності в цій популяції жінок [33, 36].

АМК є виснажливим симптомом, який уражає до однієї третини жінок репродуктивного віку [181]. За даними закордонних дослідників [221], цей стан є найпоширенішою патологією в жінок репродуктивного віку, четвертою за поширеністю причиною звернення до гінекологічних служб. Приблизно 20% з 1,2 млн звернень до спеціалізованих гінекологічних служб припадає саме на цю патологію [66, 202].

АМК найчастіше не загрожує життю, але суттєво знижує його якість [180]. Повідомляється, що в усьому світі поширеність АМК відзначається в досить широких межах - від 3 до 52%. Таку розбіжність можна пояснити дещо різним трактуванням зазначеної патології та системою оцінювання: суб'єктивною чи об'єктивною [119, 181, 202]. Суб'єктивне оцінювання, найімовірніше, демонструє вищу поширеність АМК проти об'єктивного, оскільки базується на особистому сприйнятті жінкою кровотечі. Дослідження виявляють, що жінки з АМК мають нижче за 25-й перцентиль оцінювання якості життя, пов'язане зі здоров'ям, порівнюючи із загальним жіночим населенням того самого віку [160]. Скарги на порушення менструального циклу впливають на всі аспекти життя жінки, навіть підвищуючи ризик передчасної смерті [235]. Жінки з АМК частіше звертаються за медичною допомогою через соціальні та фізичні чинники [186], водночас 50% пацієнток мають проблеми із психічним здоров'ям через тривоги та депресії [154, 208].

Структурні причини маткових кровотеч поширюються із зростанням репродуктивного віку та можуть впливати на репродуктивне здоров'я. Жінки в країнах з високим рівнем доходу в середньому вирішують відкласти пологи

[192]. Отже, структурні зміни міометрія, такі як міома матки, можуть мати негативний вплив на репродуктивні результати, знизити ймовірність природного зачаття та зменшити успіх допоміжних репродуктивних методів, навіть сприяти ускладненням вагітності [78, 117, 222].

Причиною АМК також є екстрагенітальна патологія (ЕП). Це пояснюється особливостями ендометрія, що суттєво залежить від змін загального гормонального статусу жінки, на який великою мірою впливає функціональний стан деяких органів і систем [35, 132]. АМК може бути спричинена дисфункцією щитоподібної залози, неконтрольованим цукровим діабетом, ожирінням, порушеннями згортання крові (найчастіше хворобою фон Віллебранда), інфекційними захворюваннями, прийманням певних лікарських засобів (кортикостероїди, антипсихотичні або протиепілептичні засоби), зміною клімату та харчування, психологічним стресом тощо [98, 100, 116, 245].

Соціально-економічний тягар АМК є високим. Так, загальні прямі та непрямі витрати у високорозвинених країнах перевищують 37 млрд доларів США відповідно [119]. Важливими для жінки є також соціально-економічні наслідки: тимчасова непрацездатність, додаткові витрати на засоби особистої гігієни та лікарські засоби [207]. Витрати системи охорони здоров'я на лікування АМК, імовірно, зростуть через збільшення кількості жінок, які звертаються за медичною допомогою з приводу зазначеної патології [133].

Під час пандемії COVID-19, коли доступ до медичної допомоги, обстеження та лікування були дещо обмеженими, адаптація до надання допомоги через АМК і відтермінування хірургічного лікування були важливими для безпечного й ефективного догляду таких жінок [68]. Світовий досвід продемонстрував неможливість ігнорування цієї сфери здоров'я жінок і нехтування нею [140].

Упродовж тривалого часу не відзначалося появи нових методів лікування АМК у рутинній клінічній практиці [66]. Немає також стандартних біомаркерів для діагностики та лікування АМК [88]. Особи, у яких трапляється ця патологія, часто становлять групу, що призводить до значних проблем з вибором індивідуального лікування. Тому наукові дослідження для заповнення

цих прогалин дадуть змогу визначити певну групу пацієток відповідно до принципів персоналізованої медицини та сприятимуть більш ефективному лікуванню. Розв'язання зазначених проблем допоможе покращити якість життя жінок й уникнути інвазивного хірургічного лікування.

Крім того, доведено, що найчастішою причиною материнської смертності в Україні останніми роками залишається ЕП у вагітних жінок. Отже, забезпечення розробки нових підходів до ведення жінок репродуктивного віку з АМК і ЕП буде сприяти збереженню репродуктивної функції в цього контингенту і зменшенню негативних демографічних тенденцій у країні.

У зв'язку з вищевикладеним, проблема АМК сьогодні потребує нових підходів щодо вдосконалення діагностики і лікування, зокрема міні інвазивного.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Вибраний напрямок дослідження пов'язаний з науковою діяльністю та входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету, як фрагмент науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології «Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму в різні вікові періоди», номер Державної реєстрації 0119U002904 (2019-2021 рр.) та «Оптимізація клініко-діагностичних та лікувальних підходів щодо ведення гінекологічних хворих з урахуванням віку та наявності екстрагенітальної патології» номер Державної реєстрації 0122U000257 (2022-2024 рр.).

Мета дослідження: оптимізація спеціалізованої гінекологічної допомоги жінкам репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами та екстрагенітальною патологією.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту та структуру екстрагенітальної патології у жінок репродуктивного віку з АМК.
2. Дослідити деякі патогенетичні механізми виникнення АМК шляхом визначення особливостей структурних змін ендо- та міометрія.

3. Установити особливості гормонального та мікронутрієнтного станів у жінок репродуктивного віку з АМК та екстрагенітальною патологією.

4. Оцінити участь факторів ангиогенезу та імунологічних чинників у розвитку АМК у жінок репродуктивного віку з екстрагенітальною патологією.

5. На підставі багатофакторного аналізу створити математичну модель прогнозування виникнення АМК у жінок з екстрагенітальною патологією.

6. Розробити та впровадити в клінічну практику етіопатогенетично обґрунтовані лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на відновлення стану здоров'я жінок з АМК та екстрагенітальною патологією.

Об'єкт дослідження: аномальні маткові кровотечі в жінок репродуктивного віку з екстрагенітальною патологією.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, лабораторно-інструментальні показники, гормональний, імунологічний, мікронутрієнтний стан жінок з АМК, принципи і тактика органозберігаючих оперативних втручань.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, лабораторні, інструментальні, променеві (ехосонографія, доплерографія), імуноферментні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна

На підставі багатокомпонентного дослідження представлено обґрунтування й теоретичне узагальнення рішення наукової задачі оптимізації спеціалізованої гінекологічної допомоги жінкам репродуктивного віку з АМК та ЕП.

Доведено, що АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП виникають на несприятливому преморбідному фоні (72%), при порушенні становлення менструальної функції (65%), наявності гінекологічних захворювань (58%) та акушерських ускладнень (42%) в анамнезі, супроводжуються вторинною постгеморагічною анемією (62%) та рецидивуючим перебігом (56%). У структурі ЕП частіше виявляється патологія ендокринної системи (ожиріння - 74%, патологія ЩЗ – 17%), органів травлення, системи кровообігу, поєднання двох і більш соматичних захворювань (у 41% хворих).

Встановлено, що за класифікацією PALM-COEN у жінок з ЕП частіше за все АМК проявляються на фоні структурних змін ендометрія та міометрія. Виявляються: гіперплазія ендометрія (28%), гіперплазія ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою (23%), залозистий поліп (18%), поліп ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою (15%), субмукозна лейоміома (9%), аденофіброматозний поліп (7%).

Поглиблено наукові дані про ехографічні характеристики внутрішніх статевих органів, особливості маткової гемодинаміки залежно від морфологічних змін у ендометрії та міометрії в жінок з АМК та супутньою ЕП. Доведено, що об'єктивними маркерами порушення маткової гемодинаміки є підвищення ПІ у маткових та базальних артеріях з найвищим значенням у жінок з поліпом ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою; у спіральних артеріях - у хворих з аденофіброматозним поліпом.

Розширено наукові поняття про порушення функціонування гіпофізарно-яєчникової системи шляхом доповнення даних про гормональний дисбаланс у пацієток з АМК. У значної кількості обстежених жінок з матковими кровотечами та ЕП становлено зниження рівнів ФСГ, ЛГ, ТТГ та ПРГ на фоні гіперестрогенії, гіперлептинемії та гіперпролактинемії, що залежать від характеру морфологічних порушень.

У пацієток репродуктивного віку уточнено патогенетичне значення ролі ангіогенних чинників - фактору росту ендотелію судин VEGF та ендотеліну-1 у виникненні АМК при наявності ЕП. Характерним є дисфункція ендотелію, що супроводжується патологічними змінами синтезу фактору росту ендотелію судин (VEGF) у 68% жінок і зниженням синтезу ендотеліну в 36% пацієток, що може розглядатись як етіологічний чинник АМК.

Уперше в жінок з АМК на тлі ЕП проведено дослідження мікронутрієнтного статусу, який характеризувався дефіцитом вітаміну Д у 87% пацієток.

Науково обґрунтовано етіологічне значення автоімунних антитромбоцитарних антитіл у виникненні АМК та патогенетичне значення порушень бар'єрної функції фагоцитуючих клітин, гуморальної сенсibiliзації та

дисбалансу клітинної імунної відповіді при даній патології. Автомунні антитіла до власних тромбоцитів виявлені у 28% пацієток, що може бути одним із патогенетичних факторів виникнення маткових кровотеч.

Вперше розроблено математичну модель прогнозування виникнення АМК у жінок репродуктивного віку із супутньою ЕП (із чутливістю 80% та специфічністю 70%), яка заснована на алгоритмі комплексу діагностики із визначенням гормонального профілю, ехографічних та доплерометричних маркерів з урахуванням гістероскопічних і морфологічних змін.

Доведено, що розроблене комплексне лікування жінок з АМК та ЕП, засноване на застосуванні лікувально-діагностичної гістероскопії, коригуванні гормонального, імунного, мікронутрієнтного гомеостазу, соматичного здоров'я, сприяє оптимізації стану репродуктивної системи і зниженню ризику розвитку невідкладних станів, чинить гармонійний вплив на гормональну систему, гуморальну та клітинну ланки імунної відповіді у цього контингенту хворих.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення роботи полягає в ранній діагностиці, прогнозуванні та лікуванні АМК у жінок репродуктивного віку із супутньою ЕП. Виявлено основні фактори ризику розвитку АМК (екзогенні, ендогенні, соціальні), що дозволило на підставі використання сучасних методик створити математичну модель прогнозування виникнення маткових кровотеч.

За допомогою ехографічних, гістероскопічних та морфологічних досліджень виявлено основні патологічні структурні зміни ендо- та міометрія. Доведено важливе значення вимірювання показника ПІ в спіральних та базальних судинах ендометрія, як диференціально-діагностичного доплерографічного маркера при обстеженні хворих з матковими кровотечами.

Установлено основні патологічні зміни гормонального, мікронутрієнтного станів, ангіогенезу й імунної системи в жінок з АМК та ЕП, які доцільно враховувати при визначенні підходів до діагностики і лікування даної категорії пацієток.

На підставі клінічних, гормональних, ехографічних, гістероскопічних, морфологічних даних, отриманих у роботі, удосконалено підходи до комплексного лікування та вибору індивідуального призначення відповідної терапії. Обґрунтовано доцільність використання мініінвазивного оперативного втручання (гістероскопії), включення до консервативної терапії гормональних і негормональних препаратів, які сприяють нормалізації гормонального та імунного фону, ангіогенезу, що покращує якість надання медичної допомоги, стан репродуктивного здоров'я та якість життя жінок з АМК та ЕП.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я, а саме: КНП «Міський пологовий будинок №1» ХМР, КНП «Міський пологовий будинок №3» ХМР, КНП «Міський клінічний пологовий будинок №6» ХМР, КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр».

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником дисертантом визначено науковий напрямок дослідження.

Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук й аналіз наукової літератури за темою дисертації.

Самостійно обстежено 100 жінок з АМК та супутньою ЕП, а також 50 здорових жінок, які звернулися для проходження медичного огляду. Проведено проспективне дослідження 100 історій хвороб жінок з АМК та ЕП. Клінічні спостереження, інструментальні дослідження виконано дисертантом особисто або за його безпосередньою участю. Інтерпретацію клінічних даних, показників ультразвукового та доплерометричного досліджень здійснено самостійно. Особисто виконано, зібрано матеріал й інтерпретовано дані, отримані при гістероскопії. Розроблено схему прогнозування виникнення АМК у жінок з ЕП. Розроблено та запропоновано тактику лікування цієї категорії пацієнток. Проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичне оброблення отриманих результатів, сформульовано висновки дисертації та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було представлено на таких наукових заходах: Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 20-22 січня 2020; The 19th WORLD CONGRESS «Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism», 2-5 December 2020, Florence, Italy; Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», Запоріжжя, 20 листопада 2020; Науково-практична конференція з міжнародною участю XX Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Харків, 4-5 березня 2021; XI International scientific and practical conference «Innovative technologies in Science and Education», Jerusalem, Israel, March 04-06, 2021; Міжвузівська конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 18-20 січня, 2021; International Scientific Interdisciplinary Conference, KNMU, November 2022; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Охорона репродуктивного здоров'я: від науки до практики», Київ, 6 грудня 2023; Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 13-15 лютого 2023; Пленум Асоціації акушер-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи», Ужгород, 5-6 жовтня 2023.

Публікації за темою дисертації. Оpubліковано 13 наукових робіт, зокрема 6 статей у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, з них 2 - у виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus, та 7 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 187 сторінках. Текст, що включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації викладено на 137 сторінках. Список використаних джерел, що містить 249 джерел (44 надруковано кирилицею, 205 - латиницею), уміщено на 28 сторінках. Роботу ілюстровано 40 таблицями, 38 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1 Загальна характеристика та класифікація аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку

Кровотечі в акушерстві та гінекології - актуальна проблема, з якою стикаються фахівці в усьому світі [190]. Найпоширеніший тип кровотеч у гінекології - аномальні маткові кровотечі. Аномальні маткові кровотечі (АМК) - збірне поняття різних видів порушень менструального циклу, характерних для пубертатного, репродуктивного та перименопаузного періодів життя жінки. АМК, що виникають у репродуктивному періоді, не пов'язані з вагітністю, відзначаються збільшенням тривалості менструацій, об'ємом крововтрати або почастішанням епізодів кровотечі [120, 149]. У віці від 18 до 35 років 11-13% жінок страждають від патологічних маткових кровотеч, до 36-40 років цей показник зростає до 24%, досягаючи 50% у пременопаузі [29, 77, 168].

Дані щодо поширеності АМК досить різні та залежать від країни походження: у Китаї АМК є найпоширенішою патологією в жінок репродуктивного віку [221], у Великій Британії — це четверта за частотою причина звернень жінок за гінекологічною допомогою до фахівців [239]. У цілому майже 20-30% усіх візитів до гінеколога жінок репродуктивного віку спричинено АМК (найчастіше рясними менструальними кровотечами, на які припадає 14-25% випадків), а в період менопаузного переходу - уже до 70% усіх звернень. Міжнародні дослідження показують, що лише кожна п'ята хвора з АМК звертається за допомогою до лікаря. З огляду на це, оцінити загальні витрати, пов'язані з діагностикою та лікуванням АМК, складно. Вважають, що більшість жінок самостійно приймає нестероїдні протизапальні засоби та гемостатичні препарати, які відпускають без рецепта [69].

АМК асоціюються з почуттям втоми, болем, зниженням якості життя внаслідок не тільки неприємних симптомів, а й обмеження соціальної активності та/або збільшенням матеріальних витрат на придбання додаткових санітарних засобів, медикаментів, а також втрат заробітної плати через тимчасову непрацездатність. У жінок з рясними менструаціями зниження працездатності призводить до втрати приблизно 1692 дол. на рік [175-176, 239]. Прямі витрати страхових компаній, пов'язані з АМК, складають майже 1 млрд дол. на рік [160]. Деякі автори відзначають істотний негативний вплив АМК на якість життя жінки, стверджуючи, що хронічні порушення менструального циклу асоціюється зі злістю, страхом, невмотивованими тривогою й агресією [207]. У дослідженні Н. О. Чара et al. [83] у 40% жінок із симптомами менорагії відзначено обмеження повсякденної та соціальної діяльності, статеву стриманість, зниження інтересу до участі в розважальних заходах. Дані інших досліджень показують, що АМК корелюють з низьким соціально-економічним статусом, відсутністю зайнятості, болем у животі та психологічним стресом [184, 201]. Крім безпосереднього негативного впливу на якість життя, АМК нерідко є однією із причин залізодефіцитних анемії [170].

Отже, АМК несприятливо впливають на здоров'я та загальний добробут жінок, зокрема репродуктивного віку [1, 142].

Класифікація аномальних маткових кровотеч. Необхідність стандартизації термінології та параметрів менструального циклу, як для клінічної практики, так і для інтерпретації результатів наукових досліджень, стала основою для розробки сучасної класифікації АМК. Під егідою Міжнародної федерації з гінекології та акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO) було створено постійно діючу групу експертів щодо проблеми порушень менструального циклу. Вона запропонувала відмовитися від загальноприйнятих і застарілих термінів («менорагія», «гіперменорея», «гіпоменорея», «менометрорагія»), замінивши їх простими описовими термінами, зрозумілими для лікарів і пацієнок, як-то АМК, «рясна менструальна кровотеча» (РМК), «рясна та тривала менструальна кровотеча»,

«міжменструальні кровотечі» тощо [244]. Експерти рекомендували також не застосовувати термін «дисфункціональна маткова кровотеча», оскільки поняття АМК, яке потрапляє під це визначення, містить у своєму складі такі розлади, як порушення гемостазу, овуляції, функції ендометрія тощо.

У 2011 р. експертна група FIGO, до складу якої увійшли представники 17 країн світу, запропонувала досить просту класифікаційну систему PALM-SOEIN, за якою виділяють дві основні групи АМК, пов'язані та не пов'язані з органічною патологією матки (рис. 1.1).

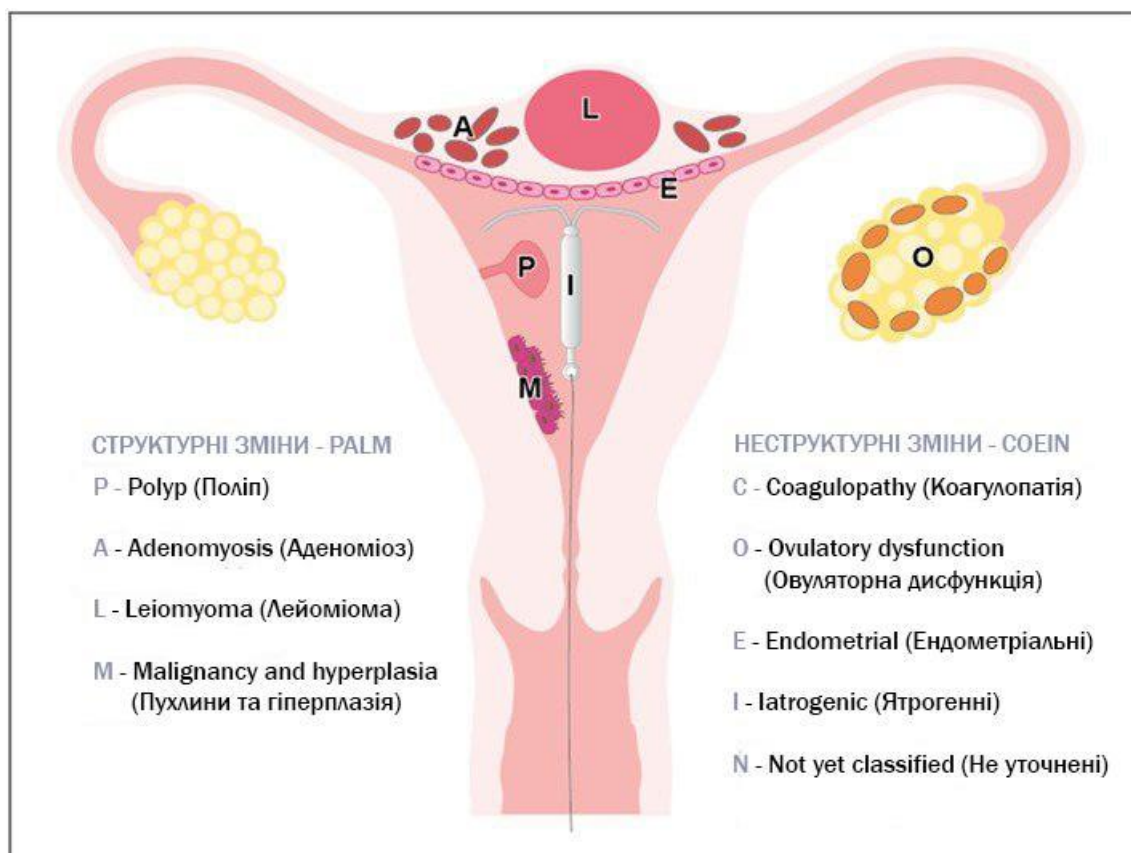


Рис. 1.1 - Класифікація причин АМК за FIGO

Відповідно до класифікації PALM-COEIN [178] виділяють дев'ять основних категорій АМК у репродуктивному віці: чотири з них (PALM) обумовлені органічними причинами (ендометріальний поліп, аденоміоз, лейоміома, малігнізація або гіперплазія), а п'ять (COEIN) - неорганічними порушеннями (коагулопатія, овуляторна дисфункція, функціональні зміни ендометрія, ятрогенні та ще не класифіковані АМК).

У 2018 р. Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) оновила класифікацію АМК у жінок репродуктивного віку [181], зробивши акцент на клінічні характеристики кровотечі: рясність, частота, регулярність і тривалість (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Характеристика АМК у жінок репродуктивного віку

Параметр	Норма	Патологія
Частота менструальної кровотечі	Від 24-38 днів	Відсутність кровотечі (аменорея) Рідкісні кровотечі (періодичність > 38 днів) Часті кровотечі (періодичність < 24 днів)
Тривалість менструальної кровотечі	До 8 днів	Понад 8 днів
Регулярність менструальної кровотечі	Нормальні або регулярні кровотечі (варіабельність частоти $\leq 7-9$ днів)	Нерегулярні ($\geq 8-10$ днів)
Рясність крововтрати (визначається пацієнткою)	Нормальна	Незначна крововтрата Рясна крововтрата
Міжменструальні кровотечі (епізоди кровотеч між циклічними менструаціями)	Відсутня	Епізодичні (непередбачувані): ● на початку циклу; ● у середині циклу; ● наприкінці циклу

Параметр	Норма	Патологія
«Проривні» кровотечі на тлі приймання оральних контрацептивів, застосування пластирів, ін'єкцій та вагінальних кілець, що містять естрогенний та прогестагенний компонент	Не застосовується (для жінок, які не отримують ці препарати)	«Проривні» маткові кровотечі

АМК класифікують також як гострі, що вимагають негайного втручання лікаря, та хронічні, що повторюються впродовж останніх 6 міс. і більше. Як зазначалося, такі параметри менструального циклу, як регулярність, частота й тривалість, легко встановлюються на основі даних менструального календаря, тоді як об'єм менструальної крововтрати є досить суб'єктивним показником. Установленим порогом для діагностики РМК вважається показник менструальної крововтрати 80 мл, однак порушення обміну заліза зазвичай відзначають уже на тлі щомісячної крововтрати понад 60 мл. Об'єктивно підтверджено підвищення менструальної крововтрати (> 80 мл на один цикл) у популяційних дослідженнях спостерігається приблизно в 9-14% жінок з менструаціями, водночас як суб'єктивне відчуття РМК, за різними даними, відзначається у 20-52% жінок [187]. У нормі приблизно 90% об'єму щомісячної крововтрати припадає на перші 3 дні менструації, у жінок з РМК ця закономірність переважно не простежується та характеристики кровотечі можуть значно варіювати [118]. Збільшення об'єму менструальної крововтрати > 80 мл клініцист може запідозрити при наявності трьох ознак: зниження рівня феритину в СК, поява згустків крові та необхідність у частій зміні санітарних засобів захисту впродовж дня. Відомо, що феритин має важливе значення у механізмах гомеостазу внутрішньоклітинного заліза та створення його депо, тому зниження його рівня розцінюється як індикатор дефіциту заліза в організмі. Нормальний діапазон рівня феритину в жінок становить 18-160 нг/мл, водночас бажаним є показник понад 50 нг/мл [76]. Зниження рівня феритину та наявність

залізодефіцитної анемії корелюють з об'єктивно підтвердженим АМК, проте відсутність цих ознак його не виключає. Тому, згідно з думкою експертів (рекомендації UK National Institute for Health and Care Excellence — NICE від 2007 р., переглянуто у 2016 і 2018 рр., залишилися незмінними з цього пункту), зважаючи на труднощі в оцінці щомісячної крововтрати, вибір тактики ведення визначає не результат вимірювання крововтрати, а самовідчуття пацієнтки (дистрес, порушення працездатності, сексуальної активності та якості життя в цілому) [39, 187] (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Характеристика параметрів нормального менструального циклу й АМК у жінок репродуктивного віку згідно з переглядом FIGO 2018 р.

Параметр	Що змінилося згідно з переглядом FIGO 2018 р.
Частота	Аменорея тепер є частиною цієї категорії
Регулярність	Уточнили визначення закономірності Нормальне відхилення (від короткого до найдовшого) 7-9 днів Невелика різниця залежить від віку
Тривалість	Наразі тільки дві категорії за тривалістю Нормальне: ≤ 8 днів Тривале: > 8 днів
Об'єм	Визначення симптому РМК

З часу первісної публікації класифікації АМК FIGO 2011 р. були досягнуті успіхи в діагностиці аденоміозу, хоча його зв'язок з репродуктивною функцією та маточною кровотечею все ще досліджується. Нині продемонстровано, що двовимірна трансвагінальна ультразвукова діагностика (УЗД) має чутливість і специфічність для діагностики аденоміозу поряд з магнітно-резонансною томографією (МРТ) [61, 81]. Є певний прогрес щодо спектра результатів двовимірного УЗД, пов'язаного з діагнозом [56]. Група морфологічної сонографічної оцінки матки (Morphological Uterus Sonographic

Assessment (MUSA) group) запропонувала вісім критеріїв виявлення аденоміозу на основі візуалізації (рис. 1.2).

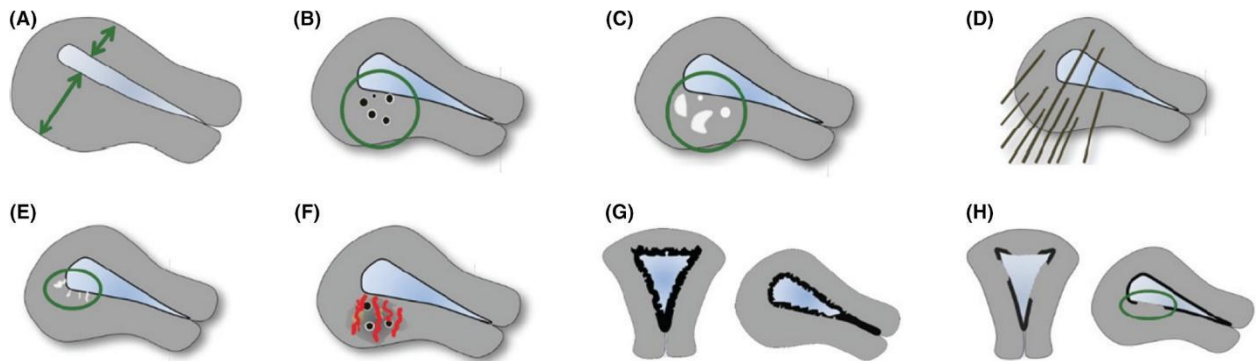


Рис. 1.2 - Діагностичні критерії аденоміозу за результатами двовимірного УЗД, запропоновані групою MUSA: асиметричне потовщення міометрія (А); міометріальні кісти (В); гіперехогенні острови (С); в'ялоподібне затінення (D); ехогенні субендометріальні лінії та бруньки (Е); поперековий малюнок судинної мережі, перпендикулярний ендометрія (F); нерегулярна з'єднувальна зона (G); перервана з'єднувальна зона (H) [231].

За переглядом FIGO [181] було уточнено основні категорії класифікації PALM-COEIN (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Основні зміни в класифікації PALM-COEIN перегляду FIGO 2018 р.

Категорія	Зміни
АМК-А	Покращені критерії ультразвукової діагностики
АМК-L	Визначення 3 типу вузла як субмукозної міоми матки. Уведено визначення та відмінності між вузлами: Типу 0 і 1; 6 і 7 Типу 2 і 3; 4 і 5
АМК-С	Більше не містить АМК, пов'язані з препаратами, які порушують згортання крові, тепер їх включили до АМК-I

Категорія	Зміни
АМК-I	Тепер містить АМК, пов'язані з будь-якою ятрогенією, зокрема використання антикоагулянтів і препаратів, що впливають на овуляцію
АМК-O	Уведено нові діагностичні порогові зміни характеристик нормальної кровотечі та циклу, наведені раніше. Більше не включає овуляторні розлади, пов'язані з медикаментами, які порушують овуляцію
АМК-N	Категорія «Ще не класифіковані» замінена на «Не належать до жодної з категорій»

На підставі рекомендацій FIGO та використанні двох переглядів PALM-SOEIN було розроблено підхід до постановки діагнозу АМК за прикладом класифікації TNM злоякісних пухлин [182]. На сьогодні FIGO рекомендує клініцистам і дослідникам розглянути можливість використання матриці для оцінки пацієток з АМК у репродуктивному віці (рис. 1.3).

	Y	N	?
P			
A			
L			
M			
C			
O			
E			
I			
N			

	Y	N	?
P		X	
A		X	
L _o	X		
M		X	
C			X
O		X	
E			X
I		X	
N		X	

	Y	N	?
P		X	
A		X	
L _o	X		
M		X	
C		X	
O		X	
E	X		
I		X	
N		X	

Рис. 1.3 - Система діагностичної матриці FIGO для АМК [182].

Після проведення дослідження може виявитися, що пацієнт має одну або кілька потенційних причин або чинників, які спричинюють симптоми АМК. Отже, система була спроектована так, щоб замінити багатосторінкові записи в історії хвороби. Хоча фахівці відзначають, що цей досить складний алгоритм матиме найбільшу цінність для дослідників на відміну від лікарів-клініцистів.

1.2 Діагностика аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку

Особливості гормонального фону в жінок з АМК

Обстеження жінок з АМК має складатися з ретельного збору анамнезу, фізикального огляду, проведення відповідної лабораторної та візуальної діагностики [124] (рис. 1.4).

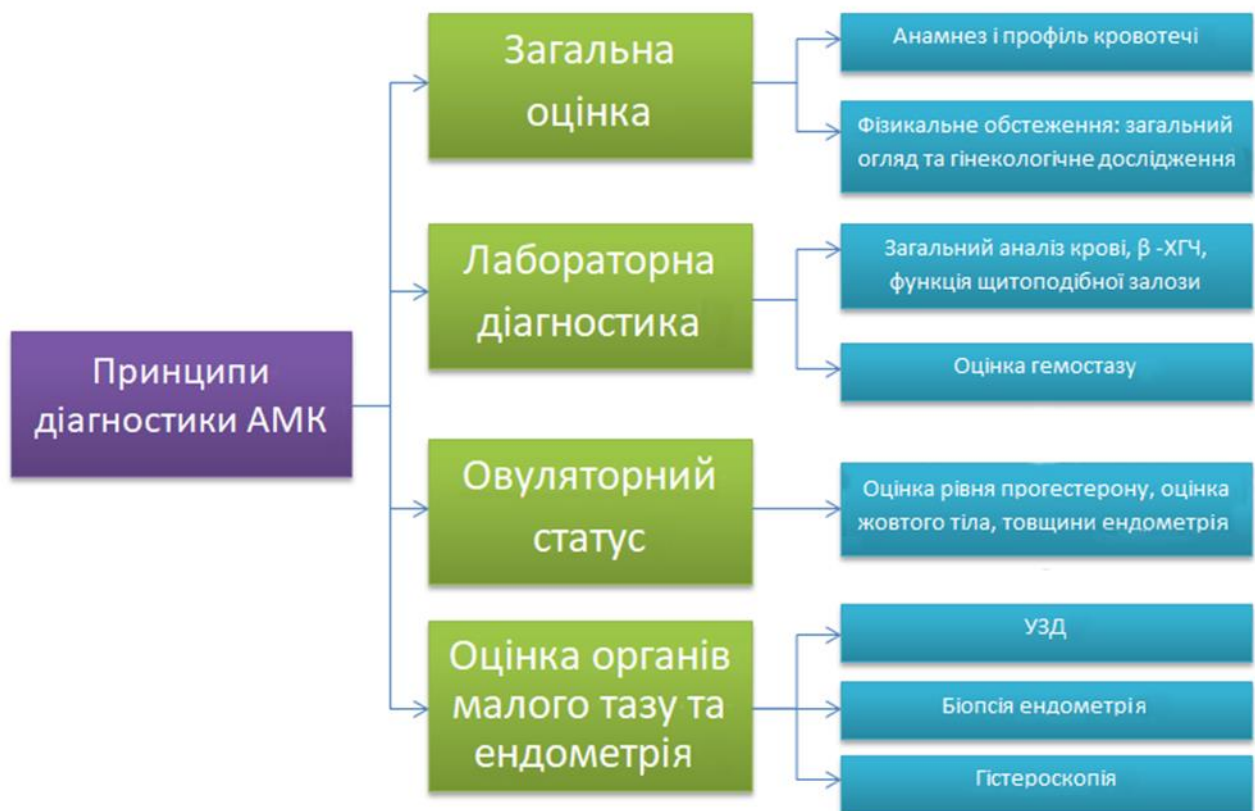


Рис. 1.4 - Принципи діагностики АМК

При діагностиці АМК важливим є розмежування кровотеч на овуляторні й ановуляторні. Овуляторні АМК трапляються щомісяця з нормальними інтервалами, відзначаються надмірною тривалістю й об'ємом крововтрати (табл. 1.1). Причинами такої кровотечі можуть бути органічні порушення ендометрія, що містять категорії PALM (рис. 1.1), що насамперед слід виключити, а також функціональні порушення ендометрія у вигляді дисбалансу простагландинів, матриксних металопротеїназ, збільшення локального фібринолізу. Оцінку стану системи згортання крові слід проводити жінкам, які мають АМК з менархе, при наявності несприятливого особистого або сімейного анамнезу [14]. Хвороба Віллебранда є найпоширенішою формою спадкової патології гемостазу та виявляється майже у 13% пацієток із РМК (частіше в підлітків). На відміну від ановуляторних, при овуляторних АМК, не пов'язаних з органічною патологією матки, ПРГ сприяє регулярному та повному відторгненню ендометрія, що мінімізує ризик розвитку гіперплазії або раку ендометрія. На жаль, приблизно у половини жінок причина виникнення овуляторних АМК так і залишається нез'ясованою (некласифіковані АМК відповідно до критеріїв FIGO) [3, 18].

Пацієнтки з ановуляторними АМК зазвичай не відчувають циклічного дискомфорту в молочних залозах, збільшення слизових виділень з піхви, передменструальних болів або здуття живота на відміну від жінок з овуляторними АМК. Результатом безперервного впливу естрогенів, що відзначає ановуляторну кровотечу, є нециклічна, непередбачувана, варіабельна за об'ємом кровотеча, спричинена нерівномірним відторгненням ендометрія. За деякими даними, у 14% жінок з рецидивуючими ановуляторними АМК розвивається гіперплазія або рак ендометрія. Тривалість менструального циклу понад 35 днів дає змогу діагностувати олігоменорею, у більшості випадків асоційовану з хронічною ановуляцією. У випадках тривалості менструального циклу до 35 днів слід діагностувати наявність ановуляції [223].

Клініцистам добре відомо, що причинами оліго-/ановуляції найчастіше є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [8, 224]. Його поширеність варіює від

6 до 20% залежно від діагностичних критеріїв. Овуляторна дисфункція трапляється у 75-85% пацієток із синдромом полікістозних яєчників.

У 10-15% випадків навіть нормальні за тривалістю менструальні цикли можуть бути ановуляторними [127].

При постановці діагнозу СПКЯ необхідно провести ретельну диференціальну діагностику, виключивши інші причини ановуляції та гіперандрогенії. Поширеними причинами ановуляції також може бути тиреоїдна дисфункція та гіперпролактинемія. Гіпоестрогенії АМК можуть розвинути внаслідок гіпоталамічної (стресової) аменореї. Нерідко причинами АМК може бути виснаження оваріального резерву або передчасна яєчникова недостатність [7].

Оцінка рівня ПРГ у СК у середині лютеїнової фази циклу (20-24-й день) є інформативним методом виявлення ановуляції незалежно від її причин [11, 39]. ПРГ виділяється в імпульсному режимі, що відбиває викид лютеїнізуючого гормону (1 імпульс у 60-90 хв). У зв'язку з коливаннями рівня ПРГ його визначення слід проводити у трьох послідовних циклах або двох вимірах з інтервалом в 1 год. Максимальна концентрація ПРГ відзначається в ранковій годині (менший вплив циркадного ритму), які є найкращим часом для аналізу. Про наявність хронічної ановуляції свідчить її відсутність у двох із трьох послідовних циклів.

Установлення причини АМК у молодих жінок репродуктивного віку нерідко викликає необхідність визначення рівня ЛГ, ФСГ, ПРЛ, лептину, інсуліну [12]. Гормони енергетичного обміну (лептин, інсулін) чинять значний вплив на продукцію гіпофізарних гормонів і відіграють важливу роль у патогенезі АМК, що залежить від індексу маси тіла, на якому формується маткова кровотеча [16, 17].

Отже, оцінка рівня гормонів крові є малоінформативною при з'ясуванні причини АМК, але має практичне значення для проведення диференціальної діагностики: для уточнення функції щитоподібної залози (ТТГ, вільного тироксину та за показаннями антитіл до тиреопероксидази) [6, 44], для виключення синдрому полікістозних яєчників, метаболічного синдрому та

некласичної вродженої дисфункції кори надниркових залоз (E2, Т, дегідроепіандростерона сульфату, андростендіолу, 17-гідроксипрогестерону, добового ритму кортизолу, антимюллерового гормону, ЛГ, ФСГ), гіперпролактинемії, ановуляторного характеру маткової кровотечі (ПРГ у СК за 7 днів до очікуваної менструації) [2, 33, 36, 40].

Показаннями для проведення біопсії ендометрія або гістероскопії з кюретажем у жінок з АМК при відсутності очевидної внутрішньоматкової патології є: вік понад 40 років, наявність чинників ризику розвитку раку ендометрія, неефективність медикаментозного лікування або наявність протипоказань до його проведення [213]. Існує думка щодо доцільності проведення біопсії ендометрія у жінок з хронічною ановуляцією у віці менше ніж 35 років, які мають один і більше з таких чинників ризику: цукровий діабет, сімейний анамнез раку кишечника, безпліддя, відсутність пологів та ожиріння - для виключення проліферативних процесів в ендометрії [22, 223]. На думку дослідників, гістопатологія залишається наріжним каменем у постановці точного діагнозу, оскільки не завжди можна визначити специфічні симптоми АМК [178, 212].

Значення окремих ангіогенних чинників та імунологічних факторів у патогенезі маткових кровотеч. Як відомо, ангіогенез є ознакою багатьох фізіологічних процесів, зокрема й менструального циклу. Припускають, що порушення ангіогенезу ендометрія є одним з механізмів розвитку АМК [87]. На сьогодні відомий широкий спектр ангіогенних молекул, серед яких важливе місце посідає фактор росту ендотелію судин (VEGF) [86]. Цей фактор є високоспецифічним мітогеном, що через передачу сигналу включає зв'язування з тирозинкіназними рецепторами і призводить до проліферації ендотеліальних клітин, міграції та утворення нових судин, індукуючи в такий спосіб ангіогенез та лімфангіогенез. З'ясовано, що в жінок з дисфункціональною матковою кровотечею має місце експресія VEGF та його взаємодія з позаклітинним матриксом, що стимулює ангіогенний фактор на ендометрії пацієнтів [123, 211]. Дослідження фактора росту ендотелію судин як маркера

ангіогенезу при гіперплазії ендометрія показало, що в жінок з ановуляторною дисфункцією маткових кровотеч його концентрація підвищується [111, 248].

Існує думка, що аномальні маткові кровотечі в жінок з міомами та поліпами ендометрія виникають не через порушення гемостазу, а внаслідок неконтрольованого ангіогенезу, що призводить до формування великих ламких судин ендометрія. Цей аномальний ангіогенез свідчить про прогестаційне пригнічення ендометріального кровотоку, що сприяє локальній гіпоксії та утворенню активних форм кисню, які посилюють синтез ангіогенних факторів, зокрема фактора росту ендотелію судин VEGF. Спричинена цим ламкість судин призводить до кровотеч [4]. Однак значення аберантного ангіогенезу в розвитку патологічних кровотеч у жінок з міомами та поліпами ендометрія потребує подальшого вивчення [128, 161]. За даними низки авторів, VEGF функціонує в динамічному поєднанні з цитокінами, їх розчинними рецепторами й антагоністами, протеолітичними ферментами [5]. Відомо, що клітини імунної системи здатні самостійно синтезувати фактор VEGF та регулювати процеси ангіогенезу. Водночас ці клітини самі подекуди підлягають дії VEGF через наявність рецепторів до нього, що може викликати суттєві порушення гемо- та лімфопоезу на рівні центральних органів імунітету. Припускають, що саме підвищення синтезу VEGF в осіб з наявністю пухлин в організмі створює основу для розвитку імунопатологічних реакцій та сприяє уникненню пухлин від імунного нагляду [21].

Численні дослідження протягом багатьох десятиріч демонструють, що менструальні кровотечі є не лише ендокринним процесом, викликаним зміною секреції гормонів яєчників, а й складним запальним процесом, який включає серію значних змін імунорезистентності із залученням клітинних і гуморальних факторів імунітету [95, 115, 166, 172, 204].

У літературі наявна достатня кількість відомостей про склад імунних клітин ендометрія, концентрація та функції яких можуть змінюватися залежно від фази менструального циклу [155, 249].

Показано, що в жінок із сильними менструальними кровотечами виявлено порушення кількості, розподілу та функцій імунних клітин, що включають маткові природні кілери, макрофаги, тучні клітини, нейтрофіли, дендритні клітини та регуляторні Т-лімфоцити (Treg) [155]. Існує достатня кількість свідчень того, що імунні зміни пов'язані з деякими функціональними порушеннями і симптомами, виявленими в цих жінок. Було виявлено, що в жінок з прогресуванням гіперплазії ендометрія мають місце виражені зміни субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин [152].

Witkiewicz A.K. et al. (2010) встановили, що в жінок з атиповою морфологією тканин ендометрія кількість регуляторних Т-клітин підвищена, а кількість цитотоксичних субпопуляцій лімфоцитів, представлених переважно CD8⁺ (80%), знижена [243]. Інші автори не виявили виражених порушень клітинного імунітету в пацієток з гіперплазією ендометрія. Кількісні зміни Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, зниження рівня лімфоцитів, що несуть антигени активації, та підвищення кількості природних кілерів при атиповій гіперплазії ендометрія автори характеризують як імунокомпенсацію [162].

Elfayomy A.K. et al. (2015) довели, що в жінок з гіперплазією ендометрія кількість природних кілерних клітин підвищена. Виявлено кореляцію динаміки цього показника з рівнем фактора росту ендотелію судин [4]. Автори цього дослідження припускають, що кількість НК-клітин та концентрація фактора росту ендотелію судин пов'язані з гістологічними змінами ендометрія, а гіперплазія ендометрія має різний імунологічний статус щодо інфільтрації кілерними клітинами й ангіогенним фактором VEGF [109].

Запалення ендометрія, викликаючи дисбаланс в імунній системі, підвищує ризик розвитку автоімунних станів [42]. Існує думка, що жінки з ендометріозом можуть мати аномальні реакції імунної системи. Це може бути наслідком ендометріозу, або ж сам стан може спричинятися цим фактором. На сьогодні невідомо, що є первинним пусковим механізмом цих патологічних станів, і це питання потребує подальшого вивчення.

Наявні сьогодні наукові відомості про зміну імунореактивності в жінок з аномальними кровотечами є суперечливими. Подальшого вивчення вимагає оцінювання ролі різних ланок імунної системи в розвитку цієї патології.

Ультразвукові та доплерометричні характеристики внутрішніх статевих органів у жінок репродуктивного віку з АМК. Візуальні методи діагностики, насамперед трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД), надають важливу інформацію щодо можливих причин АМК. До того ж, на сьогодні, УЗД органів малого таза є найдоступнішим і найпоширенішим інструментальним методом діагностики причин АМК. УЗД дає змогу визначити стан матки (розміри матки, товщину ендометрія, ехо-ознаки міоми матки й аденоміозу), оцінити зміни у яєчниках [105, 125, 238]. При трансвагінальному використанні цього методу ефективність сягає 86-90% [174]. У нормі безпосередньо після менструації товщина ендометрія знаходиться в межах 4-6 мм, у середині циклу - до 10 мм, а в другій фазі - 10-15 мм. У період післяменопаузи товщина ендометрія не повинна перевищувати 3 мм і структура його має бути однорідною [188]. Згідно з УЗД органів малого таза визначено, що у проліферативній фазі товщина М-ехо становить 0,2-0,8 см, у ранній секреторній фазі може збільшуватися до 1,0 см, а в пізній секреторній фазі - до 1,6 см. Потовщення ендометрія понад 1,2 см у проліферативній фазі вказує на наявність гіперплазії ендометрія (при поліпозі - $1,68 \pm 0,07$ см, при раку ендометрія - $2,01 \pm 0,1$ см). Точність трансвагінального УЗД органів малого таза за таких умов становить 89,4% [10].

При ехографічній картині раку ендометрія відзначаються типові ознаки: неоднорідність, пористість структури з наявністю ділянок як підвищеної, так і зниженої ехощільності, потовщення М-ехо зі збільшенням його передньозаднього розміру [23]. Перехід злякисного утворення в міометрій відзначається втратою чіткості контурів порожнини матки, витонченням міометрія [195].

Дослідження польських вчених показало, що чутливість діагностики поліпа ендометрія із застосуванням доплерометрії склала 75%, специфічність

- 100%. Позитивні та негативні значення соногістерографії при діагностиці поліпів ендометрія оцінювалися в 75 і 72%, відповідно [57].

Збільшення товщини ендометрія понад 1,0 см у проліферативну фазу в репродуктивному періоді підвищує ризик розвитку раку ендометрія на 10-20%. Виявлення товщини ендометрія більше ніж 0,45 см у пацієток з матковими кровотечами в період після менопаузи підвищує ймовірність раку ендометрія до 20-30%, що вимагає проведення гістологічної верифікації діагнозу [20].

На думку дослідників, інформативність УЗД органів малого таза збільшується при застосуванні кольорового доплерівського картування, імпульсної та енергетичної доплерографії, які створюють можливість оцінити як внутрішньоорганний, так і внутрішньопухлинний кровотік [53, 233].

С. А. Bittencourt et al. [67] у своєму дослідженні показали, що гідросонографія підвищує діагностику поліпів ендометрія та підслизових лейоміом матки, що робить її потенційним методом діагностики першої лінії при обстеженні жінок репродуктивного віку з АМК. На думку деяких дослідників [25], це пов'язано зі створенням акустичного вікна при розтягуванні порожнини матки рідиною, яка вводиться, що в сукупності дає змогу максимально розправити складчастість ендометрія й оцінити внутрішній контур матки, створюючи можливість діагностувати мінімальні деформації, поліпоподібні включення або найменші зміни структури. На думку D. Votsis et al. [70], акустичне вікно сприяє більш чіткій візуалізації та більш точній диференціальній діагностиці гіперплазії та поліпа ендометрія. За таких умов показники чутливості й специфічності гідросонографії становлять 83,7% і 96,4%, відповідно, порівняно з аналогічними показниками трансвагінального УЗД, які дорівнюють 61,2% і 90,9%, відповідно.

Поява тривимірної ехографії (3D УЗД) дає змогу більш чітко оцінювати стан ендометрія та міометрія. Інформативність 3D УЗД у діагностиці внутрішньоматкової патології становить від 88% до 100%, що досягається шляхом отримання фронтальних зрізів і більш наочної демонстрації форми порожнини матки [110, 183, 229]. У дослідженні Y. I. AbdElkhalek et al. [45] було

продемонстровано значну чутливість і специфічність 3D УЗД при диференціальній діагностиці гіперплазії ендометрія та раку ендометрія проти двомірного УЗД. L. L. Nieuwenhuis et al. [189] пропонують розглядати дво- та тривимірне УЗД як альтернативу діагностичній гістероскопії при підозрі внутрішньопорожнинної патології в жінок з безпліддям й АМК.

Порівняно новим і маловивченим методом для діагностики патологічних змін ендометрія є соноеластографія, яка дає змогу диференціювати тканини за еластичністю, виділяючи певним кольором більш жорсткі ділянки, які відповідають ознакам злякисного процесу за щільністю [153]. У дослідженні американських вчених, які вперше вивчали можливості соноеластографії при різних патологічних процесах у матці, поліпи ендометрія картиувалися більш м'яко, ніж навколишній міометрій, і, навпаки, стосовно до незміненого міометрія міоматозні вузли були щільнішими. Отже, вчені дійшли висновку, що соноеластографія створює можливість проводити диференціальну діагностику патологічних процесів у матці [136].

V. M. Goncharenko et al. [126] заявили, що трансвагінальне УЗД у комплексі з соноеластографією є високодіагностичним скринінг-тестом для патології ендометрія. Вони виявили, що гіпоехогенні ділянки, гіперваскуляриність при доплерографії та ригідність були більш специфічними для гіперплазії ендометрія з атипією, ніж для інших гіперплазій. В. Є. Гажонова та співавт. [10] на практиці показали, що впровадження соноеластографії в комплексне УЗД при діагностиці злякисних пухлин матки, підвищує чутливість методу до 82%, точність - до 85%, специфічність - до 87%. Це дало змогу значно збільшити частоту виявлення гінекологічної патології та тим самим індивідуалізувати тактику ведення жінок. В дослідженнях [21] проаналізували можливості соноеластографії в комплексному УЗД як у пацієток з ізольованою патологією ендометрія, так і поєднаною патологією ендометрія та міометрія. Отримані результати показали, що соноеластографія є високоінформативною методикою, яка створює можливість отримати додаткову інформацію про характер патологічного процесу навіть при

наявності супутньої патології міометрія, що визначає доцільність її використання в клінічній практиці.

М. V. Doroshenko-Kravchyk [102] вивчила ефективність застосування еластографії як додаткового методу діагностики при проведенні УЗД органів малого таза в пацієток з гіперпластичними процесами матки й ендометрія. Показано, що УЗ еластографія є додатковим методом обстеження, який дає змогу диференціювати гіперпластичні процеси ендометрія від онкопроцесу та можливість оцінити глибину процесу інвазії, уточнює діагностику стану міометрія при аденоміозі з чіткою верифікацією ділянок проростання. Метод також створює можливість верифікувати морфологічну етіологію поліпів ендометрія, діагностувати стан вузлових і дифузних розростань при лейоміомі матки для моніторингу консервативного ведення та лікування хворих.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) застосовується для уточнення наявності вад розвитку матки, локалізації лейоміоми матки та поширеності генітального ендометріозу як причин АМК, обумовлених органічними змінами матки [134, 214].

1.3 Сучасні консервативні та хірургічні методи лікування аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку

Основною метою лікування АМК є досягнення гемостазу та нормалізація менструальної функції, а також поліпшення якості життя жінки [1]. Важливо підкреслити, що лікування в гострій фазі спрямоване на стабілізацію гемодинаміки та зупинку надмірної кровотечі, водночас як лікування у хронічній фазі має на меті корекцію менструальної дисфункції відповідно до її етіології та клінічних проявів [63, 71].

Згідно з чинними міжнародними рекомендаціями щодо ведення жінок з АМК медикаментозне лікування (негормональне та гормональне) слід розглядати як терапію першої лінії при виключенні внутрішньоматкової патології або іншої суттєвої патології органів малого таза [30, 35, 46]. Додатково

має проводитися терапія препаратами заліза, оскільки, на думку ВООЗ, анемія, як ускладнення АМК, негативно впливає на когнітивні та моторні навички пацієнток, а також спричинює порушення соціальної поведінки [240].

У систематичному огляді результатів 26 рандомізованих контрольованих досліджень наводяться такі дані щодо зниження менструальної крововтрати при використанні різних медикаментозних методів лікування: транексамова кислота - 26-54%, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) - 10-52%, комбіновані оральні контрацептиви (КОК) - 35-69%, левоноргестрел-видільна внутрішньоматкова система (ЛНГ-ВМС) - 71-95%, пролонгований режим пероральних прогестагенів (87%) [169]. Малоефективним вважається застосування прогестагенів у лютеїнову фазу циклу, що знижує крововтрату на 20% і менше. Призначення негормональних засобів, як то НПЗП та антифібринолітиків (транексамова кислота), для зменшення менструальної крововтрати може бути досить ефективним методом лікування рясних передбачуваних маткових кровотеч.

В огляді 2016 р. показано, що в жінок, які страждають на рясні маткові кровотечі (РМК), активізується фібринолітична система під час менструальної фази циклу [171]. Це прискорює деградацію фібринового згустку, який утворюється для індукції гемостазу, і, таким чином, збільшення фібринолізу призводить до підвищення крововтрати. Транексамова кислота зазвичай використовується для протидії цій аберації у жінок з тяжкою менструальною кровотечею. Препарат має короткий період напіввиведення, що вимагає регулярного введення 1 г усередину три-чотири рази на день під час менструації. Оскільки це потрібно тільки під час тяжких кровотеч (приблизно 4 дні на місяць), побічні ефекти мінімальні, але можуть спричинювати шлунково-кишкові симптоми. Транексамова кислота прийнятна для жінок, які намагаються завагітніти, або тих, хто відчуває значні побічні ефекти при використанні гормональних препаратів. Повідомляється, що транексамова кислота до 50% знижує менструальні крововтрати [171].

Клінічні дослідження, які порівнюють НПЗП з іншими медикаментозними засобами, показали, що вони менш ефективні щодо об'єктивно підтвердженого зниження щомісячної менструальної крововтрати проти транексамової кислоти, КОК, даназолу або ЛНГ-ВМС [213]. Згідно з рекомендаціями NICE при наявності дисменореї ефективнішими є НПЗП (зниження виявів кровотечі у 70% пацієток) в порівнянні з транексамовою кислотою [69, 187]. Лікування НПЗП і/або транексамовою кислотою при АМК можна проводити, поки воно ефективно діє та добре переноситься. Однак його слід припинити та призначити іншу терапію при неефективності лікування впродовж трьох менструальних циклів [213]. За таких умов слід брати до уваги часте виникнення гастроінтестинальних скарг і можливих серцево-судинних ризиків при тривалому застосуванні НПЗП, особливо у високих дозах [69, 225].

Актуальним є також питання щодо ризику венозних тромбоемболій (ВТЕ) на тлі тривалого приймання транексамової кислоти. Слід зауважити, що результати цілої низки досліджень не виявили взаємозв'язку підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень на тлі приймання транексамової кислоти. Так, наприклад, аналіз бази даних лікарів загальної практики показав відсутність відмінностей у ризику виникнення ВТЕ при порівнянні транексамової кислоти з іншими негормональними та гормональними лікарськими засобами [74]. Проте, попри брак доказів, деякі експерти застерігають від використання антифібринолітиків у пацієток, у яких ВТЕ відзначають в анамнезі [236].

Важливо відзначити, що при нерегулярній або тривалій АМК найефективнішим є гормональне лікування, яке дає змогу здійснити контроль циклу, знизити ймовірність появи незапланованих і потенційно тяжких епізодів кровотечі та зменшити об'єм крововтрати у цілому [30].

Циклічний режим призначення прогестагенів є досить поширеним методом лікування АМК. Кохранівський систематичний огляд показав, що циклічний режим прогестагенів менш ефективний при лікуванні менорагії навіть порівняно з НПЗП і транексамовою кислотою [157]. Отже, слід підкреслити, що прогестагени, які лікарі часто призначають у лютеїнову фазу циклу, недостатньо

ефективні для зниження менструальної крововтрати, тому, згідно з міжнародними рекомендаціями, не повинні призначатися як специфічне лікування АМК [46, 185, 213].

Необхідно додати, що призначення пероральних прогестагенів у вищих дозах у пролонгованому циклічному або безперервному режимах істотно зменшує щомісячну крововтрату при РМК. Порівняння ефективності норетистерону ацетату (НЕТА) в дозі 15 мг/добу впродовж 21 дня з впливом ЛНГ-ВМС показало значне зниження об'єму менструальної крововтрати на обох видах терапії, хоча більш виражений ефект спостерігали на тлі ЛНГ-ВМС. До того ж, пацієнтки, які отримували НЕТА у великій дозі, частіше відчували побічні ефекти, а 78% з них після 1 міс. відмовилися від продовження терапії. Висока ймовірність побічних ефектів при використанні НЕТА у великій дозі обмежує його застосування в клінічній практиці [135].

ЛНГ-ВМС має ефективність, схожу з абляцією ендометрія при лікуванні тяжких щомісячних кровотеч [44, 131]. Результати метааналізу вказують на те, що зниження менструальної крововтрати на тлі ЛНГ-ВМС до третього місяця досягає 86%, до дванадцятого - 97%. У жінок з анемією це супроводжується значним підвищенням концентрації феритину в СК та показників гемоглобіну [112, 156]. Частота виникнення аменореї на тлі ЛНГ-ВМС варіює від 20 до 80% [47].

У рандомізованому порівняльному дослідженні впродовж 12-місячного спостереження в групі жінок, які використовували ЛНГ-ВМС, середня місячна менструальна крововтрата зменшилася з 300 мл на початку дослідження до 44 мл через 12 міс., у групі КОК - з 274 мл до 118 мл. Середня кількість щорічних днів кровотечі склала 34 проти 65, відповідно. Жінки обох груп повідомили про поліпшення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям [156]. До того ж, ЛНГ-ВМС вимагало більш низьких загальних витрат порівняно з абляцією ендометрія або гістеректомією [209].

КОК можна розглядати як терапію вибору при лікуванні АМК у жінок, які на момент звернення до лікаря не зацікавлені у вагітності [46, 185, 213]. При призначенні КОК мають бути виключені всі можливі протипоказання, що відбиті в керівництві ВООЗ «Медичні критерії прийнятності використання методів контрацепції» [27, 173].

КОК забезпечують надійний контроль циклу, значно зменшують щомісячну крововтрату та вираженість дисменореї. Як відомо, прогестагенний компонент опосередковує придушення овуляції, пригнічує стероїдогенез в яєчниках, призводить до атрофії ендометрія, водночас як естрогенний компонент сприятливо впливає на регенерацію ендометрія, знижує ймовірність проривної кровотечі. Важливо також, що приймання КОК значно знижує ризики розвитку низки онкологічних захворювань. Результати 36 епідеміологічних досліджень, проведених на різних континентах (27 276 випадків раку ендометрія та 115 743 - група контролю), переконливо показали, що чим довше жінки отримували КОК, тим більш значним було зниження ризику виникнення раку ендометрія. Кожен 5-річний період приймання КОК асоціювався зі зниженням відносного ризику захворюваності на 0,76 [90].

Звертає на себе увагу значна варіабельність даних літератури щодо зниження менструальної крововтрати (від 35 до 69%) на тлі приймання КОК [169]. Це, ймовірно, свідчить про те, що не всі препарати цього класу мають однаковий гемостатичний ефект. Попри широке використання КОК, що містять етинілестрадіол (ЕЕ), для лікування РМК, поки недостатньо даних щодо ефективності різних препаратів для зниження менструальної крововтрати [112].

Під час обговорення проблеми медикаментозного лікування АМК у жінок репродуктивного віку не можна не торкнутися питання правильного консультування й обґрунтованого вибору найбільш ефективного лікарського препарату. Що стосується призначення КОК з «натуральним» естрогеном, безвідносно до наявності АМК, то під час недавнього опитування німецькі гінекологи на чільне місце поставили більш старший вік жінки (62%) [75].

Разом з тим Е2В/ДНГ (естрадіолу валерат + дієногест) має високу контрацептивну ефективність і добре переноситься жінками різного віку, зокрема молодими пацієнтками [15]. Міжнародне дослідження в реальній клінічній практиці CONTENT продемонструвало не тільки хорошу прийнятність КОК, що містять Е2В/ДНГ, але й високий рівень задоволеності жінок, які використовували зазначений контрацептив, у перший рік застосування проти прогестинових контрацептивів після переходу з КОК, що містять ЕЕ. Особливо висока задоволеність від застосування була відзначена у молодих жінок (18-25 років), понад 80% були дуже задоволені або задоволені прийманням контрацептиву [72]. У цьому ж опитуванні близько 1/3 (27%) німецьких гінекологів також цікавилися можливістю призначення КОК з «натуральним» естрогеном при підвищеному ризику тромбозів [75]. Дійсно, порівняно з КОК, що містять у своєму складі ЕЕ, КОК з натуральним естрогеном меншою мірою впливає на сурогатні маркери тромботичного ризику [147]. У 2016 р. було опубліковано результати великомасштабного проспективного контрольованого когортного дослідження, що проводилося в США і 7 європейських країнах для оцінки серцево-судинних ризиків під час приймання Е2В/ДНГ порівняно з іншими КОК, зокрема з комбінацією ЕЕ/ДНГ, найбільш вивченої щодо ВТЕ [101]. Також відомо, що Е2В/ДНГ має менш виражений вплив на систему печінки порівняно з ЕЕ і, як наслідок, на гемостатичні параметри [130]. Первинний аналіз європейських даних показав, що застосування комбінації Е2В/ДНГ упродовж 2-5 років супроводжувалося більш низьким ризиком ВТЕ проти ЕЕ/ДНГ та інших КОК. Ці дані важливі, оскільки персистуючі АМК самі собою можуть сприяти підвищенню тромботичного ризику. Однак більш сприятливий вплив естрадіолвмісних КОК щодо ризику розвитку тромбозів поки не доведено рандомізованими та епідеміологічними дослідженнями, тому, згідно з керівництвом ВООЗ «Медичні критерії прийнятності використання методів контрацепції», КОК з натуральними естрогенами мають ті ж протипоказання, що й ЕЕ-вмісні препарати [92].

Необхідність хірургічного лікування ґрунтується на неможливості застосування медикаментозної терапії (через побічні ефекти та протипоказання), відсутності реакції пацієнтки на медикаментозне лікування, супутньою патологією матки (міома матки великих розмірів, гіперплазія ендометрія), вираженою анемією, негативним впливом на якість життя [114, 190]. Хірургічні варіанти лікування у своєму складі містять розширення (дилатацію) та вишкрібання порожнини матки, гістероскопічну поліпектомію, видалення ендометрія, міомектомію, гістеректомію [1, 46].

Гістеректомія є ефективним методом лікування АМК і забезпечує високий рівень задоволеності пацієнток [94, 165]. Менш інвазивною хірургічною операцією з меншим ризиком є абляція ендометрія, яка настільки ж ефективна, як ЛНГ-ВМС [156]. Відомо безліч доступних абляційних методів, і всі вони еквівалентні, зважаючи на результати зупинки кровотечі та задоволеності пацієнток [22, 158]. Міомектомія й емболізація маткових артерій є варіантами лікування лейоміом, а поліпи ендометрія можна лікувати за допомогою поліпектомії. Вибір хірургічного втручання з приводу АМК істотно залежить від прагнення пацієнтки зберегти фертильність [122, 245].

Висновки до розділу 1

Аналіз проблеми АМК дав змогу дійти до висновку, що актуальність вивчення етіології та патогенезу маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку не викликає сумніву. Використання сучасної класифікації АМК створює можливість точно формулювати діагноз пацієнтки, розробити найбільш раціональну лікувальну тактику. Медикаментозне лікування є більш прийнятним і клінічно доцільним для більшості пацієнок. Прийняття рішення щодо вибору варіанта лікування має ґрунтуватися на положеннях відповідних національних стандартів [1, 37], а також на клініко-діагностичній картині, показаннях та протипоказаннях до лікування, необхідності проведення більш поглибленого обстеження у конкретної пацієнтки. Неадекватна терапія може призвести до розвитку ускладнень, а необґрунтоване хірургічне лікування - до появи комплексу соматичних проблем і збільшення економічних витрат. При виборі методу хірургічного втручання обов'язково слід зважати на прагнення пацієнтки до майбутньої фертильності. Після усунення епізоду гострої кровотечі, досягнення гемостазу, рекомендується проведення адекватної протирецидивної терапії.

Матеріали розділу представлено в публікації:

Blagoveshchensky RE. Features of clinical presentation of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;3(166):12-17. doi: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-12-17.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених

Дослідження проводилося на базі КНП «Міський пологовий будинок № 1» ХМР («МПБ № 1») з 2019 по 2022 рр.

Для виконання завдань, які поставлено в роботі, проаналізовано результати клінічного, лабораторного й функціонального обстеження 100 жінок з АМК та супутньою ЕП, які становили основну групу (ОГ), та 50 здорових жінок, які звернулися для проходження медичного огляду і склали контрольну групу (КГ). Усі жінки були репродуктивного віку 18-45 років.

Пацієнтки ОГ перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні «МПБ №1». Відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації останнього перегляду, усі пацієнтки, залучені до дослідження, підписували інформовану згоду на використання даних обстеження в наукових цілях. Тобто, критеріями включення стали: жінки репродуктивного віку, наявність АМК та супутньої екстрагенітальної патології. Критеріями виключення з дослідження були: наявність вагітності, травми, захворювання системи крові, як можлива причина метроррагії, онкозахворювання (соматичні або гінекологічні), гормональне лікування на момент обстеження.

У всіх жінок ОГ та КГ середній вік суттєво не відрізнявся і становив $26,1 \pm 8,3$ та $25,2 \pm 6,4$ років, відповідно. Було оцінено клініко-анамнестичні дані гінекологічного й репродуктивного анамнезу обстежених пацієнток.

При оцінці клінічних даних виявлено, що в пацієнток ОГ середній пульс становив $86,5 \pm 11,5$ уд/хв, артеріальний тиск - $125,5 \pm 35,5 / 80,5 \pm 20,5$ мм рт.ст., гемоглобін – $105,5 \pm 22,5$ г/л.

У таблицях 2.1 і 2.2 наведено дані гінекологічного анамнезу й особливостей становлення менструальної функції в підлітковому віці в основній і контрольній групах. Середній вік менархе в ОГ становив $13,1 \pm 0,4$

років, у групі контролю - $12,5 \pm 0,3$ років. Індивідуальний аналіз становлення пубертату показав, що раннє менархе виявлено у 28% та 5% пацієток в ОГ та КГ відповідно ($p < 0,05$). Відсоток пізнішого менархе також мав вірогідні відповідності в обстежених групах (18% та 8% в ОГ та КГ, відповідно $p < 0,05$). Тривалість становлення регулярного менструального циклу в обох групах була, як правило, до 1 року, довшою частіше в ОГ. Максимальним цей показник був - 3 роки в 4 (4%) пацієток. В ОГ середній вік статевого дебюту був 17 років, мінімальний - 14 років, а максимальний - 25 років. У групі контролю ці показники були 18, 15 і 22 роки відповідно. Мінімальний вік статевого дебюту на статистично значущому рівні в групах не відрізнявся. Отже, порушення становлення основної функції репродуктивної системи - менструальної, у періоді її формування, - пубертаті, у жінок ОГ були, вірогідно, частіше, ніж у пацієток КГ: 46% проти 13% ($p < 0,05$).

Таблиця 2.1

**Дані становлення менструальної функції в підлітковому віці
у жінок основної і контрольної груп**

Показники	Статистичні показники							
	N	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верх. кварт.	Станд. відхил.
Основна клінічна група								
Вік менархе, років	100	12,70	13	10	17	12	13	1,31
Вік становлення регулярного менструального циклу, років	100	13,95	14	12	18	13	15	1,10
Тривалість становлення регулярного менструального циклу, років	100	1,21	1	0	3	1	2	0,82
Статевий дебют, років	100	17,27	17	14	25	16	19	2,20

Показники	Статистичні показники							
	N	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кuart.	Верх. кuart.	Станд. відхил.
Контрольна клінічна група								
Вік менархе, років	50	12,50	12,5	10	16	12	13	1,21
Вік становлення регулярного менструального циклу, років	50	13,64	14	12	17	13	14	1,02
Тривалість становлення регулярного менструального циклу, років	50	1,06	1	0	3	1	1	0,71
Статевий дебют, років	50	18,44	18	15	22	17	20	1,71

Вік статевих дебюту в клінічних групах наведено на рис. 2.1.

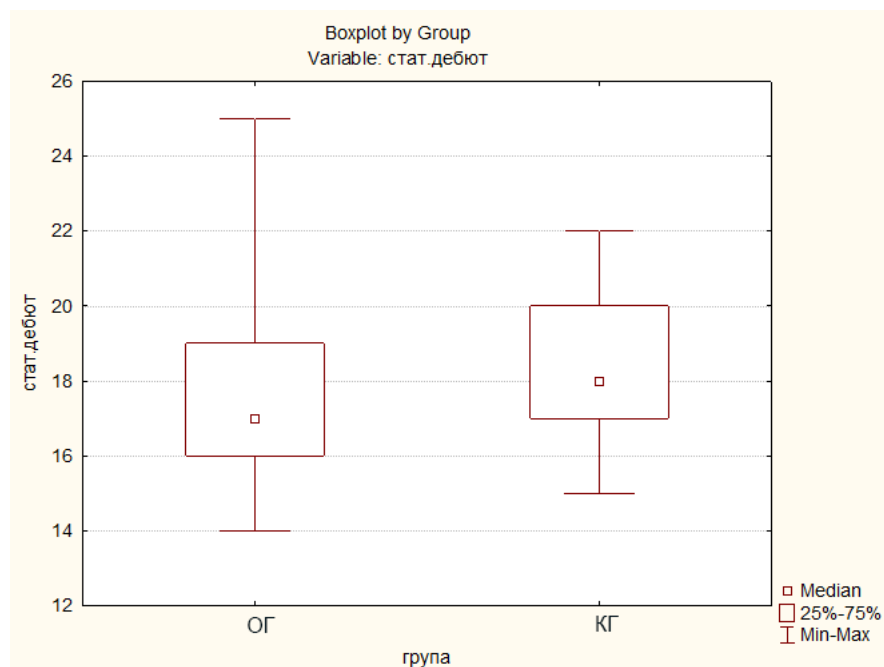


Рис. 2.1 - Коробчасті графіки віку статевих дебюту в клінічних групах

Перебіг пубертату, стосовно менструальної функції в жінок ОГ мав певні особливості, тоді як у групі контролю в 35 (70%) жінок цей період перебігав нормально.

Аналіз анамнестичних даних щодо формування репродуктивної системи у підлітковому періоді показав, що частота порушень менструальної функції у жінок ОГ, вірогідно, переважала таку в пацієток КГ (65% проти 30%, - $p < 0,05$); табл. 2.5. Частіше спостерігалися гіперменструальний синдром (поліменорея, АМКПП) та дисменорея.

Гіперменструальний синдром в ювенільному віці був у 30 (30%) жінок ОГ і в 6 (12%) осіб КГ. У 35 (35%) жінок ОГ спостерігалася дисменорея, в КГ - у 9 (18%) жінок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Особливості становлення менструальної функції
в підлітковому періоді в жінок обстежених груп**

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Гіперменструальний синдром (поліменорея, АМКПП)	30	30	6	12
Дисменорея	35	35	9	18
Без особливостей	35	35	35	70

Усі жінки проживали в задовільних побутових умовах. Серед перенесених захворювань часті ГРЗ і ГРВІ відзначали 62 (62%) жінки ОГ і 14 (28%) жінок КГ ($p < 0,05$). Пацієтки ОГ в дитинстві часто страждали на гострі респіраторні та вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів, так обтяжений анамнез мав місце у 33 (33%) жінок ОГ й у 8 (16%) - КГ ($p < 0,05$).

Більшість жінок КГ мали нормальну масу тіла, тоді як 74 (74%) жінки ОГ страждали на надмірну масу тіла й ожиріння різного ступеня (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Показники ІМТ у жінок з АМК та ЕП основної та контрольної груп

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Маса тіла, нижча за нормальну	-	-	-	-
Нормальна маса тіла	26	26	38	76
Надмірна маса тіла	32	32	7	14
Ожиріння I ступеня	29	29	3	6
Ожиріння II ступеня	8	8	2	4
Ожиріння III ступеня	5	5	-	-

За результатами обстеження жінок ОГ суміжними спеціалістами встановлено наявність ЕП. Найпоширенішою екстрагенітальною патологією були хвороби системи кровообігу й ендокринної системи, хвороби органів травлення (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Структура екстрагенітальної патології в жінок ОГ

Екстрагенітальна патологія	Частота поширеності
Хвороби системи кровообігу	
- гіпертонічна хвороба	15 (15%)
- варикозне розширення вен нижніх кінцівок	7 (7%)
Хвороби органів травлення	
- хронічний холецистит	15 (15%)
- хронічний гастрит	17 (17%)
- жовчокам'яна хвороба	5 (5%)
- хронічний коліт	3 (3%)
- хронічний панкреатит	9 (9%)
Хвороби сечостатевої системи	
- хронічний пієлонефрит	13 (13%)
- хронічний цистит	8 (8%)

Екстрагенітальна патологія	Частота поширеності
Хвороби ендокринної системи - ожиріння - патологія ЩЗ - цукровий діабет II типу	74 (74%) 17 (17%) 12 (12%)
Хвороби органів дихання - хронічний тонзиліт - хронічний бронхіт	13 (13%) 11 (11%)
Хвороби нервової системи - мігрень	1 (1%)
Хвороби з розладом нервової регуляції системи кровообігу - нейроциркуляторна дистонія	14 (14%)

У 41% жінок ОГ спостерігалось поєднання декількох соматичних патологічних станів. Причому, у 12 пацієток (12%) одночасно було виявлено гіпертонічну хворобу й ожиріння, у 5 (5%) - ожиріння та варикозне розширення вен, у 11 (11%) - нейроциркуляторну дистонію та хронічний гастрит, у 10 (10%) - ожиріння й цукровий діабет II типу, у 3 (3%) - хронічний гастрит та ожиріння.

Жінки обстежених груп в анамнезі перенесли операції: холецистектомію, апендектомію, флебектомію, тонзилектомію. В ОГ оперативні втручання перенесла 21 (21%) жінка, у КГ - 10 (20%) жінок. У таблиці 2.5 наведено оперативні втручання в жінок основної та контрольної груп.

Таблиця 2.5

Перенесені оперативні втручання в жінок основної та контрольної груп

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Холецистектомія	4	4	1	2
Апендектомія	8	8	5	10

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Флебектомія	2	2	-	-
Тонзилектомія	7	7	4	8

Під час аналізу соціального становища жінок необхідно зауважити, що домогосподарками були 28 (28%) жінок ОГ та 23 (46%) жінки КГ. Причому 72 (72%) жінки ОГ займалися різними видами діяльності, зокрема 38 (38%) осіб - розумовою працею, 16 (16%) - фізичною; у 18 (18%) жінок робота була пов'язана з виробничими шкідливостями. У групі контролю 6 (12%) жінок займалися розумовою працею, 11 (22%) - фізичною, з виробничими шкідливостями мали справу 10 (20%) жінок (табл. 2.6).

На рис. 2.2 наведено категоризовані гістограми розподілу соціального становища (домогосподарки та жінки, зайняті розумовою працею) за групами дослідження.

Таблиця 2.6

Розподіл жінок обстежених груп за видом трудової діяльності

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Домогосподарки	28	28	23	46
Розумова праця	38	38	6	12
Фізична праця	16	16	11	22
Виробничі шкідливості	18	18	10	20

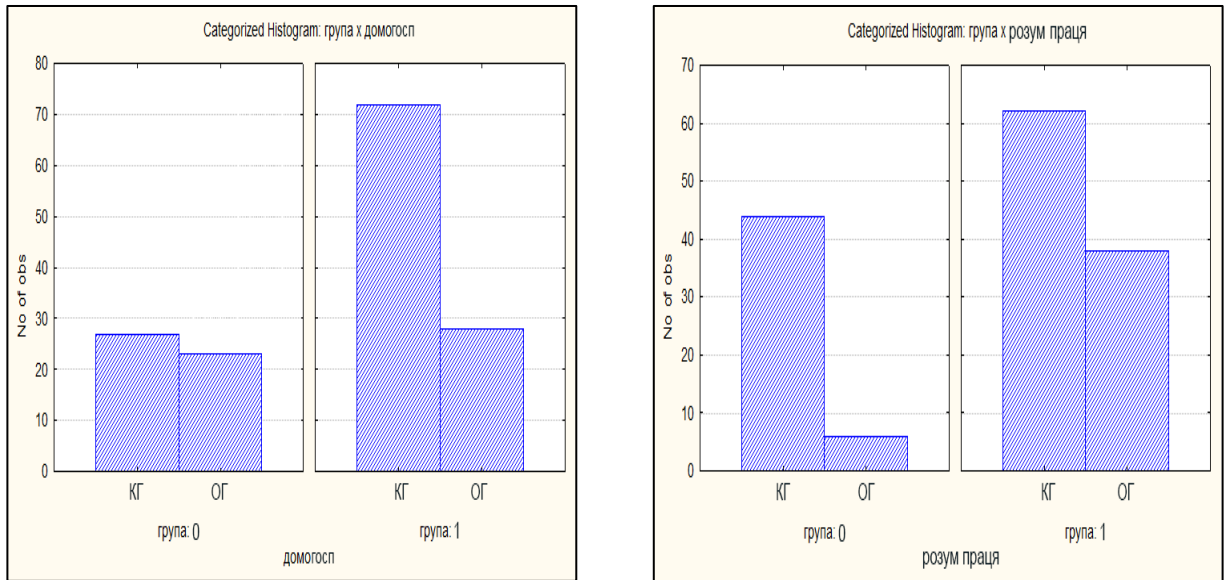


Рис. 2.2 - Категоризовані гістограми розподілу соціального становища (домогосподарки та жінки, зайняті розумовою працею) за групами дослідження (0 - не зайняті; 1 - зайняті)

Звертає на себе увагу той факт, що жінки ОГ частіше, ніж обстежені КГ займалися розумовою діяльністю. Дуже часто розумова діяльність у цих пацієнок була пов'язана зі стресом. Сучасний ритм життя, постійні навантаження можуть негативно впливати на гормональний стан жінки та призводити до порушення менструального циклу. Одним з таких негативних факторів є стрес.

Серед шкідливих звичок в обстежених пацієнок найчастіше було паління. Так, 28 (28%) жінок ОГ та 8 (16%) КГ випалювали 1 та більше пачки сигарет на день.

При надходженні до гінекологічного відділення, а також при зверненні для профілактичного огляду було зібрано дані гінекологічного анамнезу (табл. 2.7).

Дані гінекологічного анамнезу в жінок досліджуваних груп

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Ерозія шийки матки	54	54	13	26
Сальпінгофорит	69	69	17	34
Кіста яєчника	24	24	9	18
Ендометріоз	17	17	7	14
Поліп ендометрія	36	36	9	18
Гіперплазія ендометрія	38	38	4	8
АМК	41	41	2	4
ПОМЦ	18	18	3	6

В анамнезі в жінок обох груп мали місце ерозія шийки матки, сальпінгофорит, кіста яєчника, ендометріоз, поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія, АМК, ПОМЦ.

Різниця в поширеності гінекологічних захворювань в анамнезі в жінок ОГ відносно контрольної, мала статистично значущий характер ($p < 0,05$). До того ж, у тієї ж самої жінки часто виявлялося декілька патологічних станів. Так, у 21 (21%) жінки ОГ одночасно в анамнезі були ерозія шийки матки, сальпінгофорит, у 17 (17%) - сальпінгофорит і кіста яєчника, у 12 (12%) – ендометріоз та кіста яєчника, у 10 (10%) - поліп ендометрія або гіперплазія ендометрія та АМК, у 7 (7%) - кіста яєчника і ПОМЦ. У пацієток КГ гінекологічний анамнез був обтяжений втричі рідше.

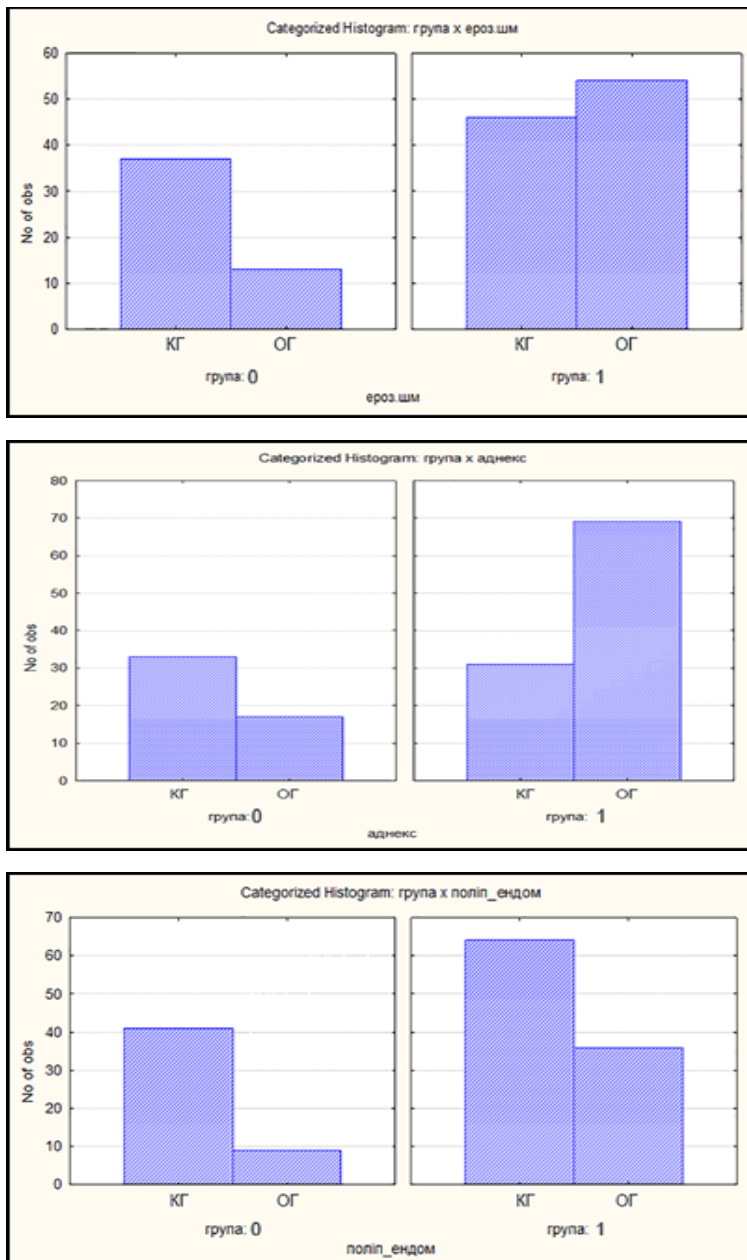


Рис. 2.3 - Категоризовані гістограми розподілу даних гінекологічного анамнезу (А - ерозія шийки матки, Б - сальпінгоофорит, В - поліп ендометрія) за групами дослідження (0 - відсутнє захворювання; 1 - захворювання має місце)

Результати репродуктивного анамнезу наведено в табл. 2.8. Кількість пологів у жінок основної та контрольної груп становила 69 (69%) і 34 (68%), - відповідно. Кількість мимовільних абортів і завмерлих вагітностей була втричі більшою в ОГ, ніж у КГ. Можна припустити, що такі показники пов'язані з наявністю екстрагенітальної патології в жінок ОГ. Щодо артифіціальних абортів, то їхня кількість становила 48% в ОГ і 38% в групі контролю.

Таблиця 2.8

Дані акушерського анамнезу в жінок з АМК та ЕП

Показник	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Пологи	69	69	34	68
Мимовільні аборти	20	20	7	14
Завмерлі вагітності	34	34	11	22
Артифіціальні аборти	48	48	19	38

Регулярним статевим життям жили 62 (62%) пацієнтки ОГ та 35 (70%) жінок КГ. Інші пацієнтки мали нерегулярне статеве життя: в ОГ - 38 (38%), в КГ - 15 (30%). У ОГ бар'єрним методом контрацепції користувалися 42 (42%) пацієнтки, перерваним статевим актом - 38 (38%), носіями ВМС були 4 (4%) жінки, не вживали заходів контрацепції 16 (16%) осіб. У КГ бар'єрний метод застосовували 23 (46%) жінки, перерваний статевий акт - 10 (20%), ВМС вживали 12 (24%) пацієнток, не вживали заходів контрацепції - 5 (10%) жінок.

При оцінюванні менструальної функції отримано такі дані. Менструальний цикл в обох групах становив 27 ± 6 днів, а тривалість менструації в контрольній групі - 5 ± 2 дні, в основній - 7 ± 3 дні.

Під час опитування 57 (38%) жінок клінічних груп скаржилися на наявність у них передменструального синдрому. Так, скарги були в 39 (39%) жінок КГ й у 18 (36%) жінок ОГ. 44 (44%) жінки ОГ та 19 (38%) жінок КГ скаржилися на болючі місячні. Нерегулярні місячні відзначали 48 (48%) жінок ОГ та 8 (16%) - КГ. Регулярний менструальний цикл мали 52 (52%) пацієнтки ОГ та 42 (84%) - контрольної. Показники були статистично значущими, $p=0,0001$. Статистично значущий характер мали також наявність рясних і помірних місячних у жінок обстежених груп, $p<0,05$. Помірні місячні були в 50 (50%) жінок ОГ та в 36 (72%) жінок КГ. Рясні місячні були в 38 пацієнток ОГ й у 8 (16%) - контрольної. 13

(13%) жінок ОГ відзначало скудні місячні, у ОГ вони були в 6 (12%) (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Характеристика менструальної функції в жінок у клінічних групах

Характеристика менструальної функції	Клінічні групи			
	ОГ		КГ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Передменструальний синдром	39	39	18	36
Болісні місячні	44	44	19	38
Нерегулярні місячні	48	48*	8	16
Помірні місячні	50	50*	36	72
Рясні місячні	38	38*	8	16
Скудні місячні	13	13	6	12

* - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$

Отже, в ОГ більшість жінок скаржилося на помірні та рясні місячні, тоді як у КГ найчастіше мали місце помірні місячні (рис. 2.4).

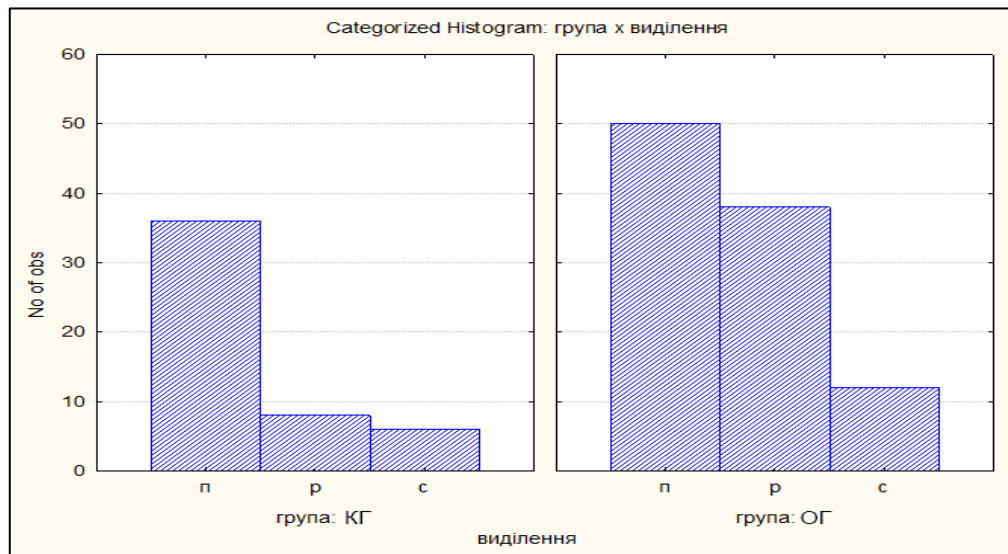


Рис. 2.4 - Категоризовані гістограми розподілу рясності місячних у жінок обстежуваних груп

2.2 Методи дослідження та лікування

2.2.1. Методи дослідження

Під час проведеного дослідження всім жінкам проводився загальний гінекологічний огляд, лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, аналіз рівня цукру в крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма, аналіз крові на RW, бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви, цервікального каналу, уретри), панорамне трансабдомінальне та трансвагінальне УЗД органів малого таза з оцінюванням внутрішньоматкового кровотоку, гістологічне дослідження матеріалу, отриманого при гістероскопії. Ураховуючи наявність супутньої екстрагенітальної патології, жінок ОГ консультували суміжні фахівці. Обстеження жінок проводили як при надходженні до стаціонару, так і в динаміці лікування (через 6 місяців).




У всіх жінок досліджуваних груп було встановлено індекс маси тіла (ІМТ, індекс Кетле) - простий показник відношення маси тіла до росту, що обчислюється індивідуально за формулою:

$$\text{індекс Кетле (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла (кг)} : \text{ріст}^2 \text{ (м}^2\text{)}$$

Згідно з цією формулою ІМТ <18,5 кг/м² - нижче за нормальну масу тіла, ІМТ ≥18,5 кг/м² і <25 кг/м² - нормальна маса тіла, ІМТ ≥25 кг/м² і <30 кг/м² - надмірна маса тіла, ІМТ ≥30 кг/м² і <35 кг/м² - ожиріння I ступеня, ІМТ ≥35 кг/м² і <40 кг/м² - ожиріння II ступеня, ІМТ ≥40 кг/м² - ожиріння III ступеня.

З метою візуального оцінювання крововтрати використовувався метод, розроблений Janssen С. А. [141].

Пацієнткам основної та контрольної груп було рекомендовано заповнити спеціальну візуальну таблицю (рис. 2.5) з підрахунком кількості використаних гігієнічних засобів у різні дні менструації, після чого обчислювалася загальна кількість балів відповідно до ступеня промокання санітарного матеріалу: 1, 5 і 20 балів для прокладок, 1, 5 і 10 балів для тампонів. Кількість балів 185 і більше була показником менорагій.

Прокладки	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Згустки крові								




Тампони	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Згустки крові								

Рис. 2.5 - Візуальна схема оцінювання крововтрат (С. А. Janssen, 1995)

Лабораторні методи. Для визначення стану ендокринної функції гіпофіза і яєчників встановлювався рівень гонадотропних і стероїдних гормонів у плазмі крові. При дослідженні гормонального статусу в жінок досліджуваних груп концентрації ЛГ, ФСГ, ПРГ, Е2, Т, ПРЛ, ТТГ у СК визначалися методом ІФА з використанням стандартних тест-наборів «Biointernational», Франція.

Лептин визначали в СК методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), аналізатор - НТІ Immunochem 2100, за допомогою наборів DRG Leptin ELISA Kit.

25-гідроксивітамін Д (25-ОН)D, визначали в СК методом конкурентного ІФА з використанням люмінесцентного реагенту (Siemens Healthcare Diagnostics (Німеччина) на аналізаторі Atellica IM 1600 (Німеччина).

Імунологічні методи. Дослідження наявності автоімунних антитіл до тромбоцитів проводили методом непрямой імунофлуоресценції. Для цього були використані набори Thrombocytes IIFT, EUROIMMUN (Німеччина), що включали предметні стекла з біочіповими реакційними зонами, поверхня яких вкрита мазками тромбоцитів. Принцип методу полягає в тому, що на першій

стадії реакції антитіла класу IgA, IgM та IgG до тромбоцитів, що містяться у позитивних досліджуваних зразках, специфічно зв'язуються з антигенами базальної мембрани. На другій стадії антитіла, що зв'язалися, виявляли флуоресцентним забарвленням, яке відбувалося в результаті інкубації стекол з міченими флуоресцеїном антитілами до відповідних імуноглобулінів людини. Характер світіння оцінювали за допомогою флуоресцентного мікроскопа.

Концентрацію фактора росту ендотелія судин (VEGF) у СК визначали методом ІФА з використанням набору реагентів (ЗАТ «Вектор-Бест») за інструкцією, що додається. Оптичну щільність зразків вимірювали на імуноферментному аналізаторі. Концентрацію VEGF виражали в одиницях пг/мл.

Вміст ендотеліну-1 у плазмі визначали за допомогою тест-набору Peninsula Laboratories, Inc. Етапи дослідження включали хроматографію білків плазми крові та подальше імуноферментне визначення рівня ендотеліну-1, що зв'язується зі специфічними моноклональними антитілами (МКАТ). Вимірювання проводили на імуноферментному аналізаторі.

Фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові визначали за їх здатністю до ендоцитозу дріжджових клітин з наступною мікроскопією. Ефективність фагоцитозу оцінювали за функціями хемотаксису і адгезії, які характеризує фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток нейтрофілів, що беруть участь у фагоцитозі від їх загального числа; фагоцитарне число (ФЧ) характеризує поглинаючу функцію - кількість антигену, зокрема клітин *Saccharomyces cerevisiae*, що захоплені одним активним фагоцитом; ефективність ендоцитозу оцінювали за індексом завершення фагоцитозу (ІЗФ), що є результатом співвідношення ФЧ через 30 хв. та 120 хв., і характеризує ефективність травної функції з участю лізосомальних ферментів (кисеньнезалежний фагоцитоз).

Вміст ЦІК у СК оцінювали спектрофотометрично після інкубації зразків у боратному буфері та поліетиленгліколі при кімнатній температурі. Антигени та антитіла, що входять до складу ЦІК, істотно відрізняються за валентністю, розміром, зарядом, розподілом детермінант тощо. При інкубації відбувалася

преципітація ЦІК на реактиві поліетиленгліколь (ПЕГ), що змінювало оптичну щільність зразків. Вимір оптичної щільності проводили спектрофотометрично при довжині хвилі $\lambda = 450$ нм проти боратного буфера.

Визначення константи ЦІК (ЦІК-к) здійснювали за методом, що ґрунтується на селективній преципітації ЦІК у градієнті щільності ПЕГ. Проби після внесення різної кількості (1,5 мл та 2,0 мл) 5% розчину ПЕГ 6000 (проба 1 і проба 2 відповідно) інкубували 18 годин при 4°C для утворення імунних комплексів. Після центрифугування при 1000 g протягом 15 хвилин відділяли надосадову рідину, яку розводили 0,1 N гідроксидом натрію і спектро-фотометрично визначали оптичну щільність при довжині хвилі = 280 нм проти гідроксиду натрію. Константу ЦІК розраховували за формулою: ЦІК до = D_2/D_1 , де D_1 - оптична густина в пробі 1; D_2 - оптична густина в пробі 2.

Тест на лімфоцитотоксичність (ЛЦТ) проводили за методом Терасакі. Для цього використовували лейкоцитарну суспензію, яку готували з гепаринізованої крові та інкубували з гомологічною сироваткою при 37°C протягом 30 хвилин. Для утворення комплексу антиген-антитіло-комплемента по краплях вносили комплемент. Після інкубації при 37°C протягом 15 хвилин до суспензії додавали барвник еозин і метиленовий синій, забарвлюючи клітини з пошкодженою клітинною мембраною. Підрахунок клітин здійснювали за допомогою світлового мікроскопа. Про рівень мембранотропних цитотоксичних факторів судили за відсотковим співвідношенням живих та мертвих клітин.

Визначення рівня субпопуляцій лімфоцитів CD4^+ , CD8^+ проводили з використанням МКАТ. Принцип методу полягає в специфічному зв'язуванні МКАТ, що мічені флуоресцентним барвником FITC, з відповідними поверхневими антигенами імунокомпетентних клітин. За допомогою флуоресцентного мікроскопа рахували відсотковий рівень клітин відповідної субпопуляції.

Дослідження ендокринного й імунного статусів проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії «Хелп-Клініка».

Інструментальні методи. Ультразвукове і доплерометричне дослідження органів малого таза проводили за допомогою ультразвукового сканера MINDRAY M7 (Китай) з використанням трансабдомінального датчика 3,5 МГц і трансвагінального датчика 6,5-7 МГц. При проведенні ехографії органів малого таза оцінювалися розміри тіла та шийки матки, структура міометрія, товщина й ехоструктура ендометрія, стан яєчників. УЗД у пацієнток контрольної групи проводилося у фазі ранньої проліферації на 5-7-й день менструального циклу, у жінок ОГ з АМК - при первинному обстеженні і в динаміці діагностики та лікування в процесі верифікації діагнозу.

Оцінювання стану матки проводилося в кількох площинах. Довжина та товщина тіла матки вимірювалися в суворо сагітальному трансвагінальному скануванні тіла матки. За довжину було взято найбільшу відстань між зовнішнім контуром дна матки й точкою проєкції внутрішнього зіву. Товщину матки вимірювали між зовнішніми контурами задньої та передньої стінок матки за віссю, що розташована суворо перпендикулярно до тієї лінії, за якою вимірювалася її довжина. Ширина матки визначалася при поперечному скануванні, суворо горизонтально. Шириною тіла матки вважається найбільша відстань між правим і лівим краями тіла матки (*margo uteri dexter et sinister*).

Особливу увагу було приділено стану ендометрія. Оцінювалася товщина ендометрія як один з чинників діагностики гіперпластичного процесу. Товщину ендометрія порівнювали з нормативними показниками для певного дня менструального циклу. З огляду на те, що подекуди через вісь матки, звукопровідність міометрія мали місце труднощі з оцінюванням ендометрія, у всіх пацієнток було оцінено його ехоструктуру та васкуляризацію.

При дослідженні яєчників визначали їхні розміри, вимірювали діаметр та оцінювали структуру, характеризували фолікулярний апарат, підраховували кількість фолікулів.

Стан кровотоку в маткових, базальних і спіральних артеріях оцінювався за допомогою доплерометричного дослідження [228]. При цьому використовувався датчик 3-7 МГц, частотний фільтр 100 Гц та пробний об'єм 2 мм.

Візуалізація маткової артерії проводилася в поздовжній площині на рівні перешийка матки - ділянки переходу шийки матки в тіло. Спочатку отримували поздовжнє зображення шийки матки, після чого зміщували датчик у латеральний бік, доки не починав чітко візуалізуватися судинний пучок матки на рівні суправагінальної частини шийки матки. При поперечному скануванні на цьому рівні визначаються гілки маткової артерії, пенетровані в глиб міометрія.

Щоб отримати КСК базальних і спіральних артерій, пробний об'єм пульсаційного доплера встановлювали для базальних артерій на лінії, що розмежовує міометрій та ендометрій, а для спіральних артерій - у товщі ендометрія.

Якісна характеристика КСК базувалася на оцінюванні фаз систоли й діастоли серцевого циклу та порівнянні їх з показниками групи контролю.

При вивченні кривих швидкостей кровотоку в досліджуваних судинах оцінювали пікову систолічну швидкість кровотоку (ПСШ), максимальну систолічну швидкість кровотоку (V_c), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_d) й усереднену за часом швидкість кровотоку (V_{cp}) з подальшим розрахунком пульсаційного індекса (ПІ). Цей індекс є кутнезалежним показником і дає змогу оцінити периферичний судинний опір.

Індекс обчислювали за формулою, запропонованою авторами [23]:

$$ПІ = (V_c - V_d) / V_{cp} \quad (2.1)$$

Магнітно-резонансна томографія – томографічний метод дослідження внутрішніх органів і тканин. Метод ґрунтується на використанні фізичного явища ядерного магнітного резонансу та заснований на вимірюванні електромагнітного відгуку ядер атомів водню на збудження їх певною комбінацією електромагнітних хвиль у постійному магнітному полі високої напруженості. Метод ядерного магнітного резонансу дозволяє вивчати організм людини на основі насиченості тканин організму воднем і особливостей їх магнітних властивостей, пов'язаних з перебуванням в оточенні різних атомів і молекул. При проведенні МРТ створюються серії знімків тканин і органів

людини в різних проєкціях, які обробляються та оцінюються фахівцем, що дає можливість установити точний діагноз.

З діагностично-лікувальною метою пацієнткам ОГ проводилась гістероскопія з подальшим гістоморфологічним дослідженням матеріалу.

Гістоморфологічне дослідження. Морфологічне дослідження дає можливість оцінити характер патологічного процесу на підставі макроскопічної оцінки та при мікроскопічному дослідженні. Макроскопічна картина оцінювалася при проведенні гістерорезектоскопії. Для мікроскопічного дослідження матеріал забирали при діагностичному вишкрібанні порожнини матки, шляхом біопсії або ж після гістерорезектоскопії. Відбиралися змінені тканини, уникався забір шматочків тканини з ділянок крововиливів і некрозу. Отримані зразки фіксувалися в 10% розчині формаліну, потім доставлялися в лабораторію. Для проведення подальшого гістологічного аналізу отримані зразки заморожувалися і нарізалися спеціальним різальним приладом - мікротомом та забарвлювалися гематоксиліном та еозином, а також використовували забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном та за методом Маллорі. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій давали загальну оцінку стану досліджуваних тканин: визначали характер патологічного процесу, проводили гістологічну верифікацію доброякісної проліферативної патології ендометрія (поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія, субмукозні фіброматозні вузли). Гістоморфологічне дослідження отриманого матеріалу проводилося в умовах патогістологічної лабораторії КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова» Харківської міської ради.

Методи лікування. Згідно клінічним протоколам з акушерської та гінекологічної допомоги (Наказ МОЗ України № 353 від 13.04.2016) [37], усім пацієнткам ОГ з лікувально-діагностичною метою та подальшим морфологічним дослідженням було проведено гістероскопію, у виключних випадках вишкрібання порожнини матки (6 жінок ОГ - 6%).

Гістероскопія - трансцервікальне дослідження порожнини матки за допомогою ендоскопа. Вона дозволяє проводити ряд ефективних оперативних втручань при внутрішньоматковій патології одночасно з її діагностуванням. Гістероскопія проводиться як планово, так і при невідкладних станах.

Для проведення гістерорезектоскопії застосовувався монополярний гістерорезектоскоп KARL STORZ (Німеччина). Він складається з оптичної системи діаметром 4 мм і тубуса з біопсійним каналом для введення контрастної речовини і виконання інших маніпуляцій (уведення інструментів, зрошення та аспірації). Оперативні втручання здійснювалися за допомогою набору мікроінструментів діаметром 1-3 мм та електрохірургічного коагулятора EMED ES 350 (Польща).

Методика виконання гістероскопії. Перед проведенням гістероскопії пацієнтці робили очисну клізму, проводили бриття зовнішніх статевих органів, санацію піхви. Безпосередньо перед операцією пацієнтка спорожнювала сечовий міхур. Операцію проводили натще. Пацієнтка знаходилася в стандартному положенні на гінекологічному кріслі, як при малих гінекологічних операціях.

Гістерорезектоскопію проводив один оператор. Операційна сестра виконувала роль асистента. Знеболення забезпечував лікар-анестезіолог.

Етапи проведення гістероскопії: обробка операційного поля, оголення шийки матки в дзеркалах, фіксація шийки матки за передню губу, обробка шийки матки та піхви розчином антисептика, зондування порожнини матки, дилатація цервікального каналу розширювачами Гегара до №8-11, введення тубуса гістерорезектоскопа в порожнину матки та її огляд, при необхідності маніпуляція в порожнині матки, біопсія, виведення інструмента.

Проводився повний огляд порожнини матки. Після введення тубуса гістерорезектоскопа в порожнину матки спочатку проводили панорамну гістероскопію. При цьому тубус інструмента знаходився за внутрішнім вічком цервікального каналу так, щоб поле зору охопило всю маткову порожнину. Визначали її форму, розміри, наявність чи відсутність деформацій її стінок, патологічних утворень, висоту і колір слизової оболонки, проводили детальний

огляд ендометрія. Тубус гістероскопа наближали до центра дна матки. При цьому головними орієнтирами були вічка маткових труб. Після огляду ендометрія дна матки, оглядали трубні вічка. При цьому звертали увагу на їх наявність, форму, розміри, характер та висоту ендометрія в ділянці трубних кутів, наявність чи відсутність патологічних утворень. Наближаючи кінець гістерорезектоскопа до стінок матки, детально оглядали ендометрій та судинний малюнок поверхні передньої, задньої та бокових стінок матки. При виявленні патологічних утворень у порожнині матки, визначали їх консистенцію за допомогою гістероскопічних інструментів, за необхідності – проводили інтраопераційну корекцію патології. Кінцевим етапом була прицільна біопсія ділянок ендометрія та остаточний огляд порожнини матки. Після закінчення дослідження гістерорезектоскоп виводили з порожнини матки. Використовувався метод рідинної гістерорезектоскопії з уведенням в порожнину матки 5% розчину глюкози.

В стаціонарі при матковій кровотечі основним було досягнення гемостазу. Проводили лікування постгеморагічної анемії (при її наявності), призначали препарати заліза та ВМК.

Залежно від наступного лікування пацієток ОГ було розподілено на дві підгрупи: I-A (27 жінок) та I-B (73 жінки).

Пацієнтки підгрупи I-A отримували гормональну терапію (КОК) з метою досягнення гемостазу та подальшої корекції гормональних порушень (протягом 3-6 місяців). Дана терапія призначалася диференційовано, залежно від варіанта АМК з урахуванням результатів гістологічного дослідження.

До підгрупи I-B увійшли пацієнтки, яким було протипоказано прийом гормональних препаратів (КОК). Протипоказаннями були: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет II типу, ожиріння II і III ст., варикозне розширення вен нижніх кінцівок, куріння.

Всім пацієткам ОГ було рекомендовано регуляцію режиму праці, харчування та відпочинку з уникненням стресових ситуацій і негативних емоцій.

Також жінкам ОГ призначали вітамін Д, враховуючи рівень Д25-гідроксिवітаміну у СК.

На сучасному етапі науковці все більше уваги приділяють вивченню вітаміна Д. Доведено, що в організмі, у клітинах різних органів та тканин виявлені специфічні рецептори до вітаміну Д, тому його почали розглядати, як Д-гормон, необхідний для забезпечення широкого спектра фізіологічних процесів у всіх органах і системах [91, 200]. Дефіцит вітаміну Д широко розповсюджений серед жінок у всьому світі. Оскільки доведено залежність між рівнем вітаміну Д та супутньою ЕП [34], було вирішено дослідити його рівень.

Для коригування мікронутрієнтного статусу та враховуючи рівень Д25-гідроксивітаміну у СК, проводили розрахунок дози вітаміну Д3 (холекальциферол) (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Розрахунок дози вітаміну Д

Очікуваний рівень (нг/мл)	20	30	40	
Рекомендована добова доза вітаміну Д3 (МО)				
Найвищий рівень (нг/мл)	10	2000	4000	6000
	15	1000	3000	6000
	20		2000	5000
	25		1000	4000

З метою попередження виникнення рецидивів АМК жінкам підгрупи І-В призначався препарат з рівнем високоочищеного індол-3-карбінолу. Індол-3-карбінол - це біоактивна речовина, що міститься в рослинах сімейства хрестоцвітих і має антиестрогенну й антипроліферативну активність. Він нормалізує метаболізм естрогенів в організмі й перешкоджає розвитку естроген-залежних процесів [31, 41] Ефективний при гіперпроліферативних процесах у клітинах епітеліального походження репродуктивної системи жінки. Має позитивний вплив на гіперпластичні процеси в органах жіночої репродуктивної

системи, обумовлені порушеннями в регуляції клітинного поділу. Призначали 90-200 мг двічі на добу до або під час їжі протягом 3-6 місяців.

Усі жінки ОГ проконсультовані суміжними фахівцями щодо медикаментозної корекції екстрагенітальної патології та при необхідності отримували відповідне лікування.

Методи статистичного аналізу. Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення «Statistica for Windows».

Для представлення даних використовувалися медіана і середнє значення як показники міри розташування; стандартне відхилення і квартилі як показники міри розсіювання; мінімальне і максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Перевірка статистичних гіпотез проводилася методами непараметричної статистики. Для порівняння непов'язаних вибірок використовувалися критерії Колмогорова-Смірнова і Манна-Уїтні; для дослідження впливу незалежної змінної на залежну застосовувалися непараметричні аналоги дисперсійного аналізу: критерій Краскела-Уоліса і медіанний тест; для аналізу динаміки використовували критерій Вілкоксона-Мана-Уїтні для пов'язаних вибірок. Для дослідження кореляційного взаємозв'язку між двома ранговими змінними застосовувався коефіцієнт рангової кореляції r -Спірмена.

Для створення моделі прогнозування застосовували дискримінантний аналіз як метод багатовимірної статистики.

При аналізі та порівнянні показників номінальної шкали застосовували таблиці пов'язаності та критерій χ^2 Пірсона.

Висновки до розділу 2

Ураховуючи отримані результати слід зазначити, що в групах спостереження переважали жінки середнього репродуктивного віку. Найпоширенішою ЕП у жінок з АМК були хвороби ендокринної системи, кровообігу, органів травлення. Надлишкова маса тіла в пацієток ОГ

відзначалася в 4,5 рази частіше, а ожиріння I-III ступенів - у 8 разів частіше, ніж у жінок КГ. У 41% пацієток спостерігалось поєднання двох та більш соматичних захворювань. У 62% жінок ОГ діагностувалася вторинна постгеморагічна анемія. У жінок ОГ частіше, ніж у КГ, виявлялися шкідливі звички (паління). В ОГ 72% жінок займалися різними видами діяльності, зокрема 38% осіб - розумовою працею, у 18% жінок робота була пов'язана з виробничими шкідливостями, 16% - займалися фізичною працею.

Порушення становлення основної функції репродуктивної системи (менструальної) у пацієток ОГ виявлялися вірогідно частіше, ніж у жінок КГ. Крім того, в ОГ удвічі частіше спостерігався обтяжений гінекологічний анамнез. Найпоширенішими серед порушень були - передменструальний синдром (39%), поліменорея (38%) та дисменорея (44%). Наявність нерегулярного менструального циклу відзначали 48% жінок ОГ та 16% жінок КГ. У жінок ОГ в анамнезі частіше, ніж у КГ, діагностувалася гінекологічна патологія, а саме: ерозія шийки матки (54% та 26%), сальпінгоофорит (69% та 34%), кіста яєчника (24% та 18%), поліп ендометрія (36% та 18%), гіперплазія ендометрія (38% та 8%), АМК (41% та 4%), ПОМЦ (18% та 6% відповідно).

Матеріали розділу представлено в публікації

1. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blagoveshchensky EV, Blagoveshchensky RE. Clinical and diagnostic aspects of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women with extragenital pathology. *Reproductive endocrinology*. 2021;3(59):101-104. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.101-104

2. Благовещенський РЄ. Сучасні методи лікування гіперпластичних процесів ендометрію в жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с. 234-235.

3. Благовещенський РЄ. Оптимізація сучасної діагностики аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 198-200.

РОЗДІЛ 3

СТАН ПОРОЖНИНИ МАТКИ В ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Відповідно до прогресу в технологіях, ультразвукове дослідження стало одним із стандартних методів діагностики АМК, тому можна зважати УЗД неінвазивним біомаркером візуалізації АМК [108]. Що найважливіше, УЗД використовують для оцінювання ефективності терапії та прогнозування відповіді на лікування, з метою забезпечення індивідуального догляду [145]. Хоч трансвагінальне УЗД є зазвичай найдоступнішим методом візуалізації, який дає чітке уявлення про більшість патологічних станів матки та її придатків [199, 238], воно не є на 100% чутливим, тому може потребувати проведення додаткових методів дослідження, зокрема МРТ, гістероскопії. Так, M. Sauvan et al. [206] під час обстеження жінок з потовщенням ендометрія виявили кореляцію між трансвагінальним УЗД та результатами гістероскопії. Фахівці дійшли висновку про неможливість використання зазначеного методу як єдиного в разі оцінювання внутрішньоматкової патології. На думку інших дослідників, у разі складнощів виявлення змін ендометрія за даними УЗД у жінок з АМК немає потреби доповнювати цей підхід іншими методами, проте необхідно провести УЗД у динаміці [129, 198].

Для покращення діагностики структурних причин АМК група експертів з морфологічного ультразвукового оцінювання розробила детальні критерії патології порожнини матки за допомогою трансвагінального УЗД [230, 231]. Це має велике значення для клінічної практики та стандартизації звітувань наукових досліджень про результати УЗД для зменшення варіабельності в процесі оцінювання патології та для визначення ефекту медикаментозного чи хірургічного лікування.

Отже, найпоширенішим методом обстеження для виявлення патології порожнини матки є УЗД. Це неінвазивне, доступне, нескладне, дешеве та високоінформативне дослідження, яке дає можливість виявити кількісні та якісні особливості ендометрія й оцінити його кровопостачання [25].

Трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) для діагностики структурних аномалій ендометрія отримує все більше застосування [28]. Крім того, відповідно до рекомендацій Американської асоціації гінекологів-лапароскопістів (AAGL, 2012), проведення кольорового чи енергетичного доплерівського дослідження на додаток до ТВУЗД збільшує можливість діагностики поліпів ендометрія (рівень В), додавання внутрішньоматкового контрасту до сонографії (з 3D-візуалізацією або без) покращує візуалізацію поліпів ендометрія (рівень В) [51, 189].

Згідно з літературними даними, ультразвуковими критеріями постановки діагнозу гіперплазії ендометрія є потовщення ендометрія (10 мм і більше в I фазу циклу; 15 мм і більше - у II), неоднорідна структура з різними за формою та розмірами анехогенними включеннями, підвищена ехогенність, чіткі та рівні зовнішні контури М-еха. Патологічні включення в порожнині матки можуть мати різні розміри та давати акустичну тінь [19, 25].

Доплерівське УЗД в поєднанні з ТВУЗД може бути варіантом діагностики АМК, яке дає змогу уникнути такої інвазивної процедури, як біопсія ендометрія. Достатня кількість досліджень присвячена доплерометричному оцінюванню стану МА при АМК [103, 241], але здебільшого ці дослідження стосуються жінок постменопаузального періоду [65, 205]. Тому перспективними є визначення периферичного судинного опору в судинах матки в жінок репродуктивного віку з ЕП, які страждають на АМК, виявлення взаємозв'язку між даними доплерометричного дослідження та гістоморфологічними результатами.

Метою цього розділу є встановлення особливостей стану порожнини матки в жінок з ЕП при АМК за допомогою сучасних діагностичних методів.

3.1 Неінвазивні й інвазивні лікувально-діагностичні методи оцінювання стану порожнини матки в жінок з АМК та ЕП

Результати ехографії демонструють, що в жінок групи контролю розміри матки відповідали фізіологічним нормам (табл. 5.1). Порожнина матки в них була без додаткових включень. Середнє М-ехо оцінювалося в першу фазу менструального циклу. Виявлено, що його товщина становила 6 ± 3 мм та характеризувалося рівними чіткими контурами, підвищеною ехоциільністю.

Таблиця 3.1

Ехографічні характеристики розмірів матки в жінок групи контролю

Довжина, мм	Товщина, мм	Ширина, мм	Об'єм, см ³
60,1 \pm 7,1	41,4 \pm 5,9	58,7 \pm 4,3	66,5 \pm 13,0

Жінок ОГ додатково розподілили на підгрупи залежно від виявлених патологічних змін у порожнині матки: поліп ендометрія (ПЕ), залозистий поліп (ЗП), аденофіброматозний поліп (АФП), субмукозна лейоміома (СЛ), поліп ендометрія та субмукозна лейоміома (ПСЛ), гіперплазія ендометрія (ГЕ), гіперплазія ендометрія в поєднанні із субмукозна лейоміома (ГСЛ) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота ехографічних змін у порожнині матки жінок ОГ

Ехографічне оцінювання	Кількість жінок, абс. число, (%)
Поліп ендометрія	25 (25%)
- залозисті поліпи	18 (18%)
- аденофіброматозні поліпи	7 (7%)
Субмукозна лейоміома	9 (9%)
Поліп ендометрія + субмукозна лейоміома	15 (15%)
Гіперплазія ендометрія	28 (28%)
Гіперплазія ендометрія + субмукозна лейоміома	23 (23%)

Розміри матки в пацієток ОГ коливалися залежно від виявлених змін у її порожнині (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Ехографічні характеристики розмірів матки в жінок ОГ

Порожнина матки	Довжина, мм	Товщина, мм	Ширина, мм	Об'єм, см ³
ПЕ	62,4±5,7	43,1±7,8	60,4±6,6	67,3±17,9
СЛ	68,6±6,2*	45,3±6,3	62,5±5,9	74,1±15,6*
ПСЛ	72,5±5,8*	47,2±6,1*	66,0±4,3*	73,5±14,4*
ГЕ	65,7±7,6*	46,4±4,7*	63,6±4,6	71,0±18,9*
ГСЛ	77,4±6,9*	50,2±5,1*	68,4±5,0*	76,3±19,7*
КГ	60,1±7,1	41,4±5,9	58,7±4,3	66,5±13,0

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі розбіжності порівняно з контрольною групою (ККУ, КМУ)

Аналіз отриманих даних показав, що в ОГ середня довжина матки була найменшою в пацієток з поліпом ендометрія (ККУ, КМУ, $p < 0,05$). Збільшення товщини й ширини матки також було менш виражене в цієї категорії обстежених (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), тоді як найбільші розміри матки зареєстровано в жінок із субмукозною лейоміомою матки й гіперпластичним процесом ендометрія.

Товщина ендометрія в жінок ОГ становила 12 ± 4 мм. У пацієток з гіперпластичним процесом ендометрія спостерігалася підвищена ехогенність ендометрія, неоднорідна структура з ділянками анехогенних включень різних розмірів (рис. 3.1).



Рис. 3.1 - Гіперпластичний процес ендометрія. Пацієнтка А., історія хвороби № 367.

При проведенні УЗД у 20 (20%) пацієток виникла підозра на поліпи середніх розмірів - 8 ± 3 мм. При проведенні гістологічного дослідження діагноз було підтверджено. Так, у 15 (15%) жінок виявлено одиничні або множинні утворення круглястої чи овальної форми, зниженої або неоднорідної структури (ЗП, рис. 3.2). У 8 (8%) обстежених такі утворення були підвищеної ехогенності із чіткими контурами (АФП, рис. 3.3). Усі утворення відділялися від оточуючих тканин гіпоехогенним обідком. У 3 (3%) жінок було виявлено поліпи порожнини матки великих розмірів: 12 ± 2 мм (рис. 3.4).



Рис. 3.2 - Залозистий поліп порожнини матки. Пацієнтка Л., історія хвороби № 107

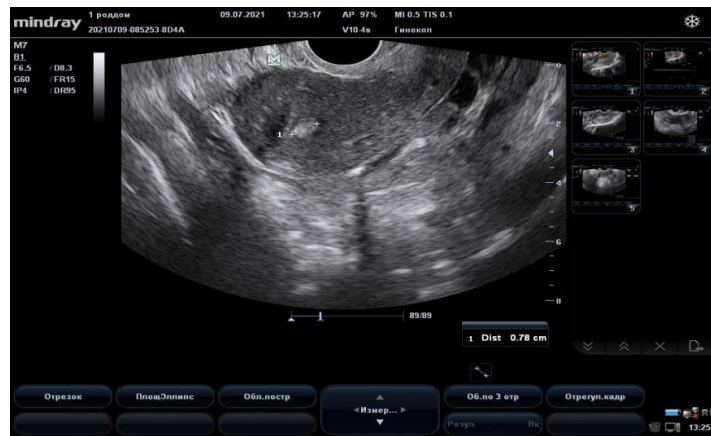


Рис. 3.3 - Аденофіброматозний поліп порожнини матки. Пацієнтка В., історія хвороби № 63



Рис. 3.4 - Поліп порожнини матки великих розмірів. Пацієнтка К., історія хвороби № 162

При підозрі на субмукозну фіброміому матки для уточнення діагнозу жінкам ОГ УЗД проводилося в динаміці спостереження. У 46 (46%) пацієнток ОГ в порожнині матки візуалізувалося утворення розмірами 16 ± 4 мм круглястої чи овальної форми із чіткими, рівними контурами низької ехогенності. Ці утворення було розцінено як субмукозні лейматозні вузли (рис. 3.5). У 15 (15%) осіб було виявлено поєднання поліпа ендометрія та субмукозної лейоміоми (рис. 3.6).

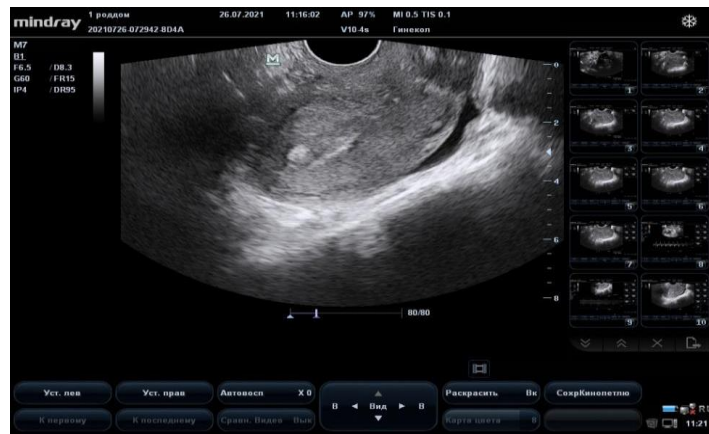


Рис. 3.5 - Субмукозна лейоміома Пацієнтка І., історія хвороби № 102



Рис. 3.6 - Поліп ендометрія та субмукозна лейоміома матки Пацієнтка Ц., історія хвороби № 178

При проведенні доплерометричного дослідження ендометріальний кровоток характеризувався нечисленними судинами, що рівномірно розташовувалися в периферичних відділах ендометрія.

При гіперпластичних процесах ендометрія характерною рисою ендометріального кровотоку були підвищена швидкість і резистентність (рис. 3.7).

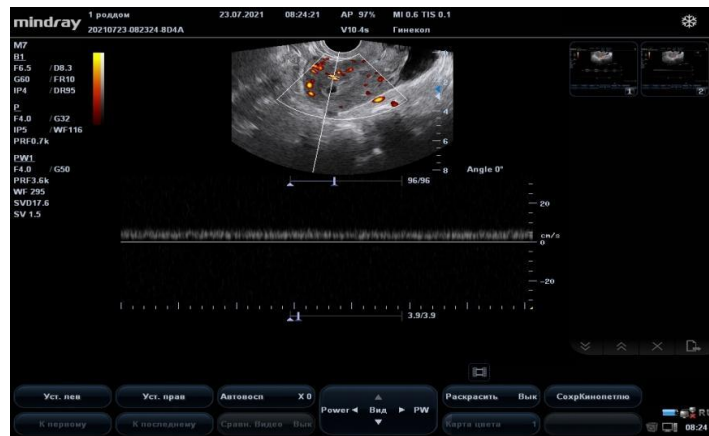


Рис. 3.7 - Інтраендометріальний периферичний кровоток. Спектр кривої венозного типу. Пацієнтка Г., історія хвороби № 18

При проведенні доплерометричного дослідження порожнини матки з поліпом ендометрія характерною ознакою була «судинна ніжка» (рис. 3.8).



Рис. 3.8 - Доплерометричне дослідження. «Судинна ніжка» поліпа ендометрія. Пацієнтка Г., історія хвороби № 341

Для проведення диференціальної діагностики між поліпом ендометрія та субмукозною лейоміомою було використано кольорове доплерівське картування. Відсутність «судинної ніжки» та наявність кровотоку по периферії утворення свідчили на користь субмукозного лейоматозного вузла. Для підтвердження діагнозу пацієнткам ОГ було виконано МРТ (рис. 3.9).

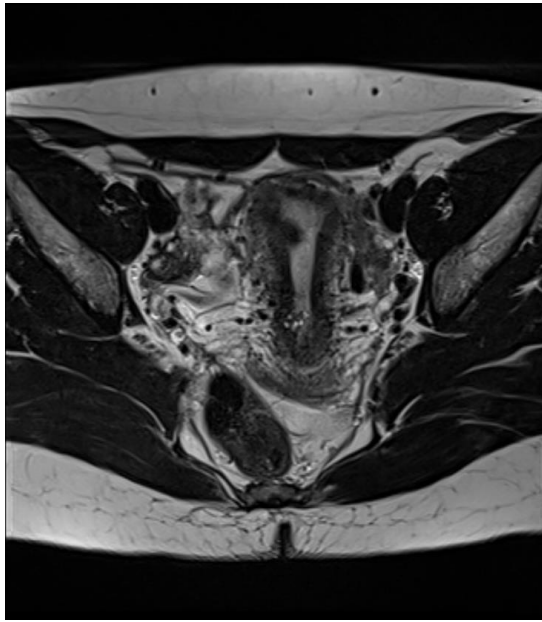


Рис. 3.9 - Магнітно-резонансна томографія. Субмукозний лейоматозний вузол. Пацієнтка З., історія хвороби № 526

D. Pandey et al. [197] описали спосіб гістероскопічної візуалізації ендометріальної порожнини щодо встановлення закономірності для різних варіантів і патологій ендометрія у випадках АМК. На думку авторів, гістероскопічне розпізнавання візерунків є корисною концепцією для визначення жінок, у яких слід взяти зразки для гістопатологічної діагностики. Автори дали назви гістологічним шаблонам, асоціюючи зображення з річчю, яку зазвичай можна побачити в повсякденному житті: зоряне небо - атрофічний ендометрій, полуниця - секреторний ендометрій, виступи у формі язика - поліпи ендометрія, галькові камені - міоматозні поліпи, поліпоподібний малюнок - гіперплазія ендометрія, цереброїдна картина - карцинома ендометрія. Отже, встановлено, що гістероскопічне розпізнавання патернів можна використовувати для високоефективного виявлення секреторного ендометрія, поліпів і злоякісних новоутворень.

Під час проведеного дослідження пацієнткам ОГ з лікувально-діагностичною метою виконували гістероскопію.



Рис. 3.10 - Гістероскопія. Поліп ендометрія. Пацієнтка Р., історія хвороби № 289



Рис. 3.11 - Гістероскопія. Коагуляція ніжки поліпа. Пацієнтка Р., історія хвороби № 289.

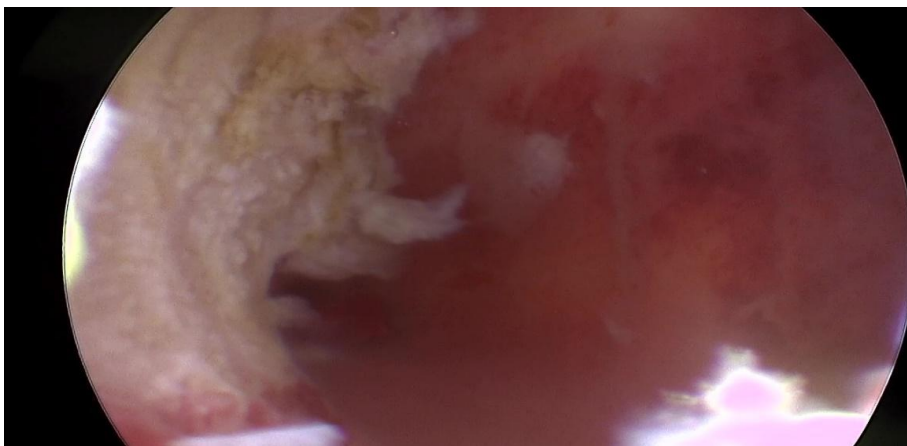


Рис. 3.12 - Гістероскопія. Стан порожнини матки після видаленого поліпа. Пацієнтка Р., історія хвороби № 289.

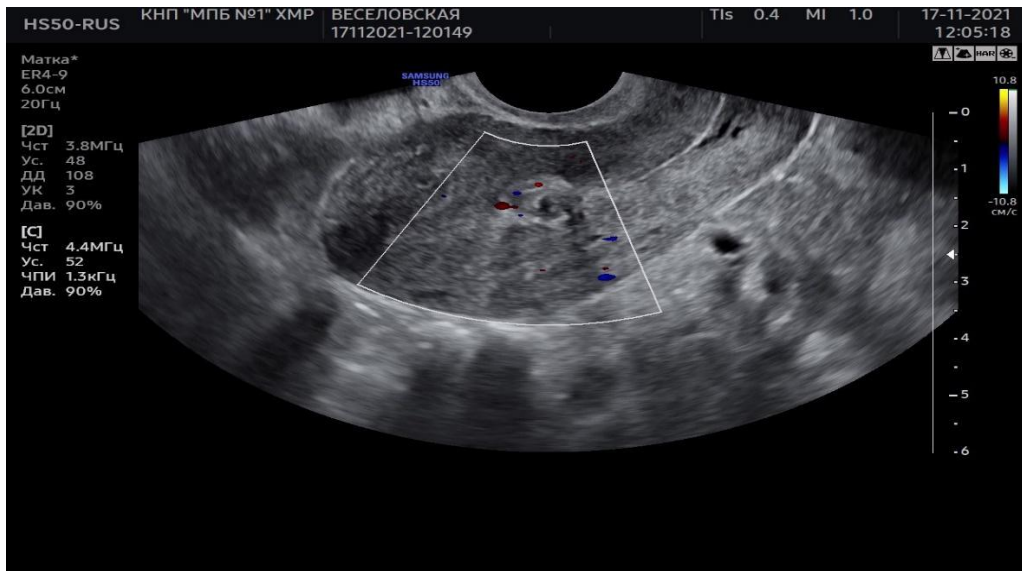


Рис. 3.13 – Доплерометричне дослідження. Кровообіг у підслизовому лейоматозному вузлі. Пацієнтка Е., історія хвороби № 209.



Рис. 3.14 - Гістероскопія. Детекція лейоматозного вузла (3-й тип). Пацієнтка Е., історія хвороби № 209.



Рис. 3.15 - Гістероскопія. Ревізія та детекція лейоматозного вузла (3-й тип). Пацієнтка Е., історія хвороби № 209.

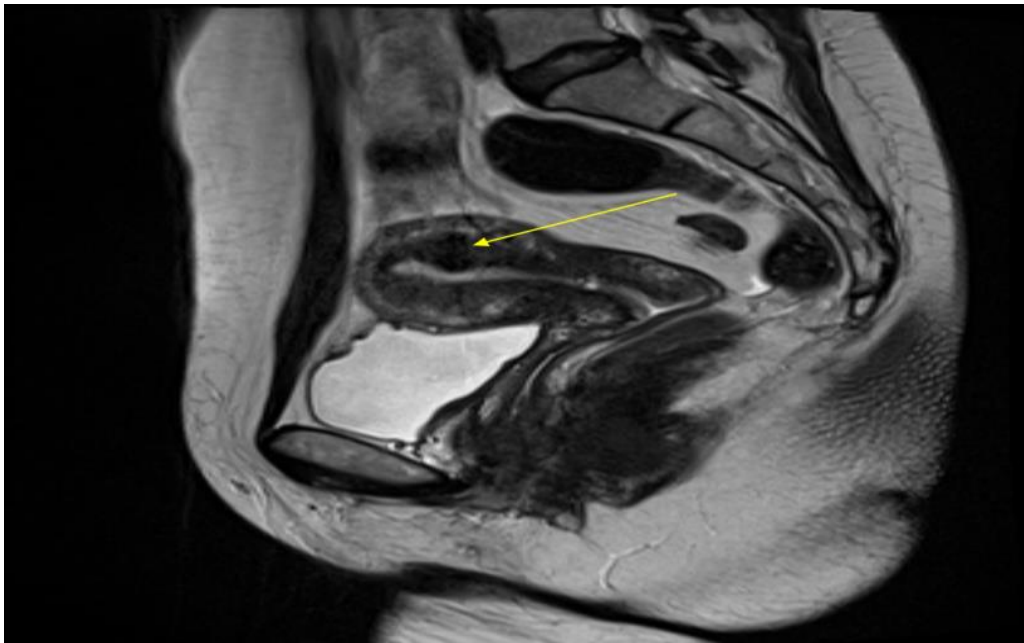


Рис. 3.16 - Томографічне дослідження органів малого таза. Лейоматозний вузол. Пацієнтка Е., історія хвороби № 209.

3.2 Доплерометричне оцінювання маткового кровообігу в жінок з АМК та ЕП

При проведенні доплерометричного дослідження проаналізовано кровоток у маткових, базальних і спіральних артеріях залежно від ехографічного оцінювання стану порожнини матки в пацієнок контрольної (табл. 3.4) й основної груп (рис. 3.17- 3.19).

При ПІ у правій і лівій МА було виявлено, що ці показники не мали достовірних розбіжностей при вимірюванні в тієї самої жінки, тому для подальшого дослідження враховувався середній ПІ МА.

Таблиця 3.4

Показники ПІ в досліджених судинах у групі контролю

Дослід- жувані судини	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні- мум	Макси- мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
МА	1,67	1,65	1,50	2,67	1,58	1,74	1,74
БА	0,67	0,67	0,58	0,79	0,60	0,72	0,72
СА	0,58	0,59	0,49	0,69	0,53	0,64	0,64

Так, у жінок контрольної групи медіанне значення ПІ в МА становило 1,65, а верхній та нижній квартилі були в межах 1,58 і 1,74 відповідно. У БА розмах варіації становив 0,60 – 0,72, а значення медіани - 0,67. У СА розмах варіації був на рівні 0,53–0,64, а значення медіани становило 0,59. На момент постановки діагнозу в обстежених пацієнок було встановлено достовірне збільшення рівня ПІ в усіх досліджуваних судинах порівняно з відповідними значеннями в КГ (ККУ, КМУ, $p < 0,001$).

При дослідженні ПІ в МА визначено перевищення індексу в ОГ порівняно з групою контролю (рис. 3.17). В ОГ ПІ було досліджено залежно від визначених ехографічних змін у порожнині матки. У жінок із ЗП інтерквартильний розмах становив 1,73 ÷ 2,39, а медіанне значення цього показника – 2,07. У пацієнок

з АФП отримано такі дані: інтерквартильний розмах – $1,89 \div 2,76$, медіанне значення - $2,15$. У пацієток ОГ із СЛ інтерквартильний розмах був на рівні $1,58 \div 2,14$, медіанне значення - $1,9$, а в пацієток з ПСЛ інтерквартильний розмах був $1,7 \div 2,43$, медіанне значення - $2,17$. У жінок з ГЕ інтерквартильний розмах - $1,67 \div 2,40$, медіанне значення – $2,04$, у жінок з ГСЛ - $1,72 \div 2,46$ та $1,99$, відповідно.

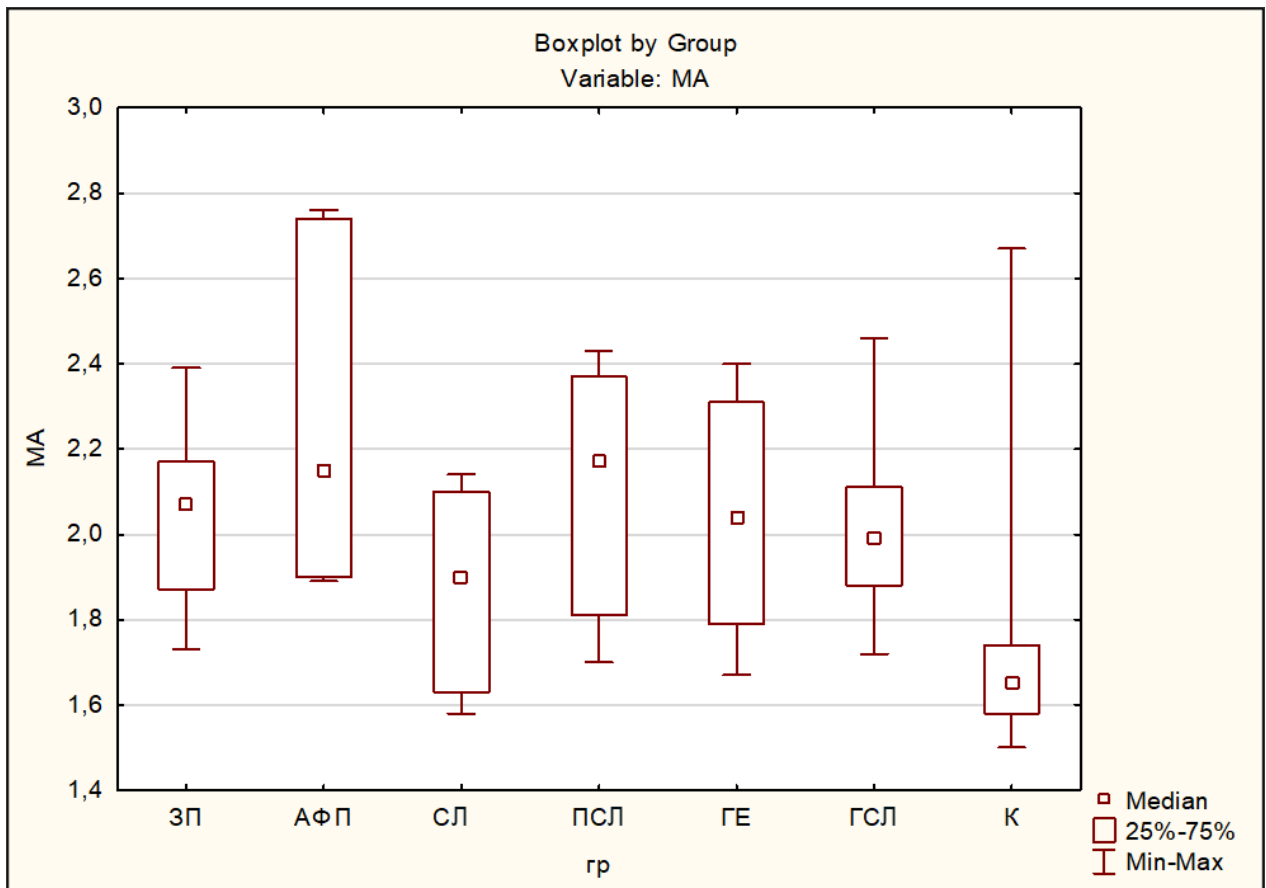


Рис. 3.17 - Рівень ПІ в МА жінок ОГ та КГ залежно від ехографічних змін у порожнині матки

При визначенні ПІ в БА в пацієток КГ виявлено: медіана – $0,67$; інтерквартильний розмах - $0,58 \div 0,79$. Водночас медіанне значення цього показника в пацієток із ЗП та АФП – $1,05$ і $1,00$ відповідно (з інтерквартильним розмахом $0,90 \div 1,14$ у жінок із ЗП і $0,86 \div 1,10$ - з АФП) (рис. 3.18). У пацієток із СЛ і ПСЛ медіанне значення ПІ становило $0,97$ й $1,07$ відповідно (з інтерквартильним розмахом $0,87 \div 1,07$ та $0,95 \div 1,20$). У жінок ОГ з ГЕ та ГСЛ

медіанне значення ПІ було на рівні 0,89 і 0,96 відповідно (з інтерквартильним розмахом $0,80 \div 0,96$ та $0,82 \div 1,06$). Найвищий рівень ПІ був у жінок з ПСЛ і перевищував цей індекс в 1,6 раза порівняно з групою контролю.

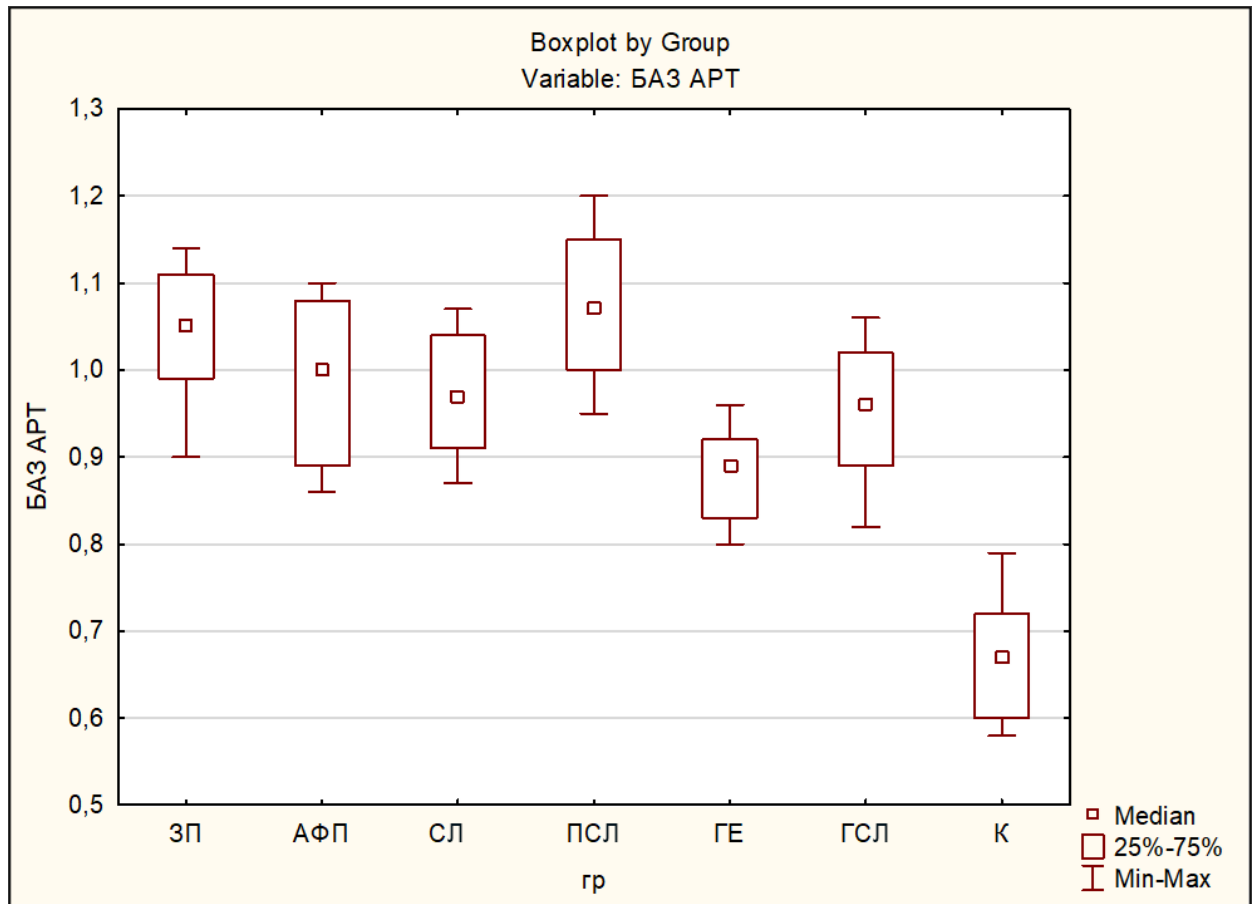


Рис. 3.18 - Рівень ПІ в БА жінок КГ та ОГ залежно від ехографічних змін у порожнині матки

При дослідженні ПІ в СА визначено підвищення його рівня в ОГ порівняно з КГ в 1,89 раза (рис. 3.19). У групі пацієток із ЗП інтерквартильний розмах був $0,77 \div 0,99$, а медіанне значення цього показника - 0,89. У групі з АФП отримано такі дані: інтерквартильний розмах - $1,00 \div 1,20$, медіанне значення - 1,12. У групі із СЛ інтерквартильний розмах становив $0,82 \div 1,05$, медіанне значення - 0,97, а в групі з ПСЛ інтерквартильний розмах був на рівні $0,97 \div 1,22$, медіанне значення - 1,09. У групах з ГЕ та ГСЛ інтерквартильний

розмах становив $0,78 \div 0,89$ та $0,84 \div 1,12$ відповідно, медіанне значення - $0,82$ і $0,985$. Найвищий рівень ПІ було зареєстровано в жінок з АФП та ПСЛ.

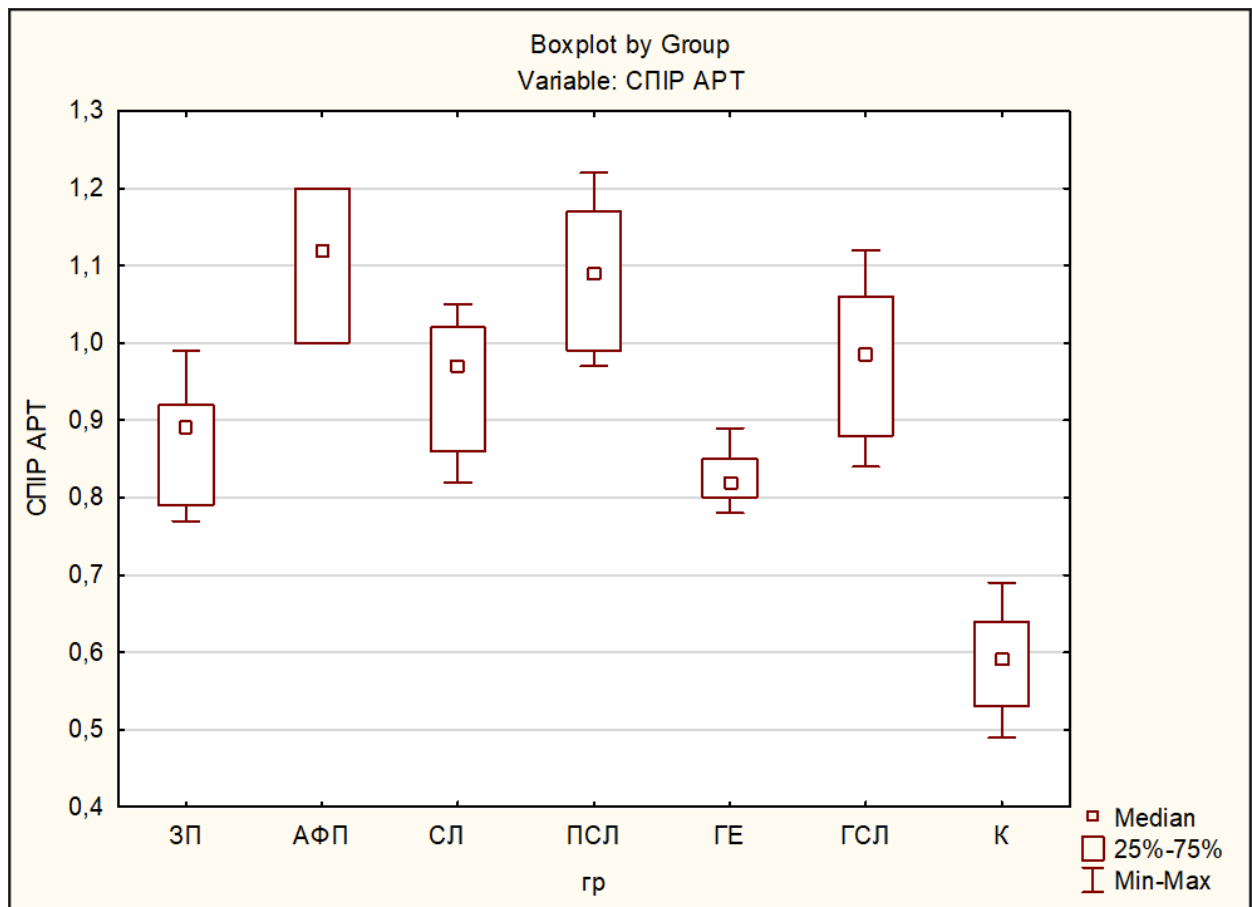


Рис. 3.19 - Рівень ПІ в СА жінок ОГ та КГ залежно від ехографічних змін у порожнині матки

Особливість кровотоку при патологічних процесах в порожнині матки характеризується підвищенням ПІ в маткових, базальних і спіральних артеріях порівняно з показниками в групі контролю.

Висновки до розділу 3

У пацієнок з АМК та ЕП в матці було ехографічно виявлено різноманітні структурні зміни, які після проведення гістероскопії були в подальшому підтвержені морфогістологічно, а саме: гіперплазія ендометрія - 28%, гіперплазія ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою - 23%, залозисті поліпи - 18%, поліп ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою - 15%, субмукозна лейоміома - 9%, аденофіброматозні поліпи - 7%. При УЗД найменші розміри матки спостерігались у пацієнок з поліпом ендометрія, тоді як найбільші розміри матки зареєстровано в жінок з гіперпластичним процесом ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою матки.

При проведенні доплерометричного дослідження кровообігу в МА, БА та СА було визначено, що рівень ПІ в досліджуваних судинах пацієнок ОГ відрізнявся від КГ та залежив від ехографічних змін у порожнині матки. Виявлено статистично значуще підвищення рівня ПІ в досліджуваних судинах пацієнок ОГ. У МА найвищий рівень ПІ був у пацієнок з АФП та ПСЛ та перевищував у 1,3 раза даний показник групи контролю. У БА ПІ в жінок з ПСЛ перевищував цей індекс в КГ в 1,6 раза. Найвищий рівень ПІ в СА було зареєстровано в жінок з АФП та ПСЛ, індекс був вищий за групу контролю в 1,6 раза.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blahoveshchenskyi YV, Tuchkina MY, Blahoveshchenskyi 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>.

2. Весіч ТЛ, Тучкіна ІО, Гузь ІА, Благовещенський РС. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію. *Міжнародний медичний журнал*. 2019;1(97):52-57. (Здобувачем виконано клінічні дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

3. Благовещенський РЄ. Сучасні методи лікування гіперпластичних процесів ендометрію в жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с. 234-235.

4. Благовещенський РЄ. Діагностика аномальних маткових кровотеч в репродуктивному віці. Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2020 листоп. 20; Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти; 2020. с. 18-19.

5. Благовещенский РЕ, Плехова ОА. Современные методы диагностики и лечения нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного возраста. Innovative technologies in science and education: Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference; 2021 March 4-6; Jerusalem, Israel. Jerusalem: International Science Group; 2021. p. 133-134. doi: 10.46299/ISG.2021.I.IX.

6. Благовещенський РЄ. Оптимізація сучасної діагностики аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 198-200.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ В ЖІНОК З АМК НА ТЛІ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА КОРИГУВАННЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

4.1 Характеристика основних показників гормонального стану в жінок з АМК та ЕП

Ефективна діагностика захворювань, що спричиняють АМК, залежить від систематичного вивчення всіх можливих причин. Діагностичні засоби, що використовують під час обстеження цих хворих, полягають, зокрема, у визначенні рівня таких гормонів, як естрадіол (Е2), прогестерон (ПРГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин (ПРЛ), тестостерон (Т). Необхідність цих тестів є індивідуальною та базується насамперед на особливостях пацієнтки.

АМК у жінок репродуктивного віку часто виявляються функціональними порушеннями, які не виникають унаслідок вираженої органічної дисфункції [98], а можуть бути спричинені психологічним, фізичним та/або метаболічним дистресом у вигляді надлишкового викиду тих чи інших гіпоталамічних і гіпофізарних гормонів, що порушує нормальну діяльність гіпофізарно-яєчникової вісі [194]. Функціональне походження АМК встановлюється після виключення інших причин розладу овуляції та менструації, що мають органічну природу [218].

Функція ендометрія людини регулюється стероїдними гормонами яєчників та інших органів, що виробляють андрогени й глюкокортикоїди. Більшість сучасних досліджень зосереджено на впливі естрогенів та ПРГ на ендометрій [15, 167, 237]. Під час секреторної фази менструального циклу ПРГ є домінантним гормоном і потужним протизапальним засобом. Підтримання рівня ПРГ обмежує

запалення ендометрія та впливає на менструальну функцію [144, 171]. Гормональний дисбаланс може призвести до виникнення АМК [107].

Тому для виявлення причин АМК у жінок репродуктивного віку необхідне комплексне дослідження порушень продукування гормонів гіпофізом, яєчниками, щитоподібною залозою тощо.

Дефіцит вітаміну Д став проблемою для охорони здоров'я через його підвищену поширеність серед жінок репродуктивного віку та вищі показники дефіциту в жінок проти чоловіків [54, 196, 219]. Останнім часом велика увага приділяється вивченню зв'язку вітаміну Д з характеристиками менструального циклу жінок. [34, 146, 151]. Так, дослідження К. Łagowska [151] продемонструвало зв'язок між частотою менструальних розладів і низьким рівнем вітаміну Д у молодих жінок віком від 18 до 25 років. А. М. Jukic et al. [146] вивчали концентрацію вітаміну Д і тривалість менструального циклу в жінок репродуктивного віку. Виявлено, що нижча концентрація вітаміну Д корелює з нерегулярним менструальним циклом. Інші автори показали, що дефіцит вітаміну Д може призвести до підвищення паратгормону, що супроводжується синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ), безпліддям через відсутність овуляції та високим рівнем Т. Вітамін Д контролює біосинтез естрогену, безпосередньо регулює ген ароматази та підтримує позаклітинний гомеостаз кальцію. Функції вітаміну Д різноманітні. Так, він суттєво регулює дію інсуліну, що впливає на наявність рецепторів вітаміну Д в β -клітинах підшлункової залози, з якими зв'язується кальцитріол, і стимулює секрецію інсуліну [179], бере участь в обміні кальцію. Дефіцит вітаміну Д з додатковим порушенням регуляції метаболізму кальцію в організмі сприяє пригніченню дозрівання фолікулів яєчників у жінок із СПКЯ. Дослідження показують, що добавки вітаміну Д можуть регулювати перебіг менструального циклу в жінок із СПКЯ [203, 210].

Деякі дослідження свідчать про те, що порушення менструального циклу в жінок може бути наслідком впливу вітаміну Д на синтез антимюллерового гормону (АМГ), який є маркером оваріального резерву. Показано, що приймання

жінками вітаміну Д запобігає сезонним падінням рівня АМГ. У зернистих клітинах людини вітамін Д знижує експресію рецепторів АМГ і ФСГ. Він також змінює секрецію АМГ у гранульозних клітинах фолікулів яєчників і знижує їхню чутливість до ФСГ, який має важливе значення в розвитку фолікулів [97]. Дослідження показують, що низький рівень вітаміну Д корелює з низьким рівнем АМГ, який також пов'язаний зі зменшенням оваріального резерву та підвищенням ФСГ на ранній стадії циклу, що значно знижує фертильність [97, 138, 203].

Вплив вітаміну Д на лікування менструальних розладів потребує додаткових досліджень. Важливо використовувати його оптимальну дозу. У звіті Institute of Medicine (США) зроблено висновок, що дози, нижчі за 10000 ОД/день, зазвичай не пов'язані з токсичністю, тоді як дози, що дорівнюють або перевищують 50000 ОД/день упродовж кількох тижнів або місяців, часто асоціюються з токсичними побічними ефектами [137], які можуть проявлятися у вигляді підвищеної втоми, загальної слабкості, анорексії, поліурії, полідипсії, дегідратації, закрепів, нудоти, блювання, сплутаності свідомості, труднощів зосередження, дратівливості, сонливості, навіть коми, а також бути наслідком гіперкальціємії [80, 148]. N. S. Ismael et al. [139] дійшли висновку, що пероральне застосування вітаміну Д один раз на тиждень у дозі 50000 ОД упродовж двох місяців жінками від 12 до 47 років з гінекологічними проблемами (нерегулярний цикл, менорагії) сприяло усуненню цих проблем.

Отже, метою цього підрозділу роботи було встановлення особливостей гормонального фону в жінок з АМК та ЕП та можливого зв'язку його змін залежно від вмісту вітаміну Д в організмі обстежених пацієнток, а також визначення можливостей коригування виявлених порушень за допомогою розробленого лікувального комплексу.

Із цією метою в СК пацієток основної та контрольної груп визначали рівень ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, Е2, загального Т, ПРГ, лептину та вітаміну Д.

Проведення дискримінантного аналізу групи змінних із застосуванням рангового критерію Краскела - Уолліса (ККУ) продемонструвало, що всі використані показники залежать від групи. Тобто аналіз показників у групах є доцільним і потенційно інформативним.

Дані про рівень ФСГ у СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Рівень ФСГ у жінок з АМК та ЕП, (мМО/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	3,81	3,20	1,80	7,40	2,00	5,40	2,12
АФП	5,50	6,1	2,90	7,40	3,2	7,3	1,82
СЛ	4,88	5,30	2,00	6,40	4,30	5,90	1,37
ПСЛ	3,30	3,00	1,90	7,10	2,70	3,50	1,24
ГЕ	3,41	3,10	1,90	6,30	2,70	3,80	1,17
ГСЛ	3,83	3,80	1,80	6,40	2,90	4,20	1,16
КГ	7,35	7,15	3,60	10,70	6,40	8,40	1,54

Із цих даних видно, що середні значення, а також медіани й розмах варіацій рівня ФСГ крові пацієток ОГ у цілому нижчий, ніж у пацієток КГ. Достовірне зниження рівня цього гормону виявлено в 1,8-2,4 раза в підгрупах ЗП, ПСЛ, ГЕ, ГСЛ (ККУ, $p < 0,01$), тоді як у підгрупі пацієток з АФП та СЛ відзначається тенденція до його підвищення до норми (ККУ, $p < 0,01$).

Дані про рівень ЛГ у СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.2.

Рівень ЛГ у жінок з АМК та ЕП, (мМО/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	3,61	3,00	1,90	6,30	2,70	4,90	1,43
АФП	3,34	3,70	1,90	4,20	2,00	4,20	0,97
СЛ	3,65	3,70	2,10	5,20	2,90	4,30	1,02
ПСЛ	3,53	3,50	1,90	5,30	2,70	4,20	1,01
ГЕ	4,10	3,70	2,20	6,30	3,10	5,20	1,18
ГСЛ	3,35	2,95	1,90	6,10	2,50	3,80	1,24
КГ	5,83	5,95	2,10	7,90	5,20	6,70	1,44

З наведених даних видно, що ЛГ у СК пацієнок ОГ достовірно нижчий, ніж у пацієнок контрольної групи (ККУ, $p < 0,05$). Так, найнижчий рівень цього гормону мав місце в пацієнок з ГСЛ та був у 2 рази меншим за цей показник у КГ.

Дані про рівень ПРЛ у СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.3.

Рівень ПРЛ у жінок з АМК та ЕП, (мМО/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	984,94	943,0	850,0	1168,0	906,0	1108,0	117,98
АФП	1021,28	1010,0	970,0	1132,0	1000,0	1017,0	51,27
СЛ	971,44	989,0	875,0	1045,0	931,0	1018,0	60,64
ПСЛ	957,73	936,0	867,0	1103,0	890,0	1009,0	78,69
ГЕ	936,89	894,0	804,0	1104,0	873,0	967,0	103,17
ГСЛ	992,68	989,0	854,0	1116,0	951,0	1035,0	68,03
КГ	248,68	247,0	70,0	605,0	164,0	307,0	117,87

У 28% жінок ОГ спостерігалось статистично значуще підвищення рівня гормону ПРЛ у СК порівняно з пацієнтками КГ (ККУ, $p < 0,05$), середні дані в

групі пацієток з АМК та ЕП вірогідно переважали такі в КГ. У жінок з АФП рівень цього гормону перевищував показник у КГ в 4 рази.

Пацієткам зі значно підвищеними рівнями ПРЛ, рекомендовано рентгенологічне дослідження (МРТ) турецького сідла, в них виявлено відсутність новоутворень гіпофізу. Дані про рівень ТТГ у СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Рівень ТТГ у жінок з АМК та ЕП, (мОД/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	1,49	1,67	0,40	2,30	0,90	2,10	0,65
АФП	1,60	1,75	0,87	2,20	0,95	2,00	0,52
СЛ	0,98	0,89	0,42	1,78	0,67	1,24	0,47
ПСЛ	1,61	1,65	0,54	2,30	1,28	2,00	0,55
ГЕ	1,42	1,63	0,43	2,30	0,76	2,02	0,63
ГСЛ	1,28	1,04	0,59	2,10	0,78	1,84	0,59
КГ	2,92	2,90	2,10	3,80	2,65	3,27	0,48

Порівняння рівня ТТГ у СК пацієток досліджуваних груп демонструє його зниження в ОГ на статистично значущому рівні (ККУ, $p < 0,05$), причому в підгрупі із СЛ цей показник був найнижчим (у 3,2 раза нижчий за рівень у КГ).

Дані про рівень Е2 в СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.5

Таблиця 4.5

Рівень Е2 в жінок з АМК та ЕП, (пг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	345,98	385,40	200,30	400,50	296,30	397,90	68,56
АФП	282,37	275,40	223,10	390,70	226,40	345,90	64,87
СЛ	365,96	364,90	321,10	396,50	352,10	378,30	22,81
ПСЛ	376,02	385,20	278,80	400,50	363,20	395,40	30,51

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ГЕ	297,71	289,60	214,90	399,50	256,40	344,80	56,17
ГСЛ	316,05	311,30	211,80	405,30	276,80	368,40	60,23
КГ	94,97	99,10	28,90	150,30	58,20	124,80	38,96

Статистично значуще підвищення рівня Е2 зареєстровано в 73% пацієток ОГ (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення, а також рівні мінімального й максимального рівня даного гормону в СК перевищували цей показник у групі контролю в 2,7-3,8 рази.

Дані про рівень Т в СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Рівень загального Т у жінок з АМК та ЕП, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	1,63	1,63	1,50	1,76	1,58	1,70	0,07
АФП	1,63	1,63	1,50	1,78	1,51	1,76	0,12
СЛ	1,64	1,64	1,50	1,76	1,60	1,73	1,10
ПСЛ	1,64	1,63	1,52	1,76	1,59	1,74	0,08
ГЕ	1,62	1,64	1,45	1,76	1,55	1,72	0,08
ГСЛ	1,61	1,60	1,50	1,78	1,55	1,68	0,08
КГ	2,06	1,63	3,08	1,95	2,64	8,40	0,41

У пацієток основної та контрольної груп картина рівня Т у СК дещо інша порівняно з досліджуваними гормонами: рівень Т практично відповідав нормі (ККУ, $p < 0,05$).

Дані про рівень ПРГ у СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.7.

Рівень ПРГ у жінок з АМК та ЕП, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	11,22	10,10	7,30	19,70	8,30	13,20	3,98
АФП	14,45	14,90	12,50	16,10	13,70	15,30	1,19
СЛ	16,84	17,50	12,50	19,20	14,60	18,90	2,50
ПСЛ	14,40	15,10	9,70	17,20	12,70	16,30	2,24
ГЕ	13,02	12,60	7,90	18,60	10,50	16,00	3,19
ГСЛ	10,39	8,40	7,30	19,60	7,90	11,90	3,172
КГ	47,21	39,75	15,60	90,10	29,50	64,50	22,53

При дослідженні рівня гормону ПРГ у СК пацієнток ОГ має місце статистично значуще зниження його рівня щодо групи контролю (ККУ, $p < 0,05$). Найнижчий рівень цього гормону зареєстровано в пацієнток з ГСЛ - 8,4 нмоль/л, що в 4,7 раза нижче, ніж у КГ та в пацієнток із ЗП - 10,10, що нижче за КГ у 3,9 раза. Найвищий рівень ПРГ відмічається в пацієнток із СЛ - 17,50, що вдвічі перевищує рівень цього гормону в пацієнток з ГСЛ та в 2,2 раза нижчий за рівень у КГ.

Дані про рівень лептину в СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Рівень лептину в жінок з АМК та ЕП, (нг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	12,64	13,01	7,00	19,70	8,20	15,30	4,27
АФП	14,55	16,03	8,06	19,70	9,72	19,61	5,1
СЛ	11,71	9,06	6,80	18,04	7,60	16,05	4,83
ПСЛ	12,51	13,65	6,30	18,09	8,65	16,05	3,93
ГЕ	11,79	13,01	6,50	17,08	7,90	15,07	3,87
ГСЛ	11,50	10,87	7,02	17,03	8,67	14,05	3,37
КГ	7,88	6,78	3,63	15,07	5,07	10,06	3,42

У пацієнток ОГ на статистично значущому рівні спостерігалось підвищення рівня лептину в СК (ККУ, $p < 0,05$). Найвищий рівень лептину відзначається в жінок з АФП, у 2,3 раза перевищуючи показники групи контролю. Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем лептину та ІМТ ($r = 0,86$, $p < 0,05$).

Дані про рівень вітаміну Д у СК жінок основної та контрольної груп наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Рівень вітаміну Д у жінок з АМК та ЕП, (нг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ЗП	16,27	11,70	6,80	33,40	9,00	24,80	9,37
АФП	16,27	20,40	5,40	27,20	6,40	23,10	8,79
СЛ	23,54	19,43	11,00	41,07	13,80	37,80	12,42
ПСЛ	15,70	10,50	6,35	32,80	8,60	23,80	9,51
ГЕ	21,34	17,30	5,90	40,40	12,30	31,50	10,78
ГСЛ	19,48	19,60	7,30	38,90	9,70	26,30	9,71
КГ	39,85	37,85	26,70	70,40	32,80	43,10	9,56

У 87% жінок ОГ спостерігався дефіцит вітаміну Д у СК, тобто його рівень був нижчий за 20 нг/мл, а в 13% - недостатність цього вітаміну (20-29 нг/мл) (ККУ, $p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження було виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) кореляційну залежність між рівнем лептину та Е2 в СК пацієнток обстежених груп ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Крім того, було виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) від'ємну кореляційну залежність між рівнем Е2 та вітаміну Д у СК пацієнток обстежених груп ($r = -0,61$, $p < 0,05$).

Отже, дослідження показало, що в пацієнток з АМК та ЕП спостерігаються зміни з боку гормонального фону, причому ці зміни були більш вираженими в жінок з ГСЛ та СЛ.

Сучасна теорія патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія заснована на механізмах його естрогенної стимуляції. Основними регуляторними гормонами в ендометрії є естрогени та ПРГ, які можуть діяти прямо чи опосередковано [9, 20]. У пацієток ОГ на тлі гіперестрогенії спостерігалася недостатність II фази менструального циклу.

У жінок ОГ мало місце підвищення рівня лептину. Визначена кореляційна залежність між рівнем лептину та E2, а також E2 та вітаміну Д, свідчили про те, що в обстежених жінок є метаболічні порушення з додатковим синтезом естрогенів у жировій тканині та дефіцитом вітаміну Д у СК.

4.2 Коригування виявлених гормональних порушень у жінок з АМК та ЕП

До ОГ увійшли жінки, у яких АМК розвинулися на тлі супутньої ЕП. 73% пацієток цієї групи мали протипоказання до призначення гормональної терапії (КОК). Розподіл жінок залежно від виявлених гістологічних змін у порожнині матки був недоцільним. Жінок ОГ було розподілено на підгрупи залежно від призначеної терапії. Пацієтки з підгрупи I-A отримували гормонотерапію (КОК), тоді як для осіб з підгрупи I-B, ураховуючи протипоказання до прийому гормонів, було запропонована негормональна терапія.

Дані про вплив проведеного лікування на показники гормонального фону в пацієток з АМК та ЕП наведено в табл. 4.10 - 4.18.

Ці результати демонструють, що показники рівня гормонів, отримані в пацієток після лікування розробленим лікарським комплексом, достовірно не відрізняються від даних, отриманих при використанні гормонотерапії (ККУ, $p < 0,05$).

Загальний рівень ФСГ у пацієток ОГ мав тенденцію до підвищення показників КГ (ККУ, $p < 0,05$) (табл. 4.10). У пацієток ОГ рівень ФСГ у СК після лікування підвищувався в 1,3-1,9 раза, і навіть перевищив показник КГ у середньому на 6%.

Таблиця 4.10

Рівень ФСТ у жінок ОГ після проведеного лікування, (мМО/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	7,81	7,80	4,70	10,10	6,80	8,90	1,75
I-B	8,06	7,50	6,80	11,00	6,90	8,90	1,38
КГ	7,35	7,15	3,60	10,70	6,40	8,40	1,54

Картина дослідження рівня ЛГ у СК пацієток ОГ (табл. 4.11) була дещо іншою: рівень ЛГ у сироватці підвищився на тлі проведеного лікування вдвічі (ККУ, $p < 0,05$), але не перевищував контрольні показники (ККУ, $p < 0,01$). Медіанне значення рівня ЛГ у жінок підгрупи I-B було дещо нижчим, ніж у підгрупі I-A, але перебувало в межах нижнього та верхнього квартиля КГ.

Таблиця 4.11

Рівень ЛГ у жінок ОГ після проведеного лікування, (мМО/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	5,47	5,80	2,80	7,80	4,60	6,40	1,39
I-B	5,71	5,60	4,00	7,90	5,10	6,30	1,01
КГ	5,83	5,95	2,10	7,90	5,20	6,70	1,44

Рівень ПРЛ у СК жінок ОГ після проведеного лікування наведено в табл. 4.12.

Рівень ПРЛ у жінок ОГ після проведеного лікування, (мМО/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	565,2	592,00	326,00	701,00	513,00	615,00	97,75
I-B	592,37	603,00	427,00	735,00	511,00	684,00	97,62
КГ	248,68	247,00	70,00	605,00	164,00	307,00	117,87

Наведені дані демонструють, що показники рівня ПРЛ у хворих після лікування, як і попередні досліджувані рівні гормонів, також достовірно відрізняються від вихідних. Зокрема, рівень ПРЛ після лікування знизився майже на 30% (ККУ, $p < 0,05$), але залишався високим, що може бути пов'язано з тим, що пацієнтки не приймали препаратів, які безпосередньо впливають на рівень досліджуваного гормону.

Проведене лікування мало позитивний вплив на рівень ТТГ у СК пацієнток ОГ (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Рівень ТТГ у жінок ОГ після проведеного лікування, (мОД/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	2,72	2,90	1,60	3,30	2,60	3,00	0,54
I-B	2,62	2,70	1,90	3,50	2,4	2,90	0,42
КГ	2,92	2,90	2,10	3,80	2,65	3,27	0,48

Рівень ТТГ після лікування свідчить про його достовірну відмінність від даних, одержаних до лікування. Зміни рівня цього гормону після лікувального курсу, мали тенденцію до нормалізації що сприяло практично повній нормалізації ТТГ у СК пацієнток ОГ. У пацієнток підгрупи I-B спостерігалось зниження рівня ТТГ відносно середньостатистичних показників контролю на 3% (ККУ, $p < 0,05$), але рівень його був у межах референтних значень.

Визначення рівня E2 в СК жінок ОГ після проведеного лікування (табл. 4.14) продемонструвало тенденцію до зниження порівняно з вихідними даними.

Таблиця 4.14

Рівень E2 в жінок ОГ після проведеного лікування, (пг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	105,30	105,90	46,80	152,70	84,70	116,40	25,60
I-B	121,99	119,85	86,50	167,80	102,80	136,70	26,08
КГ	94,97	99,10	28,90	150,30	58,20	124,80	38,96

Рівень E2 в СК знизився на 63% після призначеної терапії (ККУ, $p < 0,05$). У пацієток підгруп I-A та I-B рівень цього гормону знаходився в межах референтних значень КГ (ККУ, $p < 0,05$). Тому можна припустити, що як гормональна терапія (КОК), так і розроблений лікувальний комплекс (із включенням вітаміну Д й препарату з вмістом індол-3-карбінолу) позитивно вплинули на рівень гормону E2 в СК пацієток з АМК.

Рівень загального Т в СК жінок ОГ після проведеного лікування наведено в табл. 4.15.

Отримані дані показують, що проведене лікування також спричинило певні зміни по відношенню до рівня Т в СК обстежених жінок. Однак, оскільки у вихідному рівні цього гормону майже не було значущих відмінностей порівняно з контролем, вплив лікування проявився в підвищенні його рівня (ККУ, $p < 0,05$).

Таблиця 4.15

Рівень загального Т у жінок ОГ після проведеного лікування, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	1,95	1,85	1,74	3,06	1,83	1,95	0,32
I-B	2,15	2,09	1,69	2,87	1,97	2,39	0,29
КГ	2,06	1,63	3,08	1,95	2,64	8,40	0,41

Рівень ПРГ у СК жінок ОГ після проведеного лікування наведено в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Рівень ПРГ у жінок ОГ після проведеного лікування, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	26,77	27,60	22,60	28,50	25,70	27,90	1,89
II-B	29,83	24,50	16,70	44,42	21,50	27,90	1,14
КГ	47,21	39,75	15,60	90,10	29,50	64,50	22,53

При визначенні рівня ПРГ у пацієток ОГ після проведеного лікування спостерігалися аналогічні зміни, як і при дослідженні попередніх рівнів гормонів. Ці значення достовірно відрізнялися від вихідних даних і не мали статистично значущої відмінності від КГ. Так, у пацієток підгруп I-A та I-B спостерігалось підвищення рівня ПРГ у СК, що було, однак, нижчим за рівень нижнього квартиля групи контролю на 7% - 17% відповідно (ККУ, $p < 0,05$).

Наведений у табл. 4.17 рівень лептину СК свідчить про те, що лікування мало певний вплив на його рівень, оскільки всі середньостатистичні показники до і після лікування достовірно відрізняються одні від одних. Рівень лептину мав тенденцію до зниження, але перевищував медіанне значення КГ (ККУ, $p < 0,05$). В ОГ лікування впливало на рівень лептину та мало тенденцію в бік його нормалізації. Зокрема, у підгрупах I-A та I-B він знизився щодо

вихідного рівня (ККУ, $p < 0,05$), але перевищував медіанне значення групи контролю в підгрупі I-B на 34% та був у межах нижнього й верхнього квартиля.

Таблиця 4.17

Рівень лептину в жінок ОГ після проведеного лікування, (нг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	9,67	7,01	5,20	16,21	5,80	13,32	4,50
I-B	10,02	9,13	6,54	14,03	7,51	12,07	2,49
КГ	7,88	6,78	3,63	15,07	5,07	10,06	3,42

Середньостатистичні показники рівня вітаміну Д після лікування в пацієток ОГ наведено в табл. 4.18.

Таблиця 4.18

Рівень вітаміну Д у СК жінок ОГ після проведеного лікування, (нг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
I-A	34,64	35,30	25,60	42,01	31,02	39,70	4,89
I-B	38,45	37,79	21,06	56,67	31,06	46,70	9,74
КГ	39,85	37,85	26,70	70,40	32,80	43,10	9,56

Рівень вітаміну Д, отриманий після лікування, свідчить про його достовірну відмінність від даних, одержаних до лікування. Зміну рівня цього вітаміну після лікувального курсу було спрямовано в бік норми, унаслідок чого мікронутритивний стан після лікування демонструє практично повну його нормалізацію (ККУ, $p < 0,05$).

Висновки до розділу 4

Під час проведенного дослідження було визначено, що в пацієток з АМК та ЕП спостерігаються зміни з боку гормонального фону. Відмічалось зниження рівнів ФСГ, ЛГ, ТТГ, ПРГ на тлі гіперестрогенемії, гіперпролактинемії та гіперлептинемії. Найнижчі рівні цих гормонів реєструвалися в пацієток з ПСЛ (ФСГ - 3,00 мМО/мл), з ГСЛ (ЛГ - 2,95 мМО/мл, ПРГ - 8,40 нмоль/л), із СЛ (ТТГ - 0,89 мОД/л). Найвищі рівні ПРЛ (1010 мМО/л) та Е2 (385,4 пг/мл) визначалися в пацієток з АФП та ЗП, відповідно. Для більшості жінок ОГ був характерний підвищений рівень лептину (найвищий у пацієток з АФП - 16,03 нг/мл), причому його концентрація тісно корелювала з ІМТ ($r=0,86$; $p<0,05$). У 87% жінок ОГ спостерігався дефіцит вітаміну Д у СК, а в 13% - недостатність цього вітаміну.

Визначені кореляційні залежності між рівнем лептину та Е2 ($r=0,42$; $p<0,05$), Е2 та вітаміну Д ($r= -0,61$; $p<0,05$). Це дає можливість припустити, що в жінок з АМК мали місце метаболічні розлади з додатковим синтезом естрогенів у жировій тканині та дефіцитом вітаміну Д.

Проведене дослідження показало, що лікування як із застосуванням КОК, так і негормональна терапія, позитивно впливало на гормональний і мікронутрієнтний стани, про що свідчили зміна рівнів гормонів та вітаміну Д у СК у жінок з АМК та ЕП. Враховуючи, що в багатьох жінок з ЕП були протипоказання до прийому КОК, запропоноване у дисертаційній роботі комплексне лікування, яке включає досягнення гемостазу, протианемічну терапію, ВМК, коригування гормонального фону та мікронутрієнтного статусу, лікування соматичної патології й призначення препарату з вмістом індол-3-карбінолу, є ефективним й може рекомендуватися пацієткам з АМК та ЕП.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Тучкіна МЮ, Благовещенський РЄ. Особливості нейро-ендокринного статусу у жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. XX Данилевські читання; 2021 берез. 4-5; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 187-189.

2. Благовещенский РЕ, Плехова ОА. Современные методы диагностики и лечения нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного возраста. Innovative technologies in science and education: Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference; 2021 March 4-6; Jerusalem, Israel. Jerusalem: International Science Group; 2021. p. 133-134. doi: 10.46299/ISG.2021.I.IX.

3. Blagoveshchensky R. Characteristics of menstrual function development in adolescents with abnormal uterine bleeding secondary to extragenital disorders. ISIC-2022: International Scientific Interdisciplinary Conference; 2022 Nov. 23-24; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2022. p. 157-158.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ АНГІОГЕНЕЗУ ТА
ФАКТОРІВ УРОДЖЕНОГО Й АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ
В ЖІНОК З МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА КОРИГУВАННЯ
ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

5.1 Вивчення особливостей ангіогенезу та факторів уродженого й адаптивного імунітету в жінок з матковими кровотечами

Патогенетичним фактором аномальної маткової кровотечі можуть бути морфофункціональні порушення судин ендометрія. Ангіогенез є фізіологічним процесом ремоделювання ендометрія після менструації. Одним з важливих ангіогенних чинників є фактор росту ендотелію судин (VEGF), який пов'язаний з проліферацією, диференціюванням, деградацією та міграцією ендотеліальних клітин [87, 123]. Він впливає на проникність судин, бере участь у процесах неоваскуляризації при патологічних станах [86, 211].

Синтез VEGF здійснюється як ендотеліальними, так і імунними клітинами, зокрема макрофагами, лімфоцитами, тромбоцитами, фібробластами [26, 55]. Однак аберації цього цитокіну можуть сприяти розвитку ендометрійподібної дисфункціональної маткової кровотечі [177].

З огляду на вищевикладене наші дослідження були спрямовані на дослідження рівня цитокіну VEGF у СК пацієнок контрольної та основної груп з метою оцінювання його діагностичної та прогностичної значущості при АМК (табл. 5.1)

Концентрація VEGF у СК жінок КГ та ОГ

Показник	Концентрація (пг/мл)	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
Фактор росту ендотелію судин (VEGF)	Фізіологічна (241,0-406)	98% / 49	38%/38
	Підвищена ($\geq 407,0$)	-	40% / 40
	Знижена ($\leq 240,0$)	2% / 1	22% 22

Виявлено, що в 98% пацієток групи контролю рівень цитокіну VEGF відповідав фізіологічній нормі. У пацієток ОГ лише в 38% обстежених рівень фактора росту ендотелію судин був у межах референтного інтервалу. У 40% жінок рівень VEGF у СК перевищував контрольні значення на 20-45%. У 22% жінок концентрація цього ангіогенного цитокіну була нижчою від фізіологічної норми на 8-15%.

Отже, підвищення рівня VEGF у жінок ОГ може свідчити про високий ступінь васкуляризації ендометрія, а достовірно нижчий рівень VEGF - про зниження метаболічної активності та посилення фібротичних процесів.

Іншим важливим фактором ангіогенезу є ендотелін. Відомо, що експресія ендотеліну має динамічний характер протягом менструального циклу. У передменструальній фазі рівень ендотеліну, продуцентом якого є судинний ендотелій, досягає максимального підвищення. Важлива функція ендотеліну - звуження судин для припинення менструальних кровотеч, участь у регенерації та відновленні ендометрія після менструації. Ендотелін-1 чинить мітогенну дію на стромальні клітини ендотелію [52, 163]. З огляду на це важливо провести порівняльне дослідження рівня сироваткового ендотеліну-1 у жінок ОГ з АМК та ЕП та здорових жінок КГ для оцінювання ролі ендотеліну-1 у патогенезі кровотеч (табл. 5.2).

Концентрація ендотеліну-1 у СК жінок КГ та ОГ

Показник	Концентрація (нг/мл)	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
Ендотелін-1	Фізіологічна (5,7-11,6)	88% / 44	64% / 64
	Підвищена (11,7-24,9)	12% / 6	-
	Знижена (2,8-5,6)	-	36% / 36

У 88% жінок КГ та 64% пацієток ОГ рівень сироваткового ендотеліну-1 відповідає фізіологічній нормі. У 12% обстежених групи контролю концентрація цього вазоконстриктору була дещо підвищеною (табл. 5.2). Однак в ОГ виявили 36 жінок, у яких рівень ендотеліну-1 був знижений майже вдвічі відносно фізіологічної норми. Отже, недостатній синтез ендотеліну-1 в епітелії ендометрія може бути однією із причин АМК.

Маткові кровотечі можуть зумовлюватися зниженням кількості тромбоцитів периферичної крові [60, 232]. Як відомо, фізіологічний рівень тромбоцитів крові в дорослої людини становить від 180 до 320×10^9 /л. За даними деяких досліджень, у жінок під час менструації кількість тромбоцитів може знижуватися на чверть, а в деяких випадках - наполовину. Фізіологічне коливання тромбоцитів у крові протягом доби становить близько 10%. [4, 7].

Відомо, що тромбоцити беруть участь у процесах згортання та фібринолізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустка, виконують ангіотрофічну, адгезивно-агрегаційну функцію. Однак тромбоцити здатні переносити на своїй поверхні циркулюючі імунні комплекси, які індукують запуск автоімунних реакцій. На поверхні тромбоцитів є антигени (CD41), до яких можуть формуватися автоантитіла (автогенні, утворюються до власних тромбоцитів) або алоантитіла (утворюються на чужі антигени), а в деяких

випадках - і ті, і ті. Вони можуть належати до різних класів імуноглобулінів - як до IgG, так і до IgM, формування яких залежить від давності цього процесу [73, 150]. Утворюються антитромбоцитарні антитіла, як правило, у селезінці, де і відбувається подальше руйнування тромбоцитів. Цей процес реалізується за рахунок фагоцитозу, коли макрофаги селезінки поглинають опсонізовані антитілами й білками системи комплементу тромбоцити та перетравлюють їх за допомогою лізосомальних й інших ферментів [26].

Дефіцит тромбоцитів ($90 \times 10^9/\text{л}$ і нижче) є критичним, що значно посилює рівень ризику кровотечі. Тромбоцитопенія може бути пов'язана зі зниженням утворення тромбоцитів, підвищеною їх деструкцією, секвестрацією тромбоцитів у селезінці або підвищенням їх витрачання.

У дослідженнях ми виявили, що в ОГ абсолютний рівень тромбоцитів був нижчим, ніж у контрольній групі, на 24,6% (рис. 5.1). У жінок основний рівень тромбоцитів становив у середньому $(196,4 \pm 6,8) \times 10^9/\text{л}$ тоді як у жінок КГ кількість тромбоцитів у середньому була на рівні $(267,8 \pm 37,5) \times 10^9/\text{л}$.

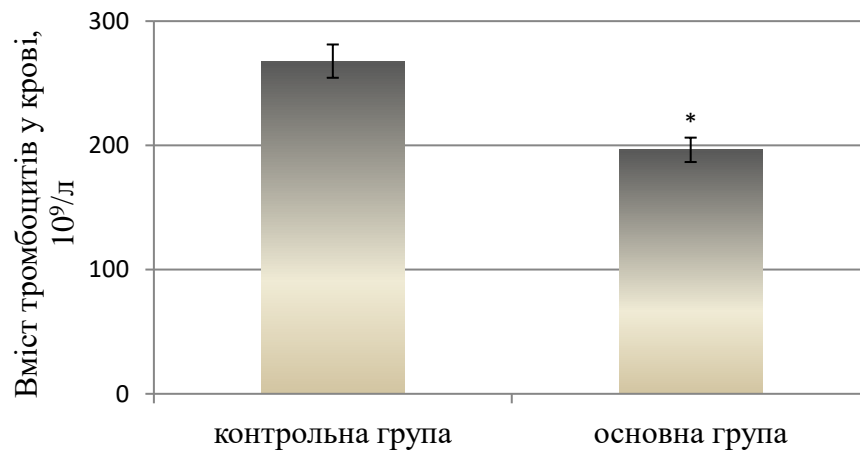


Рис. 5.1 - Вміст тромбоцитів крові в жінок досліджуваних груп

Серед великої кількості патогенетичних факторів, що призводять до тромбоцитопенії, можна виділити автоімунні процеси. Зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові може бути спричинене антитромбоцитарними

ААТ. Тому було проведено дослідження з якісного визначення антитромбоцитарних ААТ у СК жінок контрольної та основної груп.

Якісне визначення автоантитіл різних класів до тромбоцитів проводили за допомогою методу непрямой імуофлуоресценції, де як субстрат використовувалися мазки тромбоцитів людини.

При обстеженні жінок КГ антитіла до тромбоцитів були виявлені в одному зразку.

У жінок ОГ ААТ до власних тромбоцитів було виявлено у 28% пацієток.

Таким чином, одним з патогенетичних факторів кровотеч у жінок цієї когорти може бути наявність антитіл до власних тромбоцитів (рис. 5.2).

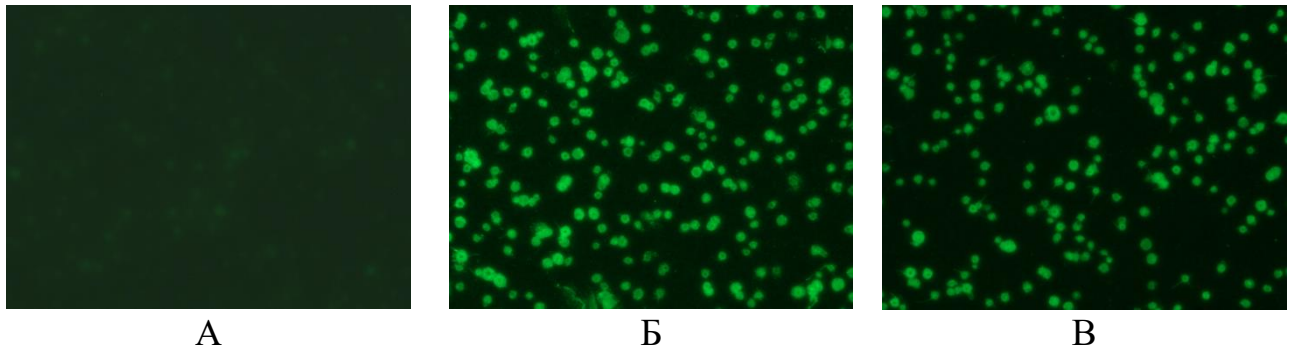


Рис. 5.2 - Флуоресцентна мікроскопія препаратів: А - негативний контроль; Б - позитивний контроль; В - антитромбоцитарні антитіла в СК пацієтки М (29 років) ОГ (збільшення x 1000)

Тромбоцитопенія, зумовлена наявністю антитромбоцитарних автоантитіл, свідчить про залучення імунних механізмів до патологічного процесу. У зв'язку з цим ми досліджували роль деяких імунологічних маркерів у формуванні автоімунних реакцій та їхню роль у патогенезі АМК.

Як відомо, фагоцитуючі клітини є першою лінією захисту від патогенів. Перебіг та наслідки будь-якого інфекційного чи запального процесу визначаються реакцією нейтрофільних гранулоцитів, в основі якого лежить їхня здатність поглинати і перетравлювати мікробні антигени.

У переважної більшості жінок КГ (94-98%) фагоцитарні реакції перебували в межах референтної норми (табл. 5.3). У 6% обстежених осіб контрольної групи функції хемотаксису й адгезії нейтрофільних гранулоцитів були нижчими за референтний інтервал, а в 4% жінок КГ виявили незначне зниження перетравлюючої функції фагоцитів, про що свідчило нижче за 1,09 значення ІЗФ.

У 41% жінок ОГ виявили напруженість фагоцитарних реакцій, що виражалося підвищенням функцій хемотаксису, адгезії, а в 46% жінок - підвищенням поглинаючої здатності фагоцитів. Водночас у 34-36% обстежених пацієнок цієї групи ефективність фагоцитарних реакцій була недостатньою, про що свідчать знижені значення ФІ та ІЗФ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Ефективність фагоцитарних реакцій у жінок КГ та ОГ

Показник	Параметри	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число жінок	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
Фагоцитарний індекс,%	Референтний інтервал (70-90)	94% / 47	25% / 25
	Підвищений (≥ 91)	-	41% / 41
	Знижений (≤ 69)	6% / 3	34% / 34
Фагоцитарне число	Референтний інтервал (2,5-4,0)	98% / 49	42% / 42
	Підвищене ($\geq 4,1$)	-	46% / 46
	Знижене ($\leq 2,4$)	2% / 1	12% / 12

Показник	Параметри	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число жінок	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
Індекс завершення фагоцитозу	Референтний інтервал (1,1-1,22)	96% / 48	64% / 64
	Підвищений ($\geq 1,23$)	-	-
	Знижений ($\leq 1,09$)	4% / 2	36% / 36

Посилення хемотаксису, адгезії й ендцитозу або навпаки - пригнічення вказаних функцій фагоцитів залежить від стадій та ступеня виразності змін в імунологічному процесі, індукованому різними тригерними чинниками. Низький ІЗФ вказує на виснаження функціонального резерву нейтрофілів за рахунок тривалого напруження, що сприяє формуванню автоімунних реакцій.

Крім факторів уродженого імунітету, виявили зміни і в гуморальній ланці імунної системи (табл. 5.4)

Таблиця 5.4

Рівень ЦІК у СК жінок КГ та ОГ

Показник	Параметри	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
ЦІК, Од.Е.	Референтний інтервал (70-100)	96% / 48	21% / 21
	Підвищений (≥ 101)	2% / 1	38% / 38
	Знижений (≤ 69)	2% / 1	41% / 41

Показник	Параметри	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число жінок	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
ЦК-к, ум.од	Референтний інтервал (1,1-1,5)	96% / 48	18% / 18
	Підвищений ($\geq 1,6$)	-	-
	Знижений ($\leq 1,0$)	4% / 2	82% / 82

У 96% жінок КГ рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК), що є результатом взаємодії антигенів з антитілами, які в нормі елімінуються з організму фагоцитами після попередньої опсонізації імуноглобулінами та білками системи комплементу, відповідав фізіологічній нормі. По 2% жінок мали концентрацію ЦК, що незначною мірою виходила за межі референтного інтервалу.

Важливою характеристикою імунних комплексів є їхні розміри (константа ЦК - ЦК-к). Неєфективна елімінація дрібних низькомолекулярних ЦК може призводити до їх накопичення в різних органах і тканинах, а найчастіше - на ендотелії судин, що спричиняє пошкодження біологічних структур й індукцію автоімунних реакцій.

Підвищений рівень ЦК, який виявили в СК 38% жінок ОГ, може бути наслідком індукції автоімунних реакцій.

Зниження рівня ЦК у СК 41% обстежених жінок ОГ може бути спричинене їх накопиченням у тканинах, чому сприяла низька молекулярна вага ЦК у 82% пацієток з матковими кровотечами. Зниження концентрації ЦК також може бути зумовлене різними чинниками: порушенням механізму їх

«упізнавання», дефіцитом опсонізуючих гуморальних факторів, що беруть участь у їх формуванні (зокрема загальні та видоспецифічні імуноглобуліни, білки системи комплементу, які формують мембраноатакуючий комплекс, та ін). Зменшення рівня ЦІК у СК може відбуватися в результаті їхньої фіксації на тромбоцитах й ендотелії, що характерно для патологічних ЦІК з низькою молекулярною масою. Імунні комплекси, зв'язуючись із CR2-рецептором комплементу на поверхні В-лімфоциту, індукують продукування імуноглобулінів цими клітинами. Крім того, зменшення ЦІК може бути наслідком надмірної активації фагоцитуючих клітин, яку ми виявили в частини жінок ОГ.

Сумарний рівень мембранотропних цитотоксичних факторів, який оцінювали за показниками тесту на ЛЦТ, у 88% жінок ОГ суттєво перевищував референтні значення (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Ступінь ЛЦТ СК жінок КГ та ОГ

Показник	Параметри	Частота виявлення в групах, у відсотках від n (%) / абс.число	
		КГ (n=50)	ОГ (n=100)
ЛЦТ,%	Референтні значення (≥ 30)	84% / 42	12% / 12
	Підвищення (≥ 31)	16% / 8	88% / 88

При цьому в групі порівняння відсоток жінок з фізіологічною нормою відповідного показника становив 84%, а його підвищення виявили лише в 16% обстежених контрольної групи.

Підвищення ступеня лімфоцитотоксичності в переважній більшості пацієток ОГ вказує на високий рівень у СК патоген-асоційованих молекулярних структур (PAMPs), які призводять до змін в імунній системі.

Такі мембранотропні цитотоксичні структури, що походять від пошкоджених власних клітин, поряд з низькомолекулярними ЦК, є додатковим фактором альтерації тканин й індуктором автоімунних реакцій.

Дослідження субпопуляцій лімфоцитів у жінок обох груп показало (рис. 4.3), що в ОГ середній рівень CD4⁺T-хелперів був нижчим на 23%, ніж у жінок групи контролю. Виявлено також зниження вдвічі рівня супресорних CD8⁺T-лімфоцитів відносно КГ. Порухення співвідношення субпопуляцій CD4⁺-T-хелперів до CD8⁺-T-клітин зумовило достовірне підвищення імунорегуляторного індексу до значення $(3,06 \pm 0,08)$ при $(2,10 \pm 0,09)$ у КГ. Зафіксовані зміни основних субпопуляцій T-лімфоцитів свідчать про функціональну недостатність лімфоцитів, а зниження супресорної субпопуляції CD8⁺-T-лімфоцитів може вказувати на формування автоімунних порушень у жінок ОГ.

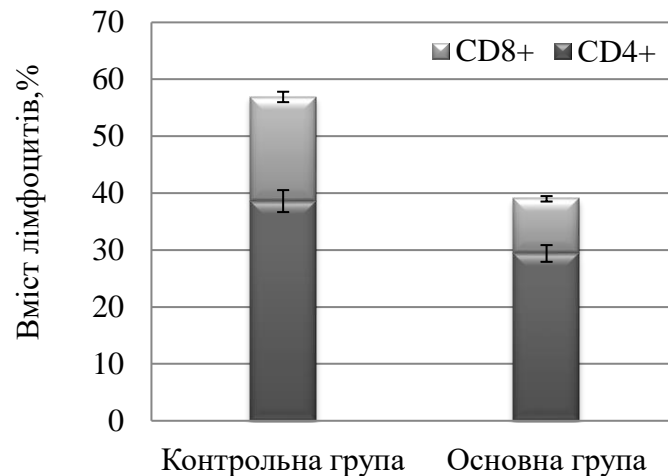


Рис. 5.3 - Співвідношення основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (хелперних CD4+-Т-лімфоцитів та супресорних CD8+-Т-лімфоцитів) у жінок КГ та ОГ

5.2 Коригування виявлених імунологічних змін у жінок з АМК та ЕП

Застосування різних методів лікування в підгрупах І-А та І-В виявило деякі відмінності показників уродженого імунітету (рис. 5.4).

До лікування в ОГ пацієнок зафіксували надмірну активність хемотаксису, адгезії та поглинаючої активності фагоцитів на тлі низької перетравлюючої здатності порівняно з показниками КГ (рис. 5.4). У групі І-А застосування гормонотерапії спричиняло значне пригнічення хемотаксису, адгезії та поглинаючої здатності нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, про що свідчить зниження ФІ на 24% та ФЧ - удвічі, значення яких виходили за нижню межу референтного інтервалу. Ефективність ендцитозу залишалася зниженою, що вказує на недостатність лізосомальних ферментів фагоцитуючих клітин.

У групі I-B також спостерігали зміни фагоцитарних реакцій, що виражалися менш інтенсивним зниженням ФІ (на 9%) та ФЧ (на 25,5%), та підвищенням перетравлюючої функції нейтрофільних гранулоцитів на 30,4% (рис. 5.4).

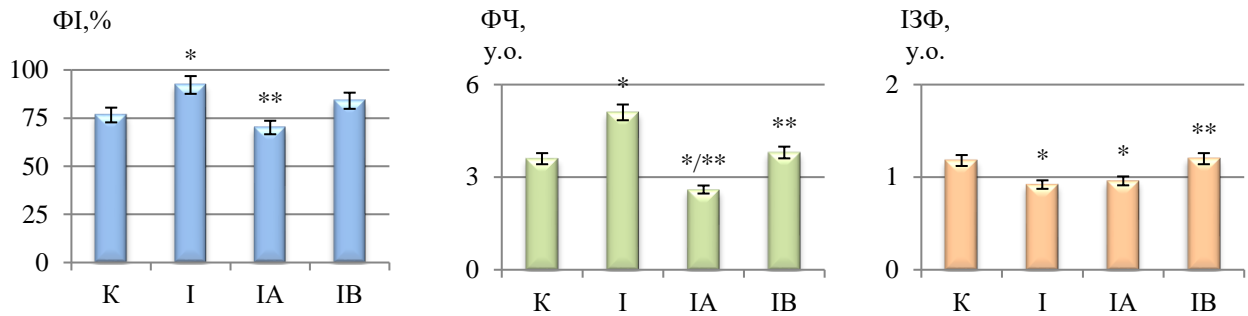


Рис. 5.4 - Показники фагоцитарних реакцій (ФІ - фагоцитарний індекс; ФЧ - фагоцитарне число; ІЗФ - індекс завершення фагоцитозу) у жінок досліджуваних груп: К - контрольна група; І - основна група жінок до лікування; І-А - основна група жінок після гормонотерапії; І-В - основна група жінок після застосування розробленого лікувального комплексу.

Примітки:

* - достовірні відмінності від контрольної групи ($p \leq 0,05$);

** - достовірні відмінності між групами порівняння ($p \leq 0,05$)

У гуморальній ланці імунітету також виявили динамічні зміни у вигляді зростання концентрації ЦК в обох групах після лікування, але більш виражену динаміку цього показника виявили в групі I-B: рівень ЦК був на 50% вищий, ніж у групі I-A, і свідчить про ефективну елімінацію антигенів за рахунок активації антитілоутворення та більш інтенсивної індукції опсонізуючих факторів на тлі розробленого терапевтичного комплексу препаратів (рис. 5.5)

У жінок ОГ до лікування рівень мембранотропних цитотоксичних факторів, який визначали за ступенем ЛЦТ, становив у середньому ($52,6 \pm 8,3\%$). Після застосування різних методів терапії виявили різноспрямовані зміни

значення ЛЦТ - у групі І-А значення цього показника знизилося до $(45,2 \pm 3,7)$, тоді як у жінок групи І-В - підвищилося до $(66,0 \pm 5,4\%)$. Зниження ЛЦТ у групі І-А на тлі гормонотерапії узгоджується з пригніченням фагоцитарних реакцій та незначним посиленням утворення ЦК, молекулярна вага яких залишалася зниженою.

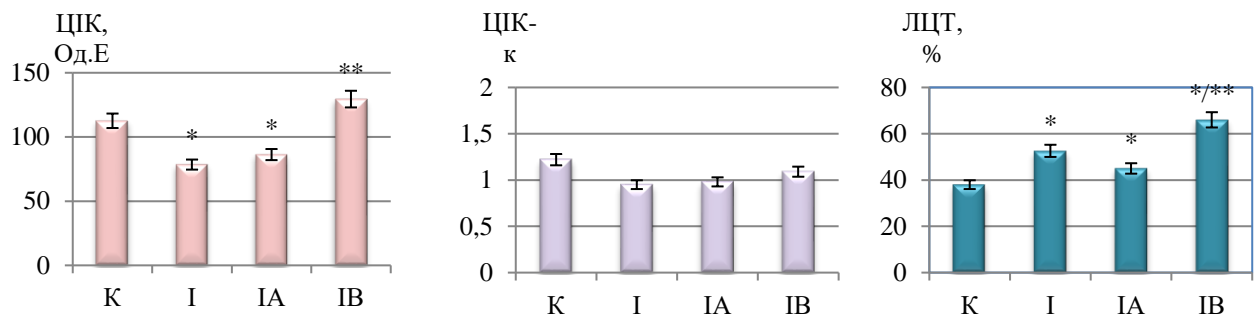


Рис. 5.5 - Показники гуморального імунітету (ЦК - циркулюючих імунних комплексів; ЦК-к - константи ЦК та ЛЦТ - лімфоцитотоксичності) у жінок досліджуваних груп: К - контрольна група; І - основна група жінок до лікування; І-А - основна група жінок після гормонотерапії; І-В - основна група жінок після застосування розробленого терапевтичного комплексу препаратів.

Примітки:

* - достовірні відмінності від контрольної групи ($p \leq 0,05$);

** - достовірні відмінності між групами порівняння ($p \leq 0,05$)

Висновки до розділу 5

У жінок з АМК та ЕП виявлені порушення ангиогенезу, що характеризувалися відхиленням від фізіологічної норми синтезу фактора росту ендотелію судин (VEGF) у 68% жінок та зниженням синтезу ендотеліну-1 у 36% обстежених пацієнток. Зафіксовані зміни фагоцитарних реакцій, що супроводжувалися порушенням хемотаксису, адгезії та ендоцитозу, свідчать про наявність патологічних змін в імунній системі. Вони характеризувалися індукцією гуморальної сенсibiliзації (висока міра ЛЦТ та ЦІК) та формуванням автоімунних реакцій (зниження субпопуляції CD8⁺-супресорних Т-лімфоцитів, наявність антитромбоцитарних автоантитіл).

Застосування негормональної терапії в групі I-B гармонійно впливало на ефективність фагоцитарних реакцій, при цьому посилювалася гуморальна відповідь, що сприяло ефективній елімінації антигенів за рахунок інтенсивного утворення імунних комплексів і виведення клітинного дебрису.

Матеріали розділу представлено в публікації

1. Tuchkina I, Blagoveshchensky R. The role of immunological factors in the development of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2022;4(49):4-10. doi: 10.15587/2519-4798.2022.262184.

2. Благовещенський РЄ. Особливості обміну VEGF у жінок з аномальними матковими кровотечами та супутньою екстрагенітальною патологією. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2023 лют. 13-15; Харків. Харків: ХНМУ; 2023. с. 15-16.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Прогнозування захворювань є одним з напрямів клінічної медицини, який впевнено розвивається останнім часом. Оцінювання розвитку захворювання створює можливість ефективного застосування всіх лікарських засобів. Спеціально розроблені системи із застосуванням статистичних методів дають змогу визначити предиктори виникнення захворювання та спрогнозувати його результати на підставі математичного зважування прогностичної значущості цілого комплексу клінічних і параклінічних ознак, зокрема анамнестичних і клінічних даних, симптомів захворювання, даних лабораторних та інструментальних досліджень [191].

У галузі гінекології багато моделей прогнозування розроблено із застосуванням статистичної багатовимірної логістичної регресії як стандартного підходу. Вони базуються на комбінації різних предикторів, які значною мірою пов'язані з результатом, що цікавить. Так, K. Y. R. Stevens et al. [217] розробили дві моделі прогнозування ефективності лікування АМК методом абляції ендометрія. Цей метод часто застосовують для лікування АМК з огляду на невисокий ризик для життя, низьку вартість і короткий час відновлення, пов'язаний з процедурою. Успішність методу доведено в короткотерміновій перспективі, однак довготермінове спостереження показує зниження задоволеності пацієнок, а також ефективності лікування. Частота гістеректомії після абляції становить 21%. Дві розроблені багаточинникові моделі дають змогу прогнозування ймовірності невдачі та повторного хірургічного втручання упродовж двох років після абляції ендометрія.

Недостатність поданих моделей полягає в тому, що вони базуються на комбінації різних предикторів, які значною мірою пов'язані з результатом, що

цікавить. За таких умов метод не може автоматично оцінити взаємозв'язок між предикторами й у такий спосіб переоцінити вплив певного предиктора [89].

Сьогодні все частіше використовують інші техніки розроблення моделі клінічного прогнозування, зокрема методи машинного навчання (machine learning). Машинне навчання - це наукова дисципліна, яка зосереджується на моделях, що безпосередньо й автоматично навчаються на основі даних без використання заздалегідь визначених статистичних параметрів і без припущення про упереджені зв'язки між предикторами та результатами [89, 99]. Потенційною перевагою методів машинного навчання порівняно з традиційними статистичними стратегіями є можливість охоплення в даних складних нелінійних зв'язків [93]. Такий метод пізніше застосували К. У. Р. Stevens et al. [84, 216]. Дослідники обрали повторне хірургічне втручання як найбільш об'єктивний показник результату, щоб порівняти модель машинного навчання та модель багатовимірної логістичної регресії щодо прогнозування невдалої абляції ендометрія. Попри те, що методи машинного навчання набувають популярності в розробленні інструментів клінічного прогнозування, це дослідження показує, що машинне навчання не обов'язково перевершує традиційні статистичні методи. Тому під час розроблення моделі клінічного прогнозування треба брати до уваги обидві методики. Обидві моделі ідентифікують клінічні предиктори для повторного хірургічного втручання та сприяють спільному процесу ухвалення рішень у клінічній практиці.

Розроблення моделей дає змогу визначити чинники виникнення та прогнозування розвитку захворювання, уникнути необов'язкових інвазивних втручань.

Викладене обумовило актуальність і необхідність розроблення математичної моделі прогнозування розвитку АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП.

Прогнозування розвитку АМК у жінок репродуктивного віку проводили за двобальною шкалою (0 - низька ймовірність, 1 - висока ймовірність). Пошук

діагностично інформативних факторів здійснювався на множині з 26 робочих показників, які було досліджено в обстежених пацієнток з використанням чотирьох рівнів шкали ризиків. Для вирішення цього питання шляхом використання методів дискримінантного аналізу було відібрано фактори, що мають найбільше значення у формуванні прогнозу, та побудовано відповідну математичну модель (надалі - Модель 1-2-3-4). Такими виявилися показники, наведені на рис. 6.1 протоколу розрахунків у статистичному середовищі STATISTICA 6.0, а саме: ПІ, отриманий при доплерометричному дослідженні кровотоку в базальних артеріях матки, і рівні таких гормонів, як ФСГ, ПРЛ, Е у СК.

Discriminant Function Analysis Summary (tab_bleeding_full) Step 35, N of vars in model: 4; Grouping: група (2 grps) Wilks' Lambda: ,04805 approx. F (4,144)=713,17 p<0,0000						
N=149	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,144)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
БАЗ АРТ	0,052085	0,922596	12,0813	0,000673	0,958066	0,041934
ФСГ	0,054030	0,889379	17,9107	0,000041	0,955754	0,044246
пролак	0,139828	0,343658	275,0213	0,000000	0,972893	0,027107
естрад	0,055294	0,869043	21,6996	0,000007	0,942779	0,057221

Рис. 6.1 - Підсумкова таблиця результатів дискримінантного аналізу, проведеного в статистичному середовищі STATISTICA 6.0 (Модель 1-2-3-4) (фрагмент оригінального протоколу)

Інформаційна частина таблиці повідомляє, що результати є статистично значущими ($p < 0,0000$) та характеризуються задовільною дискримінацією, про що свідчить так звана статистика лямбда Уїлкса (λ). Значення цієї статистики належать інтервалу $[0-1]$, і чим ближче її значення до нуля, тим кращою є дискримінація.

У другому стовпчику таблиці наведено значення лямбди Уїлкса для кожної змінної, які слід трактувати протилежно до попередньої, загальної лямбди Уїлкса: чим більше λ , тим більш бажаним є показник у процедурі дискримінації.

Третій та четвертий стовпчики таблиці (рис. 6.1) містять значення «F-remove» і «p-value», причому, чим більшим є «F-remove» та чим меншим є «p-level», тим більш бажаною є наявність показника в процедурі дискримінації. Отже, з огляду на цю ознаку, найбільшою мірою на прогноз розвитку АМК впливають такі показники, як ПРЛ та Е.

Матриця класифікації, наведена на рис. 6.2, свідчить про якість класифікації та містить інформацію про кількість і відсоток коректно скласифікованих спостережень у кожній групі.

Classification Matrix (tab_bleeding_full)			
Rows: Observed classifications			
Columns: Predicted classifications			
Group	Percent Correct	G_1:0 p=,32886	G_2:1 p=,67114
G_1:0	100,0000	49	0
G_2:1	100,0000	0	100
Total	100,0000	49	100

Рис. 6.2 - Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу для прогнозування виникнення АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП, проведеного в статистичному середовищі STATISTICA 6.0 (фрагмент оригінального протоколу)

Запропонована модель має 80-відсоткову чутливість та 70-відсоткову специфічність.

Факторну структуру канонічних змінних (інтегральних показників), що складаються з відібраних параметрів, наведено на рис. 6.3:

Factor Structure Matrix (tab_bleeding_full Correlations Variables - Canonical Roots (Pooled-within-groups correlations))	
Variable	Root 1
БАЗ АРТ	0,345969
ФСГ	-0,251679
пролак	0,763498
естрад	0,441672

Рис. 6.3 - Матриця факторної структури протоколу дискримінантного аналізу, для прогнозування виникнення АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП, проведеного в статистичному середовищі STATISTICA 6.0. (фрагмент оригінального протоколу)

Факторна структура трьох нових змінних (коренів), які характеризують внесок кожного з первинних показників у формування цих змінних, свідчить про інформаційну значущість кожного з показників. Так, у формуванні першої змінної найбільш вагомими є показники ПІ в базальних артеріях, рівні ПРЛ та Е2 в СК пацієнток з АМК та ЕП.

Основою протоколу побудови моделі є рис. 6.4, що безпосередньо демонструє правила класифікації:

Classification Functions; grouping: група (tab_bleeding_full)		
Variable	G_1:0	G_2:1
	p=,32886	p=,6711
БАЗ АРТ	75,5714	105,345
ФСГ	2,9550	0,792
пролак	0,0192	0,098
естрад	0,0186	0,083
Constant	-40,7834	-114,492

Рис. 6.4 - Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу для прогнозування виникнення АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП, проведеного в статистичному середовищі STATISTICA 6.0. (фрагмент оригінального протоколу)

З метою передбачення виникнення АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП (0 - низька ймовірність, 1 - висока ймовірність) до результатів множення вхідних величин відібраних факторів (значення ПІ в базальних артеріях за даними доплерометричного дослідження, рівень ФСГ, ПРЛ та Е2 в СК) на класифікаційні коефіцієнти кожного з можливих прогнозів (перетин рядків 1-4 таблиці функцій класифікації та стовпчика 1 для прогнозу «0» і стовпчика 2 для прогнозу «1») необхідно додавання констант (останній рядок таблиці функцій класифікації, рис. 6.4) і визначення найімовірнішого прогнозу за більшим із двох отриманих значень.

Відповідними виразами є такі рівняння:

$$НІ = БА \times 75,57 + \text{ФСГ} \times 2,96 + \text{ПРЛ} \times 0,02 + E \times 0,02 - 40,78$$

$$ВІ = БА \times 105,35 + \text{ФСГ} \times 0,79 + \text{ПРЛ} \times 0,1 + E \times 0,08 - 114,49$$

де НІ – низька імовірність, ВІ – висока імовірність

БА – пульсаційний індекс в базальній артерії матки

ФСГ – рівень фолікулостимулюючого гормону

ПРЛ – рівень пролактину

Е – рівень естрадіолу

× - знак множення

Якщо $НІ > ВІ$, то найбільш імовірним прогнозом є відсутність маткової кровотечі у пацієнтки. У протилежному випадку, якщо $ВІ > НІ$ - існує підвищена імовірність виникнення АМК.

Отже, аналіз результатів класифікації щодо приналежності об'єкта до тієї чи іншої групи виявив параметри з відповідними стандартизованими коефіцієнтами, які вносять найбільший вклад до канонічної дискримінаційної функції. Це дає змогу передбачення АМК у пацієнток з гінекологічною патологією, поєднаною з екстрагенітальними захворюваннями у 80% випадків ще на ранніх стадіях розвитку зазначеної патології. Крім того це дозволяє не

тільки пояснити механізм патологічного процесу та правильно оцінити прогноз, але й застосувати ефективні лікувально-профілактичні заходи.

Приклад, у пацієнтки М. (історія хвороби № 187) значення вихідних величин були такими: ПІ в БА=0,9; рівень ФСТ=1,8 мМО/мл; рівень ПРЛ=850 мМО/л; рівень Е2=200,3 пг/мл.

При підстановці цих величин у рівняння НІ та ВІ одержуємо:

$$НІ=0,9 \times 75,57 + 1,8 \times 2,96 + 850 \times 0,02 + 200,3 \times 0,02 - 40,78 = 53,567$$

$$ВІ=0,9 \times 105,35 + 1,8 \times 0,79 + 850 \times 0,1 + 200,3 \times 0,08 - 114,49 = 82,771$$

Оскільки $ВІ > НІ$ ($82,771 > 53,567$), то результатом є висока імовірність кровотечі у даної пацієнтки репродуктивного віку з ЕП.

Наведений вище алгоритм легко може бути реалізований в експертній системі за допомогою будь-якої з електронних таблиць, зокрема, Microsoft Excel.

Висновки до розділу 6

Розроблена математична модель прогнозування виникнення АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП базується на величинах показників гормонального стану, даних ультразвукового та доплерометричного досліджень.

Прогностично значущими показниками є ПІ в базальних артеріях матки, рівні ФСГ, ПРЛ та Е2 в СК. Модель має чутливість 80% та специфічність 70%.

Наведена математична формула, яку було отримано внаслідок проведеного дискримінантного аналізу, дає можливість прогнозувати виникнення кровотечі в конкретної пацієнтки, а також сприяє профілактиці та своєчасному лікуванню АМК, попередженню розвитку невідкладних станів у жінок репродуктивного віку.

Матеріали розділу представлено в публікації:

1. Tuchkina I, Blagoveshchensky R. Prognosis of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2023;1(52):21-24. doi: 10.15587/2519-4798.2023.275503.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У жінок репродуктивного віку АМК займають провідні позиції в структурі гінекологічних захворювань, становлячи 30-50% [1, 9, 121] від усіх захворювань репродуктивної системи.

Однією з причин виникнення АМК вважають наявність супутньої екстрагенітальної патології, яка може стати причиною порушення вироблення або метаболізму статевих гормонів у жінок. Захворювання щитоподібної залози, гіперпролактинемія - це ті захворювання, на тлі яких часто виникають АМК [32]. У генезі гіперпластичних процесів ендометрія певну роль відіграє гепатобіліарна патологія, здатна стимулювати хронічну гіперестрогенію і, як наслідок - сповільнювати утилізацію естрогенів у печінці [42]. На думку багатьох науковців відомості про механізми АМК досі, на жаль, залишаються фрагментарними, недостатньо систематизованими та дослідженими [35].

З огляду на викладене метою роботи стала оптимізація спеціалізованої гінекологічної допомоги жінкам репродуктивного віку з АМК та ЕП.

Для виконання завдань, поставлених у роботі, проаналізовано результати клінічного, лабораторного й функціонального обстеження 100 жінок з АМК та супутньою ЕП, які становили основну групу та 50 здорових жінок, які звернулися для проходження медичного огляду (група контролю). Усі жінки були репродуктивного віку 18-45 років. Пацієнтки ОГ перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні «МПБ № 1» з 2019 по 2022 рр.

Найпоширенішою ЕП були хвороби системи кровообігу й ендокринної системи, хвороби органів травлення. Причому у 12 пацієток (12%) одночасно було виявлено гіпертонічну хворобу й ожиріння, у 5 (5%) - ожиріння й варикозне розширення вен, в 11 (11%) - нейроциркуляторну дистонію та хронічний гастрит, у 10 (10%) - ожиріння й цукровий діабет II типу, у 3 (3%) - хронічний гастрит й ожиріння. У 41% жінок ОГ спостергалось поєднання декількох соматичних патологічних станів.

Аналіз даних анамнезу показує, що в юнацькому віці в пацієнок ОГ мали місце поліменорея та дисменорея. Спостерігалися більш часті застудні захворювання порівняно з КГ. Серед шкідливих звичок жінок ОГ були паління однієї та більше пачок сигарет на день. Крім того, в ОГ спостерігався вдвічі більш обтяжений гінекологічний анамнез, ніж у КГ. Зокрема, найпоширенішими були передменструальний синдром, болісні місячні та порушення оваріально-менструального циклу.

Під час проведеного дослідження всі жінки пройшли загальний гінекологічний огляд, лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, аналіз рівня цукру в крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма, аналіз крові на RW, бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви, цервікального каналу, уретри), панорамне трансабдомінальне та трансвагінальне УЗД органів малого таза з оцінюванням внутрішньоматкового кровотоку, гістологічне дослідження матеріалу, отриманого при гістероскопії. Ураховуючи наявність супутньої ЕП, жінок ОГ консультували суміжні фахівці. При необхідності призначалась відповідна корекція соматичної патології.

Усім жінкам додатково було визначено гормональний фон залежно від дня менструального циклу: Е2, ЛГ, ФСГ, ПРГ та незалежно від дня менструального циклу: загальний Т, ПРЛ, ТТГ, лептин. З метою дослідження мікронутрієнтного статусу визначали біологічно активну речовину 25-гідроксивітамін Д, (25-ОН) Д. Додатково в роботі було вивчено особливості ангиогенезу, уродженого й адаптивного імунітету в жінок основної та контрольної груп.

У всіх жінок досліджуваних груп було встановлено індекс маси тіла (ІМТ, індекс Кетле). У пацієток ОГ надлишкова маса тіла відзначалася в 4,5 раза частіше, ніж у групі контролю, а ожиріння I-III ступенів - у 8 разів.

З метою візуального оцінювання крововтрати використовувався метод, Janssen С. А. [141].

Проблему АМК слід вивчати з позиції сучасних патогенетичних особливостей цього стану. Вибір методу терапії АМК ґрунтується на

морфологічних особливостях слизової оболонки ендометрія, віці пацієнтки, соматичному статусі, тривалості захворювання, наявності або відсутності супутньої ЕП. До речі, на сучасному етапі переконливо доведено показання до застосування різних методів лікування цієї категорії пацієнтів - консервативного (гормонального або негормонального), традиційного хірургічного й ендохірургічного (гістерорезектоскопія) [58]. Отже, метою лікування АМК у пацієнток з ЕП є усунення симптомів, гемостаз і профілактика рецидивів.

При підозрі на ГЕ головним методом лікування є гістерорезектоскопія з подальшою гормонотерапією. Призначення гормонотерапії жінкам репродуктивного віку має за мету усунення ановуляції, установлення циклічної секреторної трансформації ендометрія та відновлення репродуктивної функції.

Гормонотерапія при ГЕ вважається не лише симптоматичною терапією при АМК, але й ефективним заходом профілактики РЕ. Водночас аналіз результатів багаторічних спостережень за хворими з ГЕ, за даними літератури, дає змогу зробити висновок про те, що при простій гіперплазії ендометрія і складній гіперплазії ендометрія без атипії ризик розвитку РЕ невисокий, лише дещо вищий, ніж у популяції [82].

Але існує певна категорія жінок, яким не рекомендовано проведення гормональної терапії. Насамперед це пацієнтки з наявною супутньою екстрагенітальною патологією, жінки, яким протипоказано гормональну терапію або в яких є ризик розвитку онкопатології, а також ті особи, які не бажають або не можуть лікуватися в такий спосіб. З огляду на це перед медициною на сучасному етапі стоїть вимога пошуку нових ефективних негормональних методів лікування АМК.

Згідно клінічним протоколам з акушерської та гінекологічної допомоги (Наказ № 353 від 13.04.2016), усім пацієнткам ОГ для видалення зміненого ендометрія та подальшого морфологічного дослідження з лікувально-діагностичною метою було проведено гістероскопію.

Пацієнткам ОГ було рекомендовано регуляцію режиму праці, харчування та відпочинку з уникненням стресових ситуацій і негативних емоцій. При виявленні анемії призначалися препарати заліза та ВМК. При необхідності призначалися антигеморагічні лікарські засоби. З метою коригування мікронутрієнтного статусу та враховуючи рівень 25-гідроксивітаміну Д у СК, призначали вітамін Д3.

Залежно від наступного лікування пацієток ОГ було розподілено на дві підгрупи: I-A (27 жінок) та I-B (73 жінки).

Пацієнтки підгрупи I-A отримували гормональну терапію (КОК) протягом 3-6 місяців. Гормональна терапія призначалася диференційовано, залежно від патогенетичного варіанта АМК.

До підгрупи I-B увійшли пацієнтки, яким було протипоказано прийом гормональних препаратів. Протипоказаннями були гіпертонічна хвороба, цукровий діабет II типу, ожиріння II і III ст., варикозне розширення вен нижніх кінцівок, куріння.

З метою попередження виникнення рецидивів АМК жінкам підгрупи I-B призначався препарат з рівнем високоочищеного індол-3-карбінолу. Індол-3-карбінол - це біоактивна речовина, що міститься в рослинах сімейства хрестоцвітих і має антиестрогенну й антипроліферативну активність, нормалізує метаболізм естрогенів в організмі й перешкоджає розвитку естроген-залежних процесів. Ефективний при гіперпроліферативних процесах у клітинах епітеліального походження репродуктивної системи жінки. Має позитивний вплив на гіперпластичні процеси в органах жіночої репродуктивної системи, обумовлені порушеннями в регуляції клітинного поділу. Призначався препарат з рівнем високоочищеного індол-3-карбінолу в дозуванні 90-200 мг двічі на добу до або під час їжі протягом 3-6 місяців.

Отже, як зазначалося, однією з причин виникнення АМК у жінок з ЕП є зміни з боку гормонального фону, який досліджувався в дисертаційній роботі.

Так, було визначено рівні ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, Е2, Т, ПРГ й лептину в СК жінок основної та контрольної груп.

Встановлено, що за класифікацією PALM-COEN у жінок з ЕП частіше за все АМК проявляються на фоні структурних змін ендометрія, які в подальшому після проведення гістероскопії було підтверджено гістологічно. Пацієток ОГ залежно від виявлених гістологічних змін з боку ендометрія, було додатково розподілено на підгрупи: АФП - 7 (7%), СЛ - 9 (9%), ПСЛ - 15 (15%), ЗП - 18 (18%), ГСВ - 23 (23%), ГЕ - 28 (28%).

Основним методом скринінгу стану органів малого таза є ТВУЗД з імпульсною доплерометрією й енергетичним картуванням. Проведення УЗД на апаратах експертного класу дає змогу отримати інформацію про просторову локалізацію утворення, його розміри та розташування відносно інших органів і систем. Якщо УЗД не може повністю відповісти на всі необхідні питання щодо утворення, використовують МРТ або КТ [82].

Особливу увагу необхідно приділяти оцінюванню ділянки дна матки та місця виходу маткових труб, адже саме там найчастіше локалізується осередкова ГЕ. При ГЕ УЗД проводиться з метою вивчення змін, що відбулися в матковій порожнині, уточнення товщини ендометрія з виявленням вогнищ патології та розташування поліпів. Найбільш докладно слід вивчати серединне М-ехо, оцінюючи форму, контури та внутрішню будову [82].

Аналіз отриманих даних показав, що в ОГ середня довжина матки була найменшою в пацієток з поліпом ендометрія - $62,4 \pm 5,7$ мм (ККУ, КМУ, $p < 0,05$). Збільшення товщини й ширини матки також було менш вираженим у цієї категорії обстежених - $43,1 \pm 7,8$ мм та $60,4 \pm 6,6$ мм відповідно (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), тоді як найбільші розміри матки (збільшення в 1,2 раза) зареєстровано в жінок із субмукозною лейоміомою матки і гіперпластичним процесом ендометрія: довжина - $77,4 \pm 6,9$ мм, товщина - $50,2 \pm 5,1$ мм, ширина - $68,4 \pm 5,0$ мм

Товщина ендометрія в ОГ становила 12 ± 4 мм. У пацієнок з ГЕ спостерігалася підвищена ехогенність ендометрія, неоднорідна структура з ділянками анехогенних уключень різних розмірів.

При проведенні УЗД у 20 (20%) пацієнок виникла підозра на поліпи середніх розмірів - 8 ± 3 мм. При проведенні гістологічного дослідження діагноз був підтверджений. Так, у 15 (15%) жінок виявлено одиничні або множинні утворення круглястої чи овальної форми, зниженої або неоднорідної структури, які були розцінені як залозистий поліп. У 7 (7%) обстежених такі утворення були підвищеної ехогенності із чіткими контурами та розцінені як аденофіброматозний поліп. Усі утворення відділялися від оточуючих тканин гіпоехогенним обідком. У 3 (3%) жінок було виявлено поліпи порожнини матки великих розмірів: 12 ± 2 мм.

При підозрі на субмукозну лейоміому, для уточнення діагнозу, жінкам ОГ УЗД проводилося в динаміці спостереження. У 47 (47%) пацієнок ОГ в порожнині матки візуалізувалися утворення розмірами 16 ± 4 мм круглястої чи овальної форми з чіткими рівними контурами низької ехогенності. Ці утворення було розцінено як субмукозні лейматозні вузли. У 15 (15%) осіб було виявлено поєднання поліпа ендометрія та субмукозної лейоміоми.

При проведенні доплерометричного дослідження ендометріальний кровотік характеризувався нечисленними судинами, що рівномірно розташовувалися в периферичних відділах ендометрія.

При гіперпластичних процесах ендометрія характерною рисою ендометріального кровотоку були підвищена швидкість і резистентність. При підозрі на поліп ендометрія при проведенні доплерометричного дослідження, виявлялася «судинна ніжка» утворення.

Для опрацювання питання диференціальної діагностики між поліпом ендометрія та субмукозною лейоміомою було застосовано кольорове доплерівське картування. Відсутність «судинної ніжки» та наявність кровотоку по периферії утворення свідчили на користь субмукозної лейоміоми. Для підтвердження діагнозу пацієнткам ОГ було виконано МРТ.

При проведенні доплерометричного дослідження проаналізовано кровотік у маткових, базальних і спіральних артеріях залежно від ехографічного оцінювання стану порожнини матки в пацієнок контрольної та основної груп.

При дослідженні ПІ в правій і лівій МА було виявлено, що ці показники не мали достовірних розбіжностей при вимірюванні в тієї самої жінки, тому для подальшого дослідження враховувався середній ПІ МА.

Так, у жінок контрольної групи медіанне значення ПІ в МА становило 1,65, а верхній та нижній квантилі були в межах 1,58 і 1,74 відповідно. У БА розмах варіації становив $0,60 \div 0,72$, а значення медіани - 0,67. У СА розмах варіації був на рівні $0,53 \div 0,64$, а значення медіани становило 0,59.

На момент діагностування в обстежених пацієнок було встановлено достовірне збільшення рівня ПІ в усіх досліджуваних судинах порівняно з відповідними значеннями в контрольній групі (ККУ, КМУ, $p < 0,001$).

При дослідженні ПІ в МА визначено статистично значуще перевищення індексу в ОГ порівняно з групою контролю в 1,3 раза. В ОГ ПІ було досліджено залежно від визначених ехографічних змін у порожнині матки. У жінок із ЗП інтерквартильний розмах становив $1,73 \div 2,39$, а медіанне значення цього показника - 2,07. У пацієнок з АФП отримано такі дані: інтерквартильний розмах - $1,89 \div 2,76$, медіанне значення - 2,15. У пацієнок ОГ із СЛ інтерквартильний розмах був на рівні $1,58 \div 2,14$, медіанне значення - 1,9, а в пацієнок з ПСЛ інтерквартильний розмах був $1,7 \div 2,43$, медіанне значення - 2,17. У жінок з ГЕ інтерквартильний розмах - $1,67 \div 2,40$, медіанне значення - 2,04, у жінок з ГСЛ - $1,72 \div 2,46$ та 1,99 відповідно.

При визначенні ПІ в БА у пацієнок контрольної групи виявлено: медіана - 0,67; інтерквартильний розмах - $0,58 \div 0,79$. Водночас медіанне значення цього показника в пацієнок із ЗП та АФП - 1,05 і 1,00 відповідно (з інтерквартильним розмахом $0,90 \div 1,14$ у жінок із ЗП і $0,86 \div 1,10$ - з АФП). У пацієнок із СЛ та ПСВ медіанне значення ПІ становило 0,97 та 1,07 відповідно (з інтерквартильним розмахом $0,87 \div 1,07$ та $0,95 \div 1,20$). У жінок ОГ з ГЕ та ГСЛ

медіанне значення ПІ було на рівні 0,89 та 0,96 відповідно (з інтерквартильним розмахом $0,80 \div 0,96$ та $0,82 \div 1,06$). Найвищий рівень ПІ був у жінок з ПСЛ і перевищував в 1,6 раза цей індекс порівняно з групою контролю.

При дослідженні ПІ в СА визначено статистично значуще підвищення його рівня в ОГ порівняно з групою контролю в 1,89 раза. У групі пацієнток із ЗП інтерквартильний розмах становив $0,77 \div 0,99$, а медіанне значення цього показника - 0,89. У групі з АФП отримано такі дані: інтерквартильний розмах - $1,00 \div 1,20$, медіанне значення - 1,12. У групі із СЛ інтерквартильний розмах становив $0,82 \div 1,05$, медіанне значення - 0,97, а в групі з ПСЛ інтерквартильний розмах був на рівні $0,97 \div 1,22$, медіанне значення - 1,09. У групах з ГЕ та ГСЛ інтерквартильний розмах становив $0,78 \div 0,89$ та $0,84 \div 1,12$, відповідно, медіанне значення - 0,82 та 0,985. Найвищий рівень ПІ було зареєстровано в жінок з АФП та ПСЛ.

Використання додаткових методів дослідження, таких як УЗД з доплерометричним картуванням, доповнені МРТ, дали можливість з'ясувати, що поліпи порожнини матки та гіперплазія ендометрія є найпоширенішою патологією порожнини матки в жінок з ЕП при АМК. Кровотік при патологічних процесах у порожнині матки характеризувався підвищенням ПІ в маткових, базальних і спіральних артеріях порівно з групою контролю.

Безсумнівно, гістероскопія є найбільш інформативним інструментальним методом діагностування патологічних станів порожнини матки. Причому комплексне використання двох методів, таких як ультразвуковий та ендоскопічний, дають можливість докладно оцінити та продіагностувати патологічні стани матки, визначитися з показаннями щодо оперативного втручання [3, 37]. Останнім часом все більшого використання набула офісна гістероскопія. Це метод обстеження й лікування патології матки та ендометрія за допомогою офісного гістероскопа, що має малий діаметр. Такий параметр ендоскопа дає змогу використовувати місцеву анестезію, виключати фіксацію кульовими щипцями шийки матки та дилатацію цервікального каналу [42].

Пацієнткам ОГ з лікувально-діагностичною метою було проведено гістероскопію - мінімально інвазивну гінекологічну процедуру, за якої оптичний прилад вводився через шийку в порожнину матки для оцінювання її стану та хірургічного лікування різних типів внутрішньоматкової патології. Отриманий матеріал відправлявся на дослідження з подальшою верифікацією діагнозу.

Усім пацієнткам ОГ та КГ було визначено рівень гормонів у СК. Так, середні значення, а також медіани й розмах варіацій рівня ФСГ СК пацієток ОГ були нижчими, ніж у пацієток КГ. Достовірне зниження цього гормону в 1,8-2,4 раза відзначається в підгрупах ЗП, ПСЛ, ГЕ, ГСЛ (ККУ, $p < 0,01$), тоді як у підгрупі пацієток з АФП та СЛ існує тенденція до його підвищення до норми (ККУ, $p < 0,01$). Рівень ЛГ у СК пацієток ОГ достовірно, нижчий, ніж у пацієток КГ (ККУ, $p < 0,05$). Найнижчий рівень ЛГ (удвічі менший за показники КГ) був у пацієток із ГСЛ.

Сильним пусковим механізмом у розвитку патологічних процесів у порожнині матки також може бути ПРЛ. Джерело синтезу ПРЛ - гіпофіз, проте сьогодні відомо, що цей гормон локально синтезують клітини міоми матки та епітелій молочної залози [19]. У всіх жінок ОГ спостерігалось статистично значуще підвищення рівня гормону ПРЛ у СК порівняно з пацієтками КГ (ККУ, $p < 0,05$). У жінок з АФП рівень цього гормону перевищував відповідний показник у групі контролю в 4 рази.

Пацієнткам, у яких виявлені максимальні значення рівня ПРЛ, було рекомендовано рентгенологічне дослідження (МРТ) турецького сідла з метою виключення новоутворень гіпофізу. Відсутність патології дала змогу припустити, що причиною підвищення рівня ПРЛ у пацієток міг бути стрес, обумовлений матковою кровотечею. Крім того, 72% жінок ОГ займалися різними видами діяльності, зокрема 38% осіб - розумовою працею, 16% - фізичною, у 18% пацієток робота була пов'язана з виробничими шкідливостями. Це могло призводити до перебування жінок в стані хронічного стресу. До того ж, підвищений рівень ПРЛ часто спостерігається у жінок з

ожирінням. Під час проведеного дослідження надлишкова маса тіла в пацієток ОГ відзначалася в 4,5 рази частіше, а ожиріння I-III ступенів - у 8 разів частіше, ніж у жінок КГ.

Серед дисгормональних станів, що зумовлюють виникнення АМК, виділяють також і порушення фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модулятором дії естрогенів на клітинному рівні. Дисбаланс цих гормонів може спричиняти прогресування порушень гісто- й органогенезу гормонально залежних структур та формуванню гіперпластичних процесів ендометрія [41]. Зіставлення рівня ТТГ у СК пацієток досліджуваних груп доводить його зниження в ОГ на статистично значущому рівні (ККУ, $p < 0,05$), причому в підгрупі із СЛ цей показник був найнижчим по відношенню до рівня в КГ у 3,2 рази.

У всіх пацієток ОГ мала місце гіперестрогенія. Абсолютна або відносна гіперестрогенія найчастіше є причиною виникнення гіперплазії без атипії. Причини гіперестрогенії можуть бути різноманітними: рівень вільних естрогенів у плазмі збільшується внаслідок зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ); при гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, ожирінні, тобто за наявності метаболічних порушень у жінок з ожирінням підвищується синтез Е2 в жировій тканині на тлі зниження синтезу ГЗСГ печінкою; зменшення синтезу ПРГ в другу фазу МЦ тощо [246]. 74 (74%) жінки ОГ страждали на надмірну масу тіла й ожиріння різного ступеня, тобто мали метаболічні порушення. Статистично значуще підвищення рівня Е2 зареєстровано в пацієток ОГ (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення, а також рівні мінімального й максимального рівня цього гормону в СК перевищували відповідний показник у КГ у 2,7-3,8 рази.

Визначення ролі ПРГ у патологічних процесах ендометрія та репродуктивних органів - це шлях до відповіді на складні запитання в лікуванні та профілактиці всіх гіперпластичних і проліферативних процесів (ендометріоз, міоми матки) у гінекології. Отже, без нормального впливу естрогенів

неможливий адекватний синтез ПРГ в II фазу МЦ. А недостатність синтезу ПРГ виникає внаслідок порушень синтезу E2. Естрогени впливають на процеси проліферації ендометрія, індукуючи при цьому синтез рецепторів ПРГ [167]. Недостатня експресія рецепторів ПРГ є результатом неадекватного рівня естрогенів. Фізіологічної трансформації ендометрія не відбувається без повноцінного впливу гормонів (естрогенів і ПРГ). «Морфологічна незрілість» ендометрія виникає на тлі недостатньої кількості естрогенів або зміни рецепторної чутливості або навіть при достатньому продукуванні ПРГ. З огляду на це автори наголошують на важливості як рівня стероїдних гормонів в організмі, так і збереження всіх можливих шляхів реалізації гормонального ефекту [24].

При дослідженні рівня гормону ПРГ у СК пацієток ОГ спостерігається його статистично значуще зниження по відношенню до КГ (ККУ, $p < 0,05$). Найнижчий рівень цього гормону зареєстровано в пацієток з ГСЛ - 8,40 нмоль/л, що в 4,7 раза нижче, ніж у КГ, та в пацієток із ЗП - 10,10 нмоль/л, що нижче в 3,9 раза. Найвищий рівень ПРГ спостерігається в пацієток із СЛ - 17,50 нмоль/л, що в 2 рази перевищує рівень цього гормону в пацієток з ГСЛ та в 2,2 раза нижче за рівень у групі контролю.

Рівень Т в СК був на 21% нижчим, ніж у КГ (ККУ, $p < 0,05$).

Порушення метаболічних процесів в організмі жінки може стати причиною неправильного синтезу статевих гормонів, тому в роботі було досліджено рівень лептину, одного з регуляторів енергетичного обміну. Лептин - це гормон жирової тканини, що забезпечує регуляцію енергетичних, нейроендокринних і метаболічних процесів організму. Він є клініко-лабораторним маркером ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу й ішемічної хвороби серця. Його також можна використовувати для діагностики ожиріння. Вважається, що підвищення рівня цього гормону може бути предиктором розвитку інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії чи раптової серцевої смерті [59]. У всіх пацієток ОГ на статистично значущому рівні

спостерігається підвищення рівня лептину в СК (ККУ, $p < 0,05$). Найвищий рівень лептину відзначається в жінок з АФП (у 2,3 раза вищий за цей показник у групі контролю). Отже, підвищення концентрації лептину в пацієток ОГ може вважатися клініко-лабораторним маркером ризику розвитку ІХС.

При дослідженні рівня Т в жінок ОГ було визначено, що його рівень у сироватці практично відповідав медіанним значенням КГ (ККУ, $p < 0,05$).

Останнім часом велика кількість дослідників приділяє увагу вивченню вітаміну Д, його впливу на роботу певних органів та систем і розвитку патологічних процесів під впливом цього вітаміну [43]. З'ясовано, що вітамін Д3 виробляється під впливом ультрафіолетового випромінювання або надходить до організму людини з їжею. Дефіцит цього вітаміну є причиною розвитку різних захворювань у людей будь-якого віку. Перелік цих захворювань великий: стреси, психічні розлади [65], автоімунні захворювання, рак, патологія кісток [159], тощо. Доведено, що через дефіцит цього вітаміну можуть виникати розлади репродуктивної системи, зокрема ускладнення вагітності, порушення МЦ, безпліддя [106, 164]. Відомо, що зниження рівня вітаміну Д є фактором ризику розвитку міоми матки [49]. Тому, на думку Fedosiuk K. V. (2022) [113], додаткове застосування вітаміну Д є раціональним підходом до лікування патологічних станів у гінекологічній практиці та сприяє покращенню якості життя жінок.

Усі жінки ОГ мали статистично значуще зниження рівня вітаміну Д (ККУ, $p < 0,05$). У 87% жінок ОГ спостерігався дефіцит вітаміну Д у СК, тобто його рівень був нижчим за 20 нг/мл, у 13% мала місце недостатність цього вітаміну (20-29 нг/мл).

Під час проведеного дослідження було виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) кореляційну залежність між рівнем лептину та Е2 в СК пацієток обстежених груп ($r = 0,42$). Виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) кореляційну залежність між рівнем лептину та ІМТ ($r = 0,86$). Крім того, було виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) від'ємну кореляційну залежність між рівнем Е2 та вітаміну Д у СК пацієток обстежених груп ($r = -0,61$).

У пацієток ОГ на тлі гіперестрогенії спостерігалася недостатність II фази менструального циклу. У жінок ОГ мало місце підвищення рівня лептину. Визначена кореляційна залежність між рівнем лептину та E2, а також E2 та вітаміну Д, свідчили про те, що в обстежених жінок мали місце метаболічні порушення з додатковим синтезом естрогенів у жировій тканині та дефіцитом вітаміну Д у СК.

Як вже було зазначено, відповідно до поставленої мети, основну групу становили жінки, у яких АМК розвинулися на тлі супутньої ЕП. 73% пацієток цієї групи мали протипоказання до призначення гормональної терапії (КОК) і отримували негормональну терапію. Додатковий розподіл жінок на підгрупи залежно від виявлених гістологічних змін у порожнині матки вважали недоцільним.

Загальний рівень ФСГ у пацієток ОГ мав тенденцію до підвищення, тобто до показників КГ (ККУ, $p < 0,05$). У пацієток ОГ рівень ФСГ у СК після лікування підвищувався в 1,3-1,9 рази і навіть перевищив показник КГ у середньому на 6%.

Рівень ЛГ у СК пацієток ОГ підвищився на тлі проведеного лікування вдвічі (ККУ, $p < 0,05$), але не перевищував контрольних показників (ККУ, $p < 0,01$). Медіанне значення рівня ЛГ у жінок підгрупи I-B - 5,60 мМО/мл було дещо нижчим, ніж у підгрупі I-A - 5,80 мМО/мл, але перебувало в межах нижнього та верхнього квантиля КГ - 5,20 ÷ 6,70, мМО/мл.

Рівень ПРЛ хворих з АМК після лікування, як і попередні досліджувані рівні гормонів, також достовірно відрізнявся від вихідних даних. Рівень ПРЛ знизився майже на 30% (ККУ, $p < 0,05$). Але його медіанний рівень у групі I-A - 592,00 мМО/л та I-B - 603,00 мМО/л залишався вищим за показник групи контролю - 247,00 мМО/л. Це може бути пов'язано з тим, що препарати, які приймали пацієнтки, безпосередньо не впливають на рівень досліджуваного гормону.

Рівень ТТГ після лікування свідчить про його достовірну відмінність від даних, одержаних до лікування. Зміни рівня цього гормону після лікувального

курсу було спрямовано в бік норми (групи контролю - 2,90 МОД/л), унаслідок чого після лікування демонструється практично повна нормалізація ТТГ у СК у пацієток ОГ: I-A -2,90 мОД/л I-B - 2,70 мОД/л. У пацієток підгрупи I-B спостерігалось зниження рівня ТТГ відносно середньостатистичних показників контролю на 3% (ККУ, $p<0,05$), але рівень його був у межах референтних значень.

Рівень E2 в СК після призначеної терапії знизився на 63% (ККУ, $p<0,05$). У пацієток підгрупи I-A рівень цього гормону (105,90 нмоль/л) перевищував його медіанне значення в групі контролю (99,10 нмоль/л) на 6%, у підгрупі I-B (119,85 нмоль/л) - на 20%, але обидва показники були в межах референтних значень КГ - 58,20 ÷ 124,80 нмоль/л, (ККУ, $p<0,05$). Тому можна припустити, що як стандартна терапія, так і розроблений лікувальний комплекс позитивно впливають на рівень гормону E2 в СК пацієток з АМК.

Проведене лікування спричинило також певні зміни рівня Т в СК обстежених жінок. У підгрупі I-A, де жінки отримували лікування КОК, медіанне значення (1,85 нмоль/л) було нижчим за показник групи контролю (2,06 нмоль/л) на 10%, а в групі I-B (2,09 нмоль/л) майже відповідало значенню КГ і перебувало в межах мінімальних та максимальних квартилів групи контролю - 1,63 ÷ 3,08, нмоль/л, (ККУ, $p<0,05$).

Після проведеного лікування рівень ПРГ достовірно відрізнявся від вихідних даних і не мав статистично значущої відмінності від КГ. Так, у пацієток підгрупи I-B спостерігалось підвищення рівня ПРГ у СК (24,50 нмоль/л) по відношенню до вихідного рівня, але він був нижчим за рівень нижнього квартиля (29,50 нмоль/л) на 17% (ККУ, $p<0,05$).

Проведене лікування певною мірою впливало на рівень лептину СК, оскільки всі середньостатистичні показники до і після лікування невеликою мірою, але достовірно відрізняються одні від одних. Рівень лептину мав тенденцію до зниження, але перевищував медіанний рівень групи контролю - 6,78 нг/мл, (ККУ, $p<0,05$). В ОГ лікування впливало на рівень лептину та мало

тенденцію до його нормалізації. У підгрупах I-A (7,01 нг/мл) та I-B (9,13 нг/мл) він знизився по відношенню до вихідного рівня (ККУ, $p < 0,05$), але перевищував медіанне значення групи контролю в підгрупі I-B на 34% відповідно, перебуваючи в межах нижнього та верхнього квартиля - $5,07 \div 10,06$, нмоль/л.

Рівень вітаміну Д, отриманий після лікування, свідчить про його відмінність від даних, одержаних до лікування. Зміна рівня цього вітаміну після лікувального курсу прямувала до норми, унаслідок чого мікронутрієнтний стан після лікування демонструє практично повну його нормалізацію (ККУ, $p < 0,05$).

Отже, проведене дослідження показало, що розроблений лікувальний комплекс у цілому мав позитивний вплив на гормональний і мікронутрієнтний фони, про що свідчили зміни рівнів гормонів та вітаміну Д у жінок з АМК та ЕП.

Відомо, що слизова оболонка матки здатна циклічно змінюватися залежно від фази МЦ, а також під час вагітності. Імунна система забезпечує місцеву толерантність до антигенів плода, інвазії трофобласта та ремоделювання судин [48]. Ендометрій жінок представлений цитотоксичними природними кілерами (НК-клітини), фагоцитуючими клітинами, регуляторними Т-лімфоцитами, антитілопродукуючими В-лімфоцитами, макрофагами, кількість яких змінюється протягом менструального циклу [155, 249].

На сьогодні відомо, що коменсальні бактерії в матці здатні модулювати імунну відповідь як локально, так і системно [62, 234].

Виявлені порушення вроджених факторів імунітету в жінок з АМК можуть бути наслідком певних змін з боку імунної системи.

Будь-які порушення імунної системи, спричинені як генетичними предикторами, так і тригерними факторами неінфекційної природи, є причиною синтезу автоімунних антитіл. Крім того, згідно з теорією Н. Ерне (1974 р.) [143], імунна система здорової людини здатна продукувати природні антитіла. Також експериментально доведено, що в СК здорових людей наявні автоантитіла до гормонів, рецепторів, компонентів міжклітинного матриксу, білків цитоскелету, ферментів та інших біологічно-активних речовин, які можуть бути виявлені

відповідними методами лабораторної діагностики [96]. Природні автоантитіла є однією з ланок регуляції системи апоптозу - важливої функції імунної системи. Зв'язування автоантитіл з макрофагами, що експресують на своїй поверхні велику кількість рецепторів, стає можливим лише тоді, коли вони поєднані зі специфічними антигенами, а макрофаги поглинають ці антигени. Інтенсивність продукування автоантитіл залежить від рівня антигенів, які можуть бути розпізнані. За фізіологічної норми зберігається баланс процесів апоптозу, регенерації та продукування автоантитіл [35, 38]. При розвитку будь-якого патологічного процесу інтенсивність продукування автоантитіл змінюється, а патологічні зміни в органах і тканинах стимулюють процеси апоптозу. Так, виявлені нами антитіла до власних тромбоцитів указують на патологічний процес, що зумовлений порушенням імунорезистентності і може бути індукований як неінфекційними тригерними факторами, так і генетичними предикторами.

Аналіз даних наукової літератури показав, що основою аберантних імунних реакцій проти власних органів, тканин, клітин і клітинних органів є генетичні предиктори, епігеномні модифікації, склад мікрофлори кишківника та гормональний фон. Доведено, що в жінок імунореактивність вища за рахунок більшої антигенпрезентуючої здатності й мітогенних відповідей імунокомпетентних клітин, більш високих рівнів антитіл і здатності швидше відторгати алотрансплантати [247].

Імунна та нейроендокринна системи функціонально тісно пов'язані між собою через систему цитокінів та гормонів.

Відомо, що ПРЛ має біоактивну функцію, діючи як гормон і цитокін. Ген, що кодує синтез ПРЛ, має два незалежні промотори: проксимальний, який регулює транскрипцію в гіпофізі, і супердистальний, що відповідає за транскрипцію в негіпофізарних клітинах. [64]. Позагіпофізарний промотор регулює транскрипцію ПРЛ в лімфоцитах. Його поліморфізм асоційований з підвищенням ризику автоімунних захворювань [50, 215].

На експериментальній моделі тварин показано, що помірне підвищення рівня ПРЛ активує синтез прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , γ -ІНФ, ІЛ-12), а високі його концентрації - секрецію прозапального ІЛ-10 [227]. Низка дослідників зазначає, що високі дози ПРЛ стимулюють спонтанну цитотоксичність НК-клітин та дозрівання дендритних клітин до функціонально-активних антиген-презентуючих клітин [79, 220, 226].

Крім того, доведено, що ПРЛ чинить імуностимулюючу дію, пригнічуючи відбір автореактивних клонів В-лімфоцитів - продуцентів автоантитіл. Відповідно, гіперпролактинемія може бути пов'язана з декількома автоімунними захворюваннями, що впливають на її патогенез [12, 104, 193].

Відомо, що статеві стероїдні гормони суттєво впливають як на функцію імунних клітини, так і на інтенсивність синтезу гуморальних факторів імунітету [242]. Наші дослідження показали, що в жінок з АМК спостерігаються зміни імунореактивності, які характеризувалися як пригніченням факторів уродженого імунітету, так і гуморальними та клітинними порушеннями вторинної адаптивної імунної відповіді. При цьому ми виявили, що концентрація ПРЛ в ОГ жінок з АМК була майже в 3,9 раза вищою, ніж у жінок КГ. Концентрація ТТГ, навпаки, була нижчою більше, ніж удвічі в ОГ жінок порівняно з КГ (рис. 1).

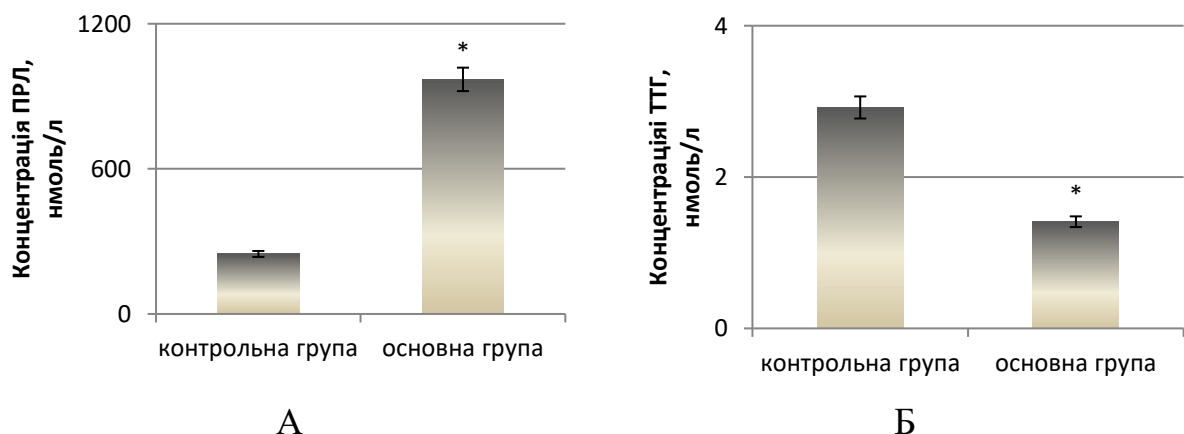


Рис. 1 - Концентрація гормонів ПРЛ (А) та ТТГ (Б) у жінок досліджуваних груп

Отже, у патогенезі аномальних кровотеч мають місце зміни з боку імунної системи, порушення функцій якої зумовлює неефективність елімінації антигенів і формування автоімунних реакцій. Крім того, виявлено порушення ангиогенезу, що полягають у зниженні концентрації ендотеліну-1 та порушенні синтезу фактора росту ендотелію судин.

Після проведеного лікування в групі I-A застосування гормонотерапії (КОК) спричиняло значне пригнічення хемотаксису, адгезії та поглинаючої здатності нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, про що свідчить зниження ФІ на 24% та ФЧ - удвічі, значення яких виходили за нижню межу референтного інтервалу. Ефективність ендоцитозу залишалася зниженою, що вказувало на недостатність лізосомальних ферментів фагоцитуючих клітин. У групі I-B також спостерігали зміни фагоцитарних реакцій, що виражалися менш інтенсивним зниженням ФІ (на 9%) та ФЧ (на 25,5%), та підвищенням перетравлюючої функції нейтрофільних гранулоцитів на 30,4%.

У гуморальній ланці імунітету виявили зміни у вигляді зростання концентрації ЦІК в обох групах після лікування, але більш виражену динаміку цього показника виявили в групі I-B: рівень ЦІК був на 50% вищий, ніж у групі I-A, і свідчить про ефективну елімінацію антигенів за рахунок активації антитілоутворення та більш інтенсивної індукції опсонізуючих факторів на тлі розробленого терапевтичного комплексу препаратів.

У жінок ОГ до лікування рівень мембранотропних цитотоксичних факторів, який визначали за ступенем ЛЦТ, становив у середньому $52,6 \pm 8,3\%$. Після застосування різних методів терапії виявили різноспрямовані зміни значення ЛЦТ - у групі I-A значення цього показника знизилося до $45,2 \pm 3,7\%$, тоді як у жінок групи I-B - підвищилося до $66,0 \pm 5,4\%$. Зниження ЛЦТ у групі I-A на тлі гормонотерапії узгоджується з пригніченням фагоцитарних реакцій та незначним посиленням утворення ЦІК, молекулярна вага яких залишалася зниженою.

Отже, застосування комплексної терапії в групі I-B гармонічно впливало на ефективність фагоцитарних реакцій, при цьому посилювалася гуморальна відповідь, що сприяло ефективній елімінації антигенів за рахунок інтенсивного утворення імунних комплексів і виведення клітинного дебрису.

Удосконалення діагностичних методів, розроблення адекватних методів лікування, а також попередження виникнення АМК у жінок з ЕП є патогенетично виправданими профілактичними заходами, що дають змогу визначити результат захворювань й прогнозувати стан здоров'я пацієток. Розроблення математичної моделі прогнозування виникнення АМК є актуальною проблемою сьогодення.

Прогнозування виникнення АМК проводили за двобальною шкалою. Пошук діагностично інформативних чинників здійснювався на множині з 26 робочих показників, які було досліджено в обстежених пацієнтів.

Унаслідок проведення низки дискримінантних аналізів було відібрано фактори, що мають найбільше значення у формуванні прогнозу щодо виникнення АМК, і побудовано відповідні математичні моделі. В ОГ пацієток з АМК та ЕП такими чинниками були ПІ в базальних артеріях та рівні ФСГ, ПРЛ, Е2 в СК.

На підставі відібраних показників для дискримінантних моделей було одержано по дві прогностичні функції, кожна з яких становила лінійну комбінацію відібраних прогностичних чинників. Перша відповідала низькій імовірності виникнення АМК, друга - високій. Для індивідуального прогнозування ці прогностичні функції обчислювалися для кожної жінки з АМК та наявністю ЕП. Якщо показник низької імовірності був вище за показник високої - то найбільш імовірним прогнозом є відсутність виникнення АМК. Якщо математично переважав показник високої імовірності - існує підвищена можливість виникнення АМК у жінки з ЕП.

Використання запропонованого в роботі терапевтичного комплексу включає гемостаз, регулювання режиму праці, харчування та відпочинку з

уникненням стресових ситуацій, призначення препаратів заліза та вітамінно-мінеральні комплексів при виявленні анемії, коригування мікронутрієнтного статусу з урахуванням рівня 25-гідроксивітаміну Д в СК, шляхом призначення вітаміну Д3 та препарату високоочищеного індол-3-карбінолу рекомендовано жінкам з ЕП за наявності протипоказань до застосування гормональної терапії.

Результати проведеного дослідження показали, що сучасний підхід до ведення пацієток з АМК, які страждають на супутню екстрагенітальну патологію, базується на патогенетичному обстеженні й диференційованій тактиці лікування, дає змогу значно покращити якість життя цієї категорії жінок та уникнути серйозних ускладнень, пов'язаних з АМК.

ВИСНОВКИ

1. АМК у жінок репродуктивного віку розвиваються на тлі обтяженого преморбідного фону щодо становлення менструальної функції, наявності в анамнезі гінекологічних захворювань та акушерських ускладнень, екстрагентальної патології, супроводжуються вторинною постгеморагічною анемією (62%) і рецидивуючим перебігом (56%), патологічними змінами ендометрію. У структурі ЕП частіше виявляються захворювання ендокринної системи (ожиріння - 74%, патологія ЩЗ – 17%), органів травлення (хронічний гастрит – 17%), системи кровообігу (гіпертонічна хвороба – 15%), при поєднанні двох і більш соматичних захворювань у 41% хворих.

2. У жінок з АМК та ЕП основними структурними змінами з боку ендометрія є гіперплазія ендометрія (28%), гіперплазія ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою (23%), залозистий поліп (18%), поліп ендометрія в поєднанні із субмукозною лейоміомою (15%), субмукозна лейоміома (9%), аденофіброматозний поліп (7%). Ці зміни супроводжуються підвищенням ПП в судинах матки, з найбільшими значеннями у маткових та базальних артеріях - у групі з ПСЛ (2,17 та 1,07, відповідно), у спіральних артеріях - у групі з АФП (1,12).

3. У жінок репродуктивного віку з АМК та ЕП спостерігаються порушення в гіпофізарно-яєчниковій системі: зниження рівнів ФСГ, ЛГ, ТТГ, ПРГ на тлі гіперестрогенемії, гіперпролактинемії та гіперлептинемії. Найнижчі рівні гормонів виявляються в пацієнок з ПСЛ (ФСГ - 3,00 мМО/мл), з ГСЛ (ЛГ - 2,95 мМО/мл, ПРГ - 8,40 нмоль/л), із СЛ (ТТГ - 0,89 мОД/л). Найвищі рівні ПРЛ (1010 мМО/л) та Е2 (385,4 пг/мл) визначаються в пацієнок з АФП та ЗП, відповідно. Для більшості хворих характерний підвищений рівень лептину (найвищий у пацієнок з АФП - 16,03 нг/мл), його концентрація тісно корелює з ІМТ ($r=0,86$). Менструальна функція певною мірою пов'язана з вмістом лептину та його

взаємовідносинами з естрогенами, що є важливою ланкою в патогенезі АМК на тлі ЕП.

4. Додатковими патогенетичними чинниками формування АМК у жінок репродуктивного віку з ЕП є порушення мікронутрієнтного статусу та ангиогенезу. Вони характеризуються дефіцитом вітаміну Д (рівень нижчий за 20 нг/мл) або його недостатністю та дисфункцією ендотелію, що супроводжується порушенням синтезу фактора росту ендотелію судин (VEGF) у 68% жінок і зниженням синтезу ендотеліну-1 в 36% пацієток.

5. Перебіг АМК на тлі ЕП у репродуктивному віці супроводжується патогенетично значущими імунологічними зсувами. Виявлені зміни фагоцитарних реакцій, що супроводжуються порушенням хемотаксису, адгезії та ендоцитозу, свідчать про наявність розладів з боку імунної системи з індукцією гуморальної сенсibiliзації (висока міра ЛЦТ та ЦІК) та формуванням автоімунних реакцій (зниження субпопуляції CD8⁺-супресорних Т-лімфоцитів, наявність антитромбоцитарних автоантитіл).

6. Запропонована математична модель індивідуального прогнозування виникнення АМК у хворих з ЕП із чутливістю 80% та специфічністю 70%, заснована на алгоритмі комплексу діагностики із визначенням гормонального профілю, ехографічних та доплерометричних маркерів з урахуванням гістероскопічних і морфологічних змін.

7. Розроблена комплексна терапія, заснована на застосуванні лікувально-діагностичної гістероскопії, коригуванні гормонального, імунного, мікронутрієнтного гомеостазу, соматичного здоров'я в жінок з АМК, сприяє оптимізації стану репродуктивної системи і зниженню ризику розвитку невідкладних станів у цього контингенту хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усі жінки репродуктивного віку з ЕП повинні бути віднесені до групи високого ризику виникнення порушень репродуктивного здоров'я у майбутньому. З метою визначення ризику виникнення АМК доцільне комплексне гінекологічне обстеження з УЗД кожні 6 місяців та визначення гонадотропних, стероїдних гормонів і лептину.

2. Трансвагінальне УЗД із доплерометрією при виявленні підвищених рівнів ПІ в маткових, базальних, спіральних артеріях слід вважати маркерами порушення маткового кровообігу. Для оцінювання стану порожнини матки рекомендується проводити гістероскопію з подальшим гістологічним дослідженням біоптату.

3. Для підвищення ефективності діагностичного процесу рекомендовано використання запропонованої математичної моделі прогнозування виникнення АМК у жінок з ЕП. Це дає змогу передбачати й розпочинати своєчасну профілактику та лікування АМК.

Відповідними виразами є такі рівняння:

$$HI = BA \times 75,57 + \Phi CG \times 2,96 + ПРЛ \times 0,02 + E \times 0,02 - 40,78$$

$$VI = BA \times 105,35 + \Phi CG \times 0,79 + ПРЛ \times 0,1 + E \times 0,08 - 114,49$$

де HI – низька імовірність, VI – висока імовірність, BA – ПІ в базальній артерії матки, ФСГ – рівень фолікулостимулюючого гормону, ПРЛ – рівень пролактину, E – рівень естрадіолу, × - знак множення. Якщо HI > VI - то найбільш імовірним прогнозом є відсутність виникнення АМК. Якщо VI > HI - підвищена імовірність виникнення АМК.

4. За наявності лабораторних й інструментальних маркерів АМК у жінок з ЕП і виявленням порушень з боку імунної системи та нутрієнтного статусу, показано застосування комплексної терапії, що включає міні інвазивне видалення структурних утворень порожнини матки, коригування гормонального фону та мікронутрієнтного статусу, лікування соматичної патології. Доцільно призначення гормональної терапії, вітаміну Д3, препарату з вмістом індол-3-карбінолу протягом 3-6 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аномальні маткові кровотечі. Національний консенсус щодо ведення пацієнок із аномальними матковими кровотечами Асоціації акушер-гінекологів України (Консенсус Національної робочої групи). *Reproductive endocrinology*. 2015;1(21):7-14.
2. Алексеева ОС, Лазуренко ВВ, Лященко ОА, Сафонов РА, Стрюков ДВ, Афанасьев ІВ. Аномальні маткові кровотечі у жінок із патологією щитоподібної залози. *Міжнародний медичний журнал*. 2021;2:57-64. <http://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-2-10>.
3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Диндар ОА. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;2(42):25-29.
4. Бирчак ІВ Особливості тромбоцитарно-судинного гомеостазу у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі поліпа ендометрія. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016;15(3):35-37.
5. Болотная ЛА, Сербина ИМ, Сариян ЕИ. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и его патогенетическое значение при заболеваниях кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011;1-4:88-94.
6. Бойчук АВ, Бойчук АВ, Існюк НО. Деякі аспекти впливу дисфункції щитоподібної залози на виникнення лейоміоми матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;2:25-30.
7. Бурка ОА, Тутченко ТМ, Шумицький АВ. Роль лабораторних досліджень у діагностиці причин аномальних маткових кровотеч. *Здоровье женщины*. 2019;3:49-52.
8. Бурка ОА, Тутченко ТМ. Сучасні підходи до діагностики розповсюджених форм гіперандрогенії в жінок репродуктивного віку: огляд літератури. Ч. 1. *Репродуктивная эндокринология*. 2019;2:39-45.

9. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016;5:10-18.
10. Гладчук ІЗ, Носенко ОМ, Євсєєва ОА, Рутинська ГВ, Роша ЛГ. Тривимірна трансвагінальна сонографія в діагностиці септатної матки. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України*. 2021;2 (48):18-24. doi: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250966.
11. Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019;23(1):148-152. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26.
12. Гончарова ОА. Влияние пролактина на иммунные характеристики у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Эндокринология*. 2020;25(1):28-32. doi:10.31793/1680-1466.2020.25-1.28.
13. Григоренко АН, Гордийчук АБ. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. *Репродуктивная эндокринология*. 2017;3:31-43. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.31-43>.
14. Герасимова Т.В. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду (клінічна лекція). *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017;6(111):9-18.
15. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП, Скорик В.Р. Морфологічні особливості еутопічного ендометрію у пацієток з аденоміозом та синдромом хронічного тазового болю. *Морфологія*. 2016;10(3):129-134.
16. Дынник ВА, Щербина НА, Дынник АА. Взаимосвязь отдельных звеньев репродуктивной системы с гормонами энергетического обмена при аномальных маточных кровотечениях в подростковом возрасте. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:102-107.
17. Дынник ВА, Щербина НА, Дынник АА. Влияние лептина и инсулина на продукцию гонадотропинов у девушек с аномальными маточными кровотечениями. *Акушерство и гинекология*. 2015;10:81-85.

18. Жук СИ. Алгоритмы оказания помощи при аномальных маточных кровотечениях. *Жіночий лікар*. 2015;4:22-30.
19. Задорожна ТД. Гістероскопічні, морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрія у жінок з гіперплазією та лейоміомою матки після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;26:42-48.
20. Запорожан В.М., Фетеску С.А. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивная эндокринология*. 2015; 1:15-8.
21. Ибадова ШТ. Лучевая диагностика полипов эндометрия (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;2(156):30-36.
22. Латій К.В. 90-річний досвід застосування гістероскопії у клінічній практиці: досягнення та перспективи. *Одеський медичний журнал*. 2017.5(163):63-70.
23. Красильников РГ, Абдуллаев РЯ. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. *Международ. мед. журн*. 2013;1:113-117.
24. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Маркеры проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Запорож. мед. журн*. 2020;22(2):181-185. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>.
25. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. *Здоровье женщины*. 2018;7(133):129-133. doi:10.15574/HW.2018.133.129.
26. Курик ОГ, Каленська ОВ. Імуногістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014;1(5):100-105.

27. Медичні критерії прийнятності використання методів контрацепції: керівництво ВООЗ. *Жіночий лікар*. 2016;1(63):41-42.
28. Медична гінекологічна практика: Значення трансвагінальної ультрасонографії в оцінюванні стану ендометрія у жінок із кровотечею у постменопаузі. *Обзор. Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020;1(41):22-26.
29. Петренко Є. Классификация FIGO PALM–COEIN. *З турботою про жінку*. 2013;8(47):17-24.
30. Медикаментозное лечение аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. *Обзорна стаття. Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017;3 (108):20-29.
31. Скрицкая ТВ. Эффективное фармакотерапевтическое влияние индол-3-карбинола и экстракт прутняка в составе препарата агидол. *Health of woman*. 2020.9-10:155-156. doi 10.15574/HW.2020.155-156.114.
32. Татарчук ТФ, Булавенко ОВ, Бодрягова ОИ. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. *Ліки України*. 2008;4(120):102-109.
33. Татарчук ТФ, Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ, Регеда СІ, Занько ОВ. Гіперплазія ендометрія: сучасні підходи до діагностики та лікування огляд літератури та власний досвід. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;2(58):18-27.
34. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Тутченко ТМ, Гламазда МІ. Дефіцит вітаміну Д при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2020;1(45):61-68. doi: 10.35278/2664-0767.1(45).2020.212250.
35. Татарчук Т.Ф. *Эндокринная гинекология*. К, 2017:290 с.
36. Тучкина ИА, Гнатенко ОВ, Тучкіна МЮ. Диагностика и лечение подростков и молодых женщин с аномальными маточными кровотечениями и ретенционными кистами яичников на фоне экстрагенитальной патологии. *Збірн. наукових праць Асоціації акушерів - гінекологів України*. 2018;2 (42):191-197.

37. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Аномальні маткові кровотечі. *Наказ МОЗ України* від 13.04.2016 р. № 353. Посилання: www.umj.com.ua/uk/novyna-201873-tipovi-ultrazvukovi-oznaki-pri-riznih-hvorobah-endometriya.

38. Хламанова ЛІ, Северилова МД, Ткаченко ЮВ. Морфофункціональні особливості апоптозу, проблеми та перспективи застосування апоптозу в сучасній медицині. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2017;2:185-192.

39. Федосюк К. Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;(9-10):39–41. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587>.

40. Хасхачих Д. А., Потапов В. О., Кукіна Н. О. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2:14-155.

41. Цисар ЮВ. Підходи до негормонального лікування маткових кровотеч у дівчат-підлітків. *Буковинський медичний вісник*. 2018;3(22):95-99.

42. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ, Кожухар ГВ, Мніх ЛВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті. Одеса: Фенікс; 2023.

43. Шурпяк СА. Менеджмент дефіцита вітаміна D у пациенток с дисгормональними сочетанными пролиферативными захворюваннями репродуктивних органів. *Health of woman*. 2018;4(130):14–18; doi 10.15574/HW.2018.130.14.

44. Юзько О.М. Порушення функції щитоподібної залози в жінок із безпліддям та аномальними матковими кровотечами. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018; 3(65):109-112.

45. AbdElkhalek YI, Mansour MG, Farouk O. Three dimensional transvaginal sonography and power Doppler angiography in the differentiation between endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women with abnormal

uterine bleeding. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016; 47(4):1795-1801.

46. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):891-896. doi:10.1097/01.AOG.0000428646.67925.9a.

47. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):206-218. doi:10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5.

48. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front Immunol*. 2019;10:2387. doi:10.3389/fimmu.2019.02387.

49. Ali M, Shahin SM, Sabri NA, Al-Hendy A, Yang Q. Hypovitaminosis D exacerbates the DNA damage load in human uterine fibroids, which is ameliorated by vitamin D3 treatment. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(7):957-970. doi:10.1038/s41401-018-0184-6.

50. Ali N, Kaledina EA, Petyaeva AV, Stroev YI, Churilov LP. Hyperprolactinemia and autoimmunity. *Clinical pathophysiology*. 2018;3:27-39.

51. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(1):3-10. doi:10.1016/j.jmig.2011.09.003.

52. Amraoui F, Spijkers L, Hassani Lahsinoui H, et al. SFlt-1 elevates blood pressure by augmenting endothelin-1-mediated vasoconstriction in mice. *PLoS One*. 2014;9(3):e91897. doi:10.1371/journal.pone.0091897.

53. Amreen S, Singh M, Choh NA, Gojwari TA, Saldanha C. Doppler evaluation of endometrial polyps. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018;49(3):850-853.

54. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y.

55. Andersson E, Zetterberg E, Vedin I, Hultenby K, Palmblad J, Mints M. Low pericyte coverage of endometrial microvessels in heavy menstrual bleeding correlates with the microvessel expression of VEGF-A. *Int J Mol Med*. 2015;35(2):433-438. doi:10.3892/ijmm.2014.2035.
56. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):257-264. doi:10.1016/j.jmig.2017.08.653.
57. Anioł M, Dec G, Wojda K, Sieroszewski P. Usefulness of saline infusion sonohysterography and feeding artery imaging in endometrial polyp diagnosis. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):285-288. doi:10.5603/GP.a2017.0054.
58. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):562-571. doi:10.1016/j.jmig.2012.05.009.
59. Attia S, Abdulla B, Saeed K. Role of leptin as a risk factor and prognostic marker in patients with acute coronary syndrome. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;87:1322-1327.
60. Barboni G, Candi M, Bayon M, Balbaryski J, Gaddi E. Prevalencia de trombocitopenia en niños con HIV/sida [Prevalence of thrombocytopenia in HIV infected children]. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(5):421-426.
61. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):389-397. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.024.
62. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562-576. doi:10.1016/j.immuni.2017.04.008.
63. Benetti-Pinto CL, Rosa-E-Silva ACJS, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal Uterine Bleeding. Sangramento uterino anormal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(7):358-368. doi:10.1055/s-0037-1603807.
64. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev*. 2008;29(1):1-41. doi:10.1210/er.2007-0017.

65. Bezircioglu I, Baloglu A, Cetinkaya B, Yigit S, Oziz E. The diagnostic value of the Doppler ultrasonography in distinguishing the endometrial malignancies in women with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1369-1374. doi:10.1007/s00404-011-2159-4.
66. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2011;15(19):iii-252. doi:10.3310/hta15190.
67. Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):32-39. doi:10.1002/uog.17352.
68. Boychuk AV, Vereshchahina TV., Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hyperproliferative processes of endometrium. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;Vol.LXXIII, ISSUE 9,73(10):2224-2226. doi: 10.36740/WLek 202009220.
69. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD000400. doi:10.1002/14651858.CD000400.pub4.
70. Botsis D, Papagianni V, Makrakis E, Aravantinos L, Creatsas G. Sonohysterography is superior to transvaginal sonography for the diagnostic approach of irregular uterine bleeding in women of reproductive age. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(9):434-439. doi:10.1002/jcu.20277.
71. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):31-44. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.044
72. Briggs P, Serrani M, Vogtländer K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing

estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health*. 2016;8:477-487. doi:10.2147/IJWH.S107586.

73. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120(4):574-596. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04131.

74. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD000249. doi:10.1002/14651858.CD000249.pub2.

75. Buhling KJ, Klovekorn L, Daniels B, Studnitz FS, Eulenburg C, Mueck AO. Contraceptive counselling and self-prescription of contraceptives of German gynaecologists: results of a nationwide survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19(6):448-456. doi:10.3109/13625187.2014.945164.

76. Calhoun AH, Gill N. Presenting a New, Non-Hormonally Mediated Cyclic Headache in Women: End-Menstrual Migraine. *Headache*. 2017;57(1):17-20. doi:10.1111/head.12942.

77. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(5):445-450. doi:10.1016/j.jgyn.2016.02.007.

78. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):211.e1-211.e2119. doi:10.1016/j.ajog.2011.12.002.

79. Carreño PC, Jiménez E, Sacedón R, Vicente A, Zapata AG. Prolactin stimulates maturation and function of rat thymic dendritic cells. *J Neuroimmunol*. 2004;153(1-2):83-90. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.04.020.

80. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1535-1542. doi:10.3945/ajcn.2008.26594.

81. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1374-1384. doi:10.3109/00016349.2010.512061.
82. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. doi:10.3802/jgo.2016.27.e8.
83. Chapa HO, Venegas G, Antonetti AG, Van Duyne CP, Sandate J, Bakker K. In-office endometrial ablation and clinical correlation of reduced menstrual blood loss and effects on dysmenorrhea and premenstrual symptomatology. *J Reprod Med.* 2009;54(4):232-238.
84. Chen JH, Asch SM. Machine Learning and Prediction in Medicine - Beyond the Peak of Inflated Expectations. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2507-2509. doi:10.1056/NEJMp1702071.
85. Chen L, Zhu H, Harshfield GA, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Mental Health and Psychosocial Stress in Young Adults. *Nutrients.* 2020;12(7):1938. doi:10.3390/nu12071938
86. Chianeh YR, Kamath U, Bagheri A, Rai L, Kumar P, Kamath A, Rao P. Role of serum HIF-1 alpha and VEGF-A as an angiogenic factors in women with heavy menstrual bleeding. *Indian Journal of Science and Technology.* 2016;9(37):90446. doi:10.17485/ijst/2016/v9i37/90446.
87. Chianeh YR, Rao PY. Molecular and hormonal regulation of angiogenesis in proliferative endometrium. *Int J Res Med Sci.* 2014;2(1):1-9.
88. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding†. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1155-1166. doi:10.1093/biolre/iyoy231
89. Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Van Calster B. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol.* 2019;110:12-22. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.02.004

90. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1061-1070. doi:10.1016/S1470-2045(15)00212-0
91. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, Triolo O. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 986281. doi:10.1155/2015/986281
92. Cooper K, Lee A, Chien P, Raja E, Timmaraju V, Bhattacharya S. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BJOG.* 2011;118(10):1171-1179. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03011.x
93. Couronné R, Probst P, Boulesteix AL. Random forest versus logistic regression: a large-scale benchmark experiment. *BMC Bioinformatics.* 2018;19(1):270. doi:10.1186/s12859-018-2264-5
94. Cozza G, Pinto A, Giovanale V, et al. Comparative effectiveness and impact on health-related quality of life of hysterectomy vs. levonorgestrel intra-uterine system for abnormal uterine bleeding. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(9):2255-2260.
95. Croy BA, Wessels J, Linton N, Tayade C. Comparison of immune cell recruitment and function in endometrium during development of epitheliochorial (pig) and hemochorial (mouse and human) placentas. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S26-S31. doi:10.1016/j.placenta.2008.09.019
96. Cui J, Zhao S, Li Y, et al. Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases. *Cell Commun Signal.* 2021;19:120. doi:10.1186/s12964-021-00799-8
97. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients.* 2015;7(6):4139-4153. doi:10.3390/nu7064139

98. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
99. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
100. Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):543-560. doi:10.1016/j.pcl.2018.02.008
101. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-339. doi:10.1016/j.contraception.2016.06.010
102. Doroshenko-Kravchyk MV. Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic processes in gynecology. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):48-52.
103. Dragojević S, Mitrović A, Dikić S, Canović F. The role of transvaginal colour Doppler sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271(4):332-335. doi:10.1007/s00404-004-0617-y
104. Duc Nguyen H, Hoang NMH, Ko M, et al. Association between Serum Prolactin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroimmunomodulation*. 2022;29(2):85-96. doi:10.1159/000519552
105. 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:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.010
106. Dynnik V, Dynnik O, Druzhynina A. Vitamin D level and hormonal status association in adolescent girls with oligomenorrhea. *Reproductive endocrinology*. 2021;62:59-62. doi: 10.18370/2309-4117.2021.62.59-62
107. Dysfunctional uterine bleeding. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005:531-546.

108. Eden JA, O'Neill S. The management of perimenopausal abnormal uterine bleeding. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2019;29:359-363.
109. Elfayomy AK, Almasry SM, Attia GM, Habib FA. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor and increased microvascular density in women with endometrial hyperplasia: a possible relationship with uterine natural killer cells. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(2 Suppl):725-734.
110. El-Sharkawy M, El-Mazny A, Ramadan W, et al. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BMC Womens Health*. 2016;16:18. doi:10.1186/s12905-016-0297-3
111. Erdem O, Erdem M, Erdem A, Memis L, Akyol G. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(6):1327-1332. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00942.x
112. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD000154. doi:10.1002/14651858.CD000154.pub2
113. Fedosiuk KV. Assessment of vitamin d level in women with abnormal uterine bleeding and chronic psychogenic stress. *Reproductive Health of Woman*. 2022;1:14-17.
114. Finco A, Centini G, Lazzeri L, Zupi E. Surgical management of abnormal uterine bleeding in fertile age women. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(4):513-525. doi:10.2217/whe.15.12
115. Finn CA. Implantation, menstruation and inflammation. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1986;61(4):313-328. doi:10.1111/j.1469-185x.1986.tb00657.x
116. Foran T. The management of irregular bleeding in women using contraception. *Aust Fam Physician*. 2017;46(10):717-720.

117. Fortin CN, Hur C, Radeva M, Falcone T. Effects of myomas and myomectomy on assisted reproductive technology outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(9):751-755. doi:10.1016/j.jogoh.2019.05.001
118. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29(5):383-390. doi:10.1055/s-0031-1287662
119. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology.* 2009;4:179-189. doi: 10.1586/17474108.4.2.179
120. Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(3):196-200. doi:10.1016/j.ijgo.2014.09.027
121. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, Faraj R, Rosenthal AN, Smith PP, et al. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. Available from: www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf (accessed 30 July 2022).
122. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. *Reprod Sci.* 2014;21(4):465-476. doi:10.1177/1933719113497289
123. Goddard LM, Iruela-Arispe ML. Cellular and molecular regulation of vascular permeability. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):407-415. doi:10.1160/TH12-09-0678
124. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric.* 2017;20(5):414-420. doi:10.1080/13697137.2017.1358921
125. Goldstein SR. Abnormal uterine bleeding: the role of ultrasound. *Radiol Clin North Am.* 2006;44(6):901-910. doi:10.1016/j.rcl.2006.10.018

126. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J.* 2013;4(1):24. doi:10.1186/1878-5085-4-24

127. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-1300. doi:10.4158/EP15748.DSC

128. Goteri G, Lucarini G, Montik N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(2):157-163. doi:10.1097/PGP.0b013e318182c2be

129. Goyal BK, Gaur I, Sharma S, Saha A, Das NK. Transvaginal sonography versus hysteroscopy in evaluation of abnormal uterine bleeding. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(2):120-125. doi:10.1016/j.mjafi. 2014.12.001

130. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(7):779-787. doi:10.1080/17425255.2016.1190832

131. Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Health Technol Assess.* 2015;19(88):i-118. doi:10.3310/hta19880

132. Hale K. Abnormal Uterine Bleeding: A Review. *US Pharm.* 2018;43(9):HS2-HS9.

133. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline NG88 [Internet] 2018. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549> (accessed 30 July 2022).

134. Herman MC, Mol BW, Bongers MY. Diagnosis of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(1):15-20. doi:10.2217/whe.15.90
135. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD001895. doi:10.1002/14651858. CD001895.pub3
136. Hobson MA, Kiss MZ, Varghese T, et al. In vitro uterine strain imaging: preliminary results. *J Ultrasound Med*. 2007;26(7):899-908. doi:10.7863/jum.2007.26.7.899
137. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
138. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014;102(2):460-468.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.046
139. Ismael N, Mohamed S, Hamed ZS, Muhammad K, et al. Effect of Vitamin D in the Resolution of Menorrhagia and Irregular Menstrual Cycle. *Teikyo Medical Journal*. 2021;44:2799-2806.
140. Jacob CM, Briana DD, Di Renzo GC, et al. Building resilient societies after COVID-19: the case for investing in maternal, neonatal, and child health. *Lancet Public Health*. 2020;5(11):e624-e627. doi:10.1016/S2468-2667(20)30200-0
141. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol*. 1995;85:977-982
142. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(5):539-547. doi:10.1089/jwh.2011.3147
143. Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Paris)*. 1974;125C(1-2):373-389

144. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:62-73. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004
145. Jondal DE, Wang J, Chen J, et al. Uterine fibroids: correlations between MRI appearance and stiffness via magnetic resonance elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(6):1456-1463. doi:10.1007/s00261-017-1314-1
146. Jukic AM, Steiner AZ, Baird DD. Lower plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with irregular menstrual cycles in a cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:20. doi:10.1186/s12958-015-0012-5
147. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(8):573-584. doi:10.2165/11590220-000000000-00000
148. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(3):327-331. doi:10.1111/cen.12836
149. Kazemijaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Khalili D, Hosseinpanah F, Azizi F. A Population-Based Study of the Prevalence of Abnormal Uterine Bleeding and its Related Factors among Iranian Reproductive-Age Women: An Updated Data. *Arch Iran Med.* 2017;20(9):558-563.
150. Kuwana M. Autoantibodies to platelets: Roles in thrombocytopenia. Review article. *Inflammation and Regeneration.* 2009;29(1):26-39.
151. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D Status and the Menstrual Cycle in Young Women: A Preliminary Study. *Nutrients.* 2018;10(11):1729. doi:10.3390/nu10111729
152. Lai ZZ, Ruan LY, Wang Y, et al. Changes in subsets of immunocytes in endometrial hyperplasia. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(4):e13295. doi:10.1111/aji.13295

153. Latifa MA, Hanan MS, Mesbahb NY. Trans-vaginal sono-elastography in the differentiation of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;47(3):1123-1131.

154. Lee HN, Ju HR, et al. Clinical factors associated with anxiety and depression in Korean women with abnormal uterine bleeding. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2021;48(2):323-330.

155. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw*. 2015;15(1):16-26. doi:10.4110/in.2015.15.1.16

156. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD002126. doi:10.1002/14651858.CD002126.pub3

157. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001016. doi:10.1002/14651858.CD001016.pub2

158. Lethaby A, Penninx J, Hickey M, Garry R, Marjoribanks J. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD001501. doi:10.1002/14651858.CD001501.pub4

159. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016

160. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183-194. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x

161. Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011;18(4):408-411. doi:10.1097/GME.0b013e31820bf288

162. Lysenko ON, Strizhova NV, Kholodova ZhL. Parameters of cellular immunity in perimenopausal patients with glandular and adenomatous endometrial hyperplasia. *Bull Exp Biol Med*. 2003;135(1):77-80. doi:10.1023/a:1023410332246

163. Mahecha AM, Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4617-4624. doi:10.2147/OTT.S132558
164. Manasova GS, Andrievsky AG, Diden-kul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system “vitamin D/vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. *Reproductive Endocrinology.* 2020;1(51):65-68.
165. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD003855. doi:10.1002/14651858.CD003855.pub3
166. Markee JE. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the Rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131(5):558-559. doi:10.1016/0002-9378(78)90119-9
167. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. doi:10.3390/ijms20153822
168. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):133-137. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.07.016
169. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL 2nd, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):632-643. doi:10.1097/AOG.0b013e3182839e0e
170. Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):103-115. doi:10.1016/j.ogc.2014.09.006
171. Maybin JA, Critchley HO. Medical management of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond).* 2016;12(1):27-34. doi:10.2217/whe.15.100

172. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):748-761. doi:10.1093/humupd/dmv038

173. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.

174. Miller JC, Schiff I, Thrall JH, Lee SI. Ultrasound and sonohysterography in the evaluation of abnormal vaginal bleeding. *J Am Coll Radiol*. 2008;5(11):1154-1156. doi:10.1016/j.jacr.2008.07.016

175. Miller JD, Bonafede MM, Cai Q, Pohlman SK, Troeger KA, Cholkeri-Singh A. Economic Evaluation of Global Endometrial Ablation Versus Inpatient and Outpatient Hysterectomy for Treatment of Abnormal Uterine Bleeding: US Commercial and Medicaid Payer Perspectives. *Popul Health Manag*. 2018;21(S1):S1-S12. doi:10.1089/pop.2017.0172

176. Miller JD, Lenhart GM, Bonafede MM, Lukes AS, Laughlin-Tommaso SK. Cost-Effectiveness of Global Endometrial Ablation vs. Hysterectomy for Treatment of Abnormal Uterine Bleeding: US Commercial and Medicaid Payer Perspectives. *Popul Health Manag*. 2015;18(5):373-382. doi:10.1089/pop.2014.0148

177. Mints M, Blomgren B, Palmblad J. Expression of angiopoietins 1, 2 and their common receptor tie-2 in relation to the size of endothelial lining gaps and expression of VEGF and VEGF receptors in idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril*. 2010;94(2):701-707. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.042

178. Mishra D, Sultan S. FIGO's PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: A Clinico-histopathological Correlation in Indian Setting. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(2):119-125. doi:10.1007/s13224-016-0925-8

179. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-232. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.010

180. Munro MG, Critchley H, Fraser IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. *BJOG*. 2017;124(2):185-189. doi:10.1111/1471-0528.14431

181. 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:10.1002/ijgo.12666

182. 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:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011

183. Muzii L, Domenici L, Lecce F, et al. Clinical outcomes after resectoscopic treatment of cesarean-induced isthmocele: a prospective case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(15):3341-3346.

184. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):QC01-QC3. doi:10.7860/JCDR/2015/6906.5611

185. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. March 2018. Available from: <https://europepmc.org/article/NBK/NBK11822/NBK493300#free-full-text> (accessed 30 July 2022)

186. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Heavy Menstrual Bleeding*. London: RCOG Press; January 2007.

187. National Guideline Alliance (UK). Heavy menstrual bleeding (update). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493300/> (accessed 30 July 2022).

188. Nicula R, Diculescu D, Lencu CC, et al. Accuracy of transvaginal ultrasonography compared to endometrial biopsy for the etiological diagnosis of abnormal perimenopausal bleeding. *Clujul Med*. 2017;90(1):33-39. doi:10.15386/cjmed-670

189. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM, et al. 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(5):CD011126. doi:10.1002/14651858.CD011126.pub2

190. Oberman E, Rodriguez-Triana V. Abnormal Uterine Bleeding: Treatment Options. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(1):72-75. doi:10.1097/GRF.0000000000000340

191. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1216-1219. doi:10.1056/NEJMp1606181

192. Office for National Statistics. Birth characteristics in England and Wales: 2017 [Internet] 2019. Available from:

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/livebirths/bulletins/birthcharacteristicsinenglandandwales/2017> (accessed 30 July 2022)

193. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007;6(8):537-542. doi:10.1016/j.autrev.2006.10.005

194. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017;20(5):476-494. doi:10.1080/10253890.2017.1369523

195. Ozelci R, Dilbaz B, Akpınar F, et al. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4):273-279. doi:10.5468/ogs.2019.62.4.273

196. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003

197. Pandey D, Kunamneni S, Inukollu PR, Su H. Establishing patterns on hysteroscopy in abnormal uterine bleeding (AUB). *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017;6(4):178-182. doi:10.1016/j.gmit.2017.08.001

198. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2017;124(3):404-411. doi:10.1111/1471-0528.14385

199. Pereira AEMM, Franco J, Machado FS, Geber S. Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Intrauterine Lesions. *Acurácia da ultrasonografia tranvaginal no diagnóstico de lesões intrauterinas. Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(7):530-534. doi:10.1055/s-0041-1732462
200. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2):105-12. doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.014
201. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J.* 2018;39(1):67-73. doi:10.15537/smj. 2018.1.21438
202. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National heavy menstrual bleeding audit final Report (Ch. 1). Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/research--audit/national_hmb_audit_final_report_july_2014.pdf (accessed 30 July 2022).
203. Sadhir M, Kansra AR, Menon S. Vitamin D Deficiency among Adolescent Females with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(5):378-381. doi:10.1016/j.jpag.2014.11.004
204. Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol.* 1999;44(1-2):1-27. doi:10.1016/s0165-0378(99)00002-9
205. Samulak D, Wilczak M, Englert-Golon M, Michalska MM. The diagnostic value of evaluating the maximum velocity of blood flow in the uterine arteries of women with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(5):1175-1178. doi:10.1007/s00404-010-1824-3
206. Sauvan M, Pourcelot AG, Fournet S, Fernandez H, Capmas P. Office hysteroscopy for postmenopausal women: Feasibility and correlation with transvaginal ultrasound. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(10):505-510. doi:10.1016/j.jogoh.2018.08.018
207. Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, De Bie B, Aarts JWM, Nieboer TE. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional

survey among 32 748 women. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026186. doi:10.1136/bmjopen-2018-026186

208. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):569.e1-569.e7. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.048

209. Shaaban MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2011;83(1):48-54. doi:10.1016/j.contraception.2010.06.011

210. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta*. 2016;455:33-38. doi:10.1016/j.cca. 2015.12.040

211. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*. 2013;153(1):13-19. doi:10.1093/jb/mvs136

212. Singh K, Agarwal C, Pujani M, et al. A Clinicopathological Correlation of International Federation of Gynecology and Obstetrics's PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: Indian Scenario. *J Midlife Health*. 2019;10(3):147-152. doi:10.4103/jmh.JMH_128_18

213. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; CLINICAL PRACTICE - GYNAECOLOGY COMMITTEE. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(5):473-475. doi:10.1016/S1701-2163(15)30939-7

214. Solyman MT, Ait-Allah AS, Mohammad MA, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) In Abnormal Uterine Bleeding. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2019;77(6):5825-5833.

215. Stevens A, Ray D, Alansari A, et al. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2358-2366. doi:10.1002/1529-0131(200110)44:10<2358::aid-art399>3.0.co;2-k

216. Stevens KYR, Lagaert L, Bakkes T, *et al.* Prediction of unsuccessful endometrial ablation: random forest vs logistic regression. *Gynecol Surg.* 2021;18:18. <https://doi.org/10.1186/s10397-021-01097-4>

217. Stevens KYR, Meulenbroeks D, Houterman S. *et al.* Prediction of unsuccessful endometrial ablation: a retrospective study. *Gynecol Surg.* 2019;16:7. doi:10.1186/s10397-019-1060-1

218. Strauss JF, Barbieri RL. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.

219. Subramanian A, Gernand AD. Vitamin D metabolites across the menstrual cycle: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):19. doi:10.1186/s12905-019-0721-6

220. Sun R, Li AL, Wei HM, Tian ZG. Expression of prolactin receptor and response to prolactin stimulation of human NK cell lines. *Cell Res.* 2004;14(1):67-73. doi:10.1038/sj.cr.7290204

221. Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11457. doi:10.1097/MD.00000000000011457

222. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1065-1072. doi:10.1097/AOG.0000000000002313

223. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2012;85(1):35-43.

224. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of

polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-1618. doi:10.1093/humrep/dey256

225. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086. doi:10.1136/bmj.c7086

226. Tripathi A, Sodhi A. Production of nitric oxide by murine peritoneal macrophages in vitro on treatment with prolactin and growth hormone: involvement of protein tyrosine kinases, Ca(++), and MAP kinase signal transduction pathways. *Mol Immunol.* 2007;44(12):3185-3194. doi:10.1016/j.molimm.2007.01.024

227. Tripathi A, Sodhi A. Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNK MAPK pathways. *Int Immunol.* 2008;20(3):327-336. doi:10.1093/intimm/dxm145

228. Tuchkina I, Vygivska LA, Novikova AA. Abnormal uterine bleeding in adolescents: current state of the problem. *Wiadomosci lekarskie.* 2020;LXXIII(8):1752-1755. doi: 10.36740/WLek202008130

229. Turkgeldi E, Urman B, Ata B. Role of Three-Dimensional Ultrasound in Gynecology. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(3):146-154. doi:10.1007/s13224-014-0635-z

230. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):576-582. doi:10.1002/uog.19096

231. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):284-298. doi:10.1002/uog.14806

232. Vannappagari V, Nkhoma ET, Atashili J, Laurent SS, Zhao H. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platelets.* 2011;22(8):611-618. doi:10.3109/09537104.2011.582526

233. Veena P, Baskaran D, Maurya DK, Kubera NS, Dorairaj J. Addition of power Doppler to grey scale transvaginal ultrasonography for improving the prediction of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Indian J Med Res.* 2018;148(3):302-308. doi:10.4103/ijmr.IJMR_96_17
234. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016;4:e1602. doi:10.7717/peerj.1602
235. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3464. doi:10.1136/bmj.m3464
236. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63(13):1417-1433. doi:10.2165/00003495-200363130-00008
237. Wen L, Chen LH, Li HY, et al. Roles of estrogen and progesterone in endometrial hemodynamics and vascular endothelial growth factor production. *J Chin Med Assoc.* 2009;72(4):188-193. doi:10.1016/S1726-4901(09)70052-8
238. Wheeler KC, Goldstein SR. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):11-17. doi:10.1097/GRF.0000000000000257
239. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
240. WHO. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2015. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/ (accessed 30 July 2022).
241. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding?. *Maturitas.* 2005;50(2):111-116. doi:10.1016/j.maturitas.2004.04.004

242. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(4):217-230. doi:10.1038/nri3819
243. Witkiewicz AK, McConnell T, Potoczek M, Emmons RV, Kurman RJ. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Hum Pathol*. 2010;41(1):26-32. doi:10.1016/j.humpath.2009.06.012
244. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2269-2280. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.060
245. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):435-443.
246. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827724. doi:10.3389/fendo.2022.827724
247. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2007;6(6):366-372. doi:10.1016/j.autrev. 2006.10.001
248. Zhang X, Qi C, Lin J. Enhanced expressions of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and vascular endothelial growth factors (VEGF) and increased microvascular density in the endometrial hyperplasia of women with anovulatory dysfunctional uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2362-2367. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.142
249. Zhou JZ, Way SS, Chen K. Immunology of the Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol*. 2018;39(4):302-314. doi:10.1016/j.it. 2018.01.007

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blagoveshchensky EV, **Blagoveshchensky RE**. Clinical and diagnostic aspects of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women with extragenital pathology. *Reproductive endocrinology*. 2021;3(59):101-104. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.101-104. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

2. Tuchkina I, **Blagoveshchensky R**. The role of immunological factors in the development of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2022;4(49):4-10. doi: 10.15587/2519-4798.2022.262184 *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, проведено узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

3. Tuchkina IA, Vygivska LA, Blahoveshchenskyi YV, Tuchkina MY, **Blahoveshchenskyi 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>. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, проведено узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Tuchkina I, **Blagoveshchensky R**. Prognosis of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2023;1(52):21-24. doi: 10.15587/2519-4798.2023.275503. *(Здобувачем проведено статистична обробка, аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Благовещенський РЄ**. Сучасні методи лікування гіперпластичних процесів ендометрію в жінок репродуктивного віку. *Медицина третього*

тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с. 234-235.

6. **Благовещенський РЄ.** Діагностика аномальних маткових кровотеч в репродуктивному віці. Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2020 листоп. 20; Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти; 2020. с. 18-19.

7. **Благовещенський РЄ.** Оптимізація сучасної діагностики аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 198-200.

8. Тучкіна МЮ, **Благовещенський РЄ.** Особливості нейро-ендокринного статусу у жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 берез. 4-5; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 187-189.

9. **Благовещенский РЕ,** Плехова ОА. Современные методы диагностики и лечения нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного возраста. Innovative technologies in science and education: Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference; 2021 March 4-6; Jerusalem, Israel. Jerusalem: International Science Group; 2021. p. 133-134. doi: 10.46299/ISG.2021.I.IX.

10. **Blagoveshchensky R.** Characteristics of menstrual function development in adolescents with abnormal uterine bleeding secondary to extragenital disorders. ISIC-2022: International Scientific Interdisciplinary Conference; 2022 Nov. 23-24; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2022. p. 157-158.

11. **Благовещенський РЄ.** Особливості обміну VEGF у жінок з аномальними матковими кровотечами та супутньою екстрагенітальною патологією. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської

конференції молодих вчених та студентів; 2023 лют. 13-15; Харків. Харків: ХНМУ; 2023. с. 15-16.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

12. Весіч ТЛ, Тучкіна ІО, Гузь ІА, **Благовещенський РЄ**. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію. Міжнародний медичний журнал. 2019;1(97):52-57. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

13. **Blagoveshchensky RE**. Features of clinical presentation of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age. Вісник проблем біології і медицини. 2022;3(166):12-17. doi: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-12-17. *(Здобувачем вивчено дані сучасної світової літератури, проаналізовано й узагальнено отримані дані, підготовлено статтю до друку).*

Відомості про апробацію результатів дисертації

Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було представлено на наступних наукових заходах: Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 20-22 січня 2020. ХНМУ (тези); The 19 th WORLD CONGRESS «Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism», 2-5 December 2020, Florence, Italy (постерна доповідь); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», Запоріжжя, 20 листопада 2020 (тези); Науково-практична конференція з міжнародною участю XX Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Харків, 4-5 березня 2021 (тези та усна доповідь); XI International scientific and practical conference «Innovative technologies in Science and Education», Jerusalem, Israel, March 04-06, 2021 (тези); Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 18-20 січня, 2021 (тези та усна доповідь); International Scientific Interdisciplinary Conference, KNMU, November 2022 (тези); Науково-

практична конференція з міжнародною участю «Охорона репродуктивного здоров'я: від науки до практики, Київ, 6 грудня 2023 (усна доповідь); Міжвузівська конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 13-15 лютого 2023 (тези); Пленум Асоціації акушер-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи», Ужгород, 5-6 жовтня 2023 (усна доповідь).

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:40:49 20.11.2023

Назва файлу з підписом: Дисер PDF Благовещенський РЄ 20.11.23..pdf
Розмір файлу з підписом: 2.6 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисер PDF Благовещенський РЄ 20.11.23..pdf
Розмір файлу без підпису: 2.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: БЛАГОВЕЩЕНСЬКИЙ РОМАН ЄВГЕНІЙОВИЧ

П.І.Б.: БЛАГОВЕЩЕНСЬКИЙ РОМАН ЄВГЕНІЙОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 3415206455

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:40:48
20.11.2023

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000078953001CA7B9504

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис PDF-файла (PAdES)

Формат підпису: З позначкою часу від ЕП (PAdES-B-T)

Сертифікат: Кваліфікований