
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (103)
(квітень - червень)

Одеса 2024

¹К. В. Гаркавенко, ¹В. В. Лазуренко, ²О. Ю. Железняков, ¹Т. В. Горбач, ¹О. А. Лященко,
²І. В. Афанасьєв

РОЛЬ ВІТАМІНУ К У ВИНИКНЕННІ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
²КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Authors' Information

Гаркавенко К.В./ Harkavenko K.V. <http://orcid.org/0000-0003-2636-4067>
Лазуренко В.В./Lazurenko V.V. <http://orcid.org/0000-0002-7300-4868>
Железняков О.Ю./Zhelezniakov O.Yu. <http://orcid.org/0009-0004-4667-9191>
Горбач Т.В./Gorbach T.V. <https://orcid.org/0000-0003-4819-7220>
Лященко О.А./ Lyashchenko O.A <http://orcid.org/0000-0001-7118-9961>
Афанасьєв І.В./ Afanasiev I.V. <http://orcid.org/0000-0002-5033-7678>

Summary. ¹Gharkavenko K. V., ¹Lazurenko V. V., ²Zheleznyakov O. Yu., ¹Gorbach T. V., ¹Lyashchenko O. A., ²Afanasiev I. V. **THE ROLE OF VITAMIN K IN THE CAUSE OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN WOMEN WITH THE METABOLIC SYNDROME.** - ¹Kharkiv National Medical University, ²KNP CHOR "Regional Clinical Hospital", Kharkiv: e-mail: tatyana.torak@gmail.com. Metabolic syndrome leads to violations of reproductive function in every third patient and is one of the components of socially significant pathological conditions. The prevalence of metabolic syndrome ranges from 6% to 35%, hyperplastic processes of the endometrium are noted in 70% of patients, and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, which is inherent in the pathogenesis of metabolic syndrome, leads to a secondary violation of menstrual function. **Objective:** to determine the role of vitamin K and other biochemical disturbances of homeostasis in women with abnormal uterine bleeding and metabolic syndrome. **Materials and methods.** 77 women were examined, 42 patients had metabolic syndrome and abnormal uterine bleeding (main group, average age 37.5±3.2 years). The comparison group - 20 patients (average age 33.6±4.8 years) with abnormal uterine bleeding, the control group - 15 women (average age - 30.1±5.3 years) without signs of gynecological and extragenital pathology. The diagnosis of metabolic syndrome was carried out in accordance with the joint position of the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO (2009). 12 (28.6%) women from the main group gave birth, 7 (35%) from the comparison group and 5 (33.3%) from the control group. Chronic adnexitis was noted in the anamnesis of 11 (26.2%) women of the main group and 5 (25%) - comparison, colpitis was present in 27 (64.3%) women of the main group. 18 (42.9%) patients with bleeding and metabolic syndrome had 0 (1) blood group. A decrease in hemoglobin to 92.4±5.8 g/l was determined in women of the main group; in patients of the comparison group, Hb was 95.7±6.1 g/l; in the control group, Hb was equal to 126.3±7.3 g/l. The main group women coagulograms determined an increase in the prothrombin index in 32 (76.2%) compared to the control group (p<0.05). The level of vitamin K in women of the main group ranged from 25.13 to 39.14 µg/ml, on average 33.6±3.9 µg/ml. In women of the comparison group, vitamin K was equal to 27.1±2.4 µg/ml, ranging from 24.08 to 32.11 µg/ml. In women of the control group, this indicator was equal to 39.32±1.6 µg/ml (36.2-42.11 µg/ml). Vitamin K was the lowest in women with bleedings compared to controls (p<0.05). **Conclusions.** Insufficiency of vitamin K affects the mechanisms of hemostasis and leads to an increase in the prothrombin index, which characterizes hemostasiological disorders (factor II).

Dietary regulation, influence on the microbiota and the appointment of oral or intravenous vitamin K in menorrhagia can help reduce blood loss, even in the presence of endometrial hyperplasia and the need for hysteroscopic intervention.

Key words: extragenital disease, hysteroscopic intervention, abnormal uterine bleeding, metabolic syndrome

Реферат. Гаркавенко К. В., Лазуренко В. В., Железняков О. Ю., Горбач Т. В., Лященко О. А., Афанасьєв І. В. **РОЛЬ ВІТАМІНУ К У ВИНИКНЕННІ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.**

Метаболічний синдром приводить до порушень репродуктивної функції у кожної третьої хворої та є однією зі складових соціально значущих патологічних станів. Поширеність метаболічного синдрому коливається від 6% до 35%, у 70% пацієток відмічаються гіперпластичні процеси ендометрію, а дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, яка притаманна патогенезу МС, призводить до вторинного порушення менструальної функції. **Мета:** визначити роль вітаміну К та інших біохімічних порушень гомеостазу у жінок із аномальними матковими кровотечами та метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. Обстежено 77 жінок, 42 пацієнтки мали метаболічний синдром та аномальну маткову кровотечу (основна група, середній вік $37,5 \pm 3,2$ років). Група порівняння - 20 хворих (середній вік $33,6 \pm 4,8$ років) на аномальні маткові кровотечі, контрольна група - 15 жінок (середній вік - $30,1 \pm 5,3$ років) без ознак гінекологічної та екстрагенітальної патології. Діагностика метаболічного синдрому здійснювалася у відповідності до спільної позиції IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO (2009). Пологи були у 12 (28,6%) жінок основної групи, у 7 (35%) - з групи порівняння та у 5 (33,3%) - з контрольної групи. Хронічні аднексити відзначали в анамнезі 11 (26,2%) жінок основної групи та 5 (25%) - порівняння, кольпіти були у 27 (64,3%) жінок основної групи. 18 (42,9%) хворих з кровотечами та метаболічним синдромом мали 0 (1) групу крові. Зниження гемоглобіну до $92,4 \pm 5,8$ г/л визначали у жінок основної групи; у пацієток групи порівняння Hb склав $95,7 \pm 6,1$ г/л; в контрольній групі Hb дорівнював $126,3 \pm 7,3$ г/л. Коагулограми у жінок основної групи визначили підвищення протромбінового індексу у 32 (76,2%) у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Рівень вітаміну К у жінок основної групи коливалися від 25,13 до 39,14 мкг/мл, в середньому $33,6 \pm 3,9$ мкг/мл. У жінок групи порівняння вітамін К дорівнював $27,1 \pm 2,4$ мкг/мл, коливаючись від 24,08 до 32,11 мкг/мл. У жінок контрольної групи цей показник дорівнював $39,32 \pm 1,6$ мкг/мл ($36,2 - 42,11$ мкг/мл). Вітамін К був найнижчим у жінок з АМК у порівнянні з контрольними показниками ($p < 0,05$). **Висновки.** Недостатність ВК впливає на механізми гомеостазу та призводить до підвищення протромбінового індексу, що характеризує гемостазіологічні порушення (фактор II). Регулювання дієтою, вплив на мікробіоту та призначення вітаміну К у вигляді перорального або в/м прийому при менорагіях може сприяти зменшенню крововтрати, навіть за наявності гіперплазії ендометрія та необхідності гістероскопічного втручання.

Ключові слова: екстрагенітальне захворювання, гістероскопічне втручання, аномальна маткова кровотеча, метаболічний синдром

Актуальність теми. У теперішній час в умовах постійно зростаючих стресогенних та техногенних навантажень на організм жінки все більшого значення набувають екстрагенітальні захворювання, які негативно впливають на менструальну та репродуктивну функцію жіночого організму, що має важливе значення з урахуванням несприятливої демографічної ситуації, яка склалася в Україні, особливо в умовах воєнного часу [1, 2].

Проблема метаболічного синдрому (МС), як одна зі складових соціально значущих патологічних станів, що був названий пандемією XXI сторіччя, привертає увагу багатьох дослідників [2]. МС (синдром Рейвена або синдром X, смертельний квартет) - патогенетично взаємозв'язані метаболічні порушення у одного пацієнта, до яких відносяться ожиріння, гіпертонія, порушення обміну жирів (гіпертригліцеридемія, зниження рівня ЛПВП), інсулінорезистентність або порушення толерантності до глюкози [3].

Поширеність МС у жінок коливається від 6% до 35%, призводячи до порушень репродуктивної функції у кожній третій хворій, у 70% пацієток із МС відмічаються гіперпластичні процеси ендометрію [4, 5]. Щонайменше 20-30% жінок з МС мають порушення менструального циклу, що проявляється дисменореєю, аномальними матковими кровотечами (АМК), недостатністю лютеїнової фази, ановуляціями, безпліддям, внутрішньоматковою патологією [6, 7, 8] Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, яка притаманна патогенезу МС, призводить до неадекватного дозрівання фолікулу, порушень у секретії ФСГ, ЛГ, прогестерону, гіперандрогенії, у зв'язку з чим у жінок з МС спостерігається вторинне порушення менструальної функції на тлі збільшення маси тіла [9, 10].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблем АМК, питання особливостей перебігу, клінічних проявів, гормонального та біохімічного гомеостазу, оптимізації методів діагностики та лікування АМК у жінок з метаболічним синдромом потребує більш глибокого вивчення та розроблення методів профілактики та реабілітаційних заходів у таких хворих [11, 12, 13].

Вивчення біохімічних показників гомеостазу, факторів згортальної системи крові для з'ясування патогенезу порушень менструального циклу у жінок з МС є важливим аспектом, що визначатиме їхній прогноз і профілактику, та залишається актуальним завданням сучасної гінекології.

Метою роботи стало визначення ролі вітаміну К та інших біохімічних порушень гомеостазу у жінок із аномальними матковими кровотечами та метаболічним синдромом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження виконувалося згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ: «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0121U11923).

Матеріали та методи. Для досягнення мети було обстежено 77 жінок, з яких 42 пацієнтки з метаболічним синдромом та АМК (основна група). До групи порівняння увійшли 20 хворих на АМК, до контрольної групи - 15 жінок без ознак гінекологічної та екстрагенітальної патології. Діагностика МС здійснювалася у відповідності до спільної позиції IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO (2009) МС повинен відповідати 3 з 5 критеріям:

1. збільшена окружність талії - більше 80 см у жінок європейської популяції;
2. концентрація тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпергліцеридемії;
3. концентрація ХС ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування ліпідного порушення;
4. систолічний АТ більше 130 мм рт. ст. або діастолічний більше 85 мм рт. ст. або лікування АГ;
5. концентрація глюкози в плазмі натще більше 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) або лікування ЦД2.

Загальне клініко-лабораторне обстеження з урахуванням показників вуглеводного та ліпідного профілю, біохімія крові, коагулограма виконувалось в умовах клінічної лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Визначення рівня вітаміну К, фактору Віллебранда, загального кальцію проведено в ЦНДЛ та за участю співробітників кафедри біохімії Харківського національного медичного університету.

Визначення загального кальцію в крові здійснювалося фотометричним методом із використанням набору реагентів фірми «Феліс - Діагностика» (Дніпро). Принцип методу: розчин гліоксальбіс - (2 - оксівініла) утворює з іонами кальцію в лужному середовищі комплекс червоного кольору, інтенсивність забарвлення, яка визначається фотометричним на спектрофотометрі «Scolar PV 128» при довжині хвилі 540 нм, пропорційна концентрації кальцію в крові.

Концентрацію вітаміну К у сироватці крові визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Silufol» (Чехія) у системі розчинників бензол/ петролейний естер (1:1) при температурі 40°. По 0,1 мл дослідних та контрольних проб наносили на пластину. Після хроматографування пластини висушували 3-5 хвилин, після

висушування пластини обприскували 5% розчином фосфорно-молібденової кислоти. Спостерігали буро - цегляне забарвлення плям. Кількісний вміст визначали спектрофотометричним методом. Плями вирізали та поміщали у пробірки з етиловим спиртом. Після забарвлення спирту проводили кількісний аналіз вмісту вітаміну *K*. Інтенсивність кольору (пропорціональна концентрації вітаміну *K*) вимірювали на спектрофотометрі «Scolar PV- 128» при довжині хвилі 230 нм. У якості контрольної проби використовували синтетичний аналог вітаміну *K* (Вікасол) [14].

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

Діагностика та лікування АМК проводилось згідно уніфікованому клінічному протоколу “Аномальні маткові кровотечі” (Наказ МОЗ від 13.04.2016 № 353) [15].

Ультрасонографічне дослідження органів малого тазу здійснювалося за допомогою сканеру «Philips HD11XE» (Японія) з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5-7,0 МГц) із застосуванням кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії. Оцінювалися розташування, розміри, форма матки, структура міометрію, М-ехо, наявність гіпер- та гіпоехогенних включень у порожнині матки та міометрію, стан яєчників, маткових труб, порожнини малого тазу [16].

Гістероскопія виконувалася на апараті «Lawton 49-3772 Stainless» (Germany). Морфологічне та гістологічне дослідження виконано в патологанатомічному відділенні КНП ХОР «ОКЛ» за участю співробітників кафедр патологічної анатомії та патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.

При обробці результатів використані методи параметричної статистики з застосуванням програми «Statistica 10» і «Biostat» за допомогою персонального комп'ютера.

Результати дослідження та їх обговорення. Вік обстежених пацієнток коливався від 24 до 42 років, в основній групі середній вік дорівнював 37,5±3,2 років, у групі порівняння - 33,6±4,8 років, у контрольній групі — 30,1±5,3 років. Із акушерсько-гінекологічного анамнезу визначено, що пологи були у 12 (28,6%) жінок основної групи, у 7 (35%) - з групи порівняння та у 5 (33,3%) - з контрольної групи. 9 (21,4%) пацієнток основної групи та 3 (15%) - з групи порівняння мали раннє менархе, перенесли штучні аборти або вишкрібання через АМК, що співпадає з даними інших дослідників [17, 18]. Хронічні аднексити відзначали в анамнезі 11 (26,2%) жінок основної групи та 5 (25%) - порівняння, кольпіти були у 27 (64,3%) жінок основної групи, переважно бактеріального або кандидозного походження. 18 (42,9%) хворих з АМК на тлі МС мали 0 (1) групу крові.

При об'єктивному дослідженні було виявлено обсяг талії дорівнював 92,6±5,9 см, індекс маси тіла (ІМТ) - 36,4 Підвищений ІМТ та збільшена окружність талії (понад 80 см) спостерігалася у всіх жінок основної групи. Концентрація глюкози в плазмі натще більше 5,6 ммоль/л спостерігалася у 24 (57,1%) пацієнток основної групи. Підвищення артеріального тиску - систолічний АТ більше 130 мм рт. ст. або діастолічний більше 85 мм рт. ст. відмічалася у 31 (73,8%) жінок основної групи. Концентрація тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпергліцеридемії була у 27 (64,3%) пацієнток основної групи. Концентрація ХС ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування ліпідного порушення (приймали статини) 29 (69,1%) жінок з АМК та МС.

При дослідженні лабораторних показників було визначено зниження гемоглобіну до 92,4±5,8 г/л у жінок основної групи та 95,7±6,1 г/л - у пацієнток групи порівняння; в контрольній групі гемоглобін дорівнював 126,3±7,3 г/л.

Показники коагулограми у жінок основної групи визначили підвищення протромбінового індексу у 32 (76,2%) у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Отримані результати частково співпадали з даними інших науковців [19, 20].

Рівень вітаміну *K* у жінок основної групи коливалися від 25,13 до 39,14 мкг/мл, в середньому 33,6±3,9 мкг/мл. У жінок групи порівняння вітамін *K* дорівнював 27,1±2,4 мкг/мл, коливаючись від 24,08 до 32,11 мкг/мл. У жінок контрольної групи цей показник дорівнював 39,32±1,6 мкг/мл (36,2-42,11 мкг/мл). Як видно з результатів обстеження, вітамін *K* був найнижчим у жінок з АМК у порівнянні з контрольними показниками

($p < 0,05$).

Вітамін *K* (menadione sodium bisulfite) – визначається як групова назва ліпофільних та гідрофобних вітамінів, які необхідні для синтезу білків, що забезпечують нормальний рівень коагуляції крові. Хімічна назва вітаміна *K*-2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат натрію. Він швидко розпадається у лужних розчинах і на світлі, але запасується в печінці. Розрізняють наступні форми вітаміну *K* – від *K1* до *K7*, але головними вважають форми *K1* та *K2*. *K1* синтезується в рослинах, *K2* синтезується в організмі людини мікроорганізмами – сапрофітними бактеріями в тонкому відділі кишківника та клітинами печінки в організмі тварин.

У 1929 р. Генрік Дам (Данія) при дослідженні курчат відкрив вітамін *K* (вітамін коагуляції), в 1936 році Едвард Дойзі дослідив наявність вітаміна *K* у рослинах і синтезував штучний вітамін *K*, у 1943 році вони отримали Нобелівську премію з медицини і фізіології. В той же час (в 1943 році) А. В. Палладін і М. М. Шемякін синтезували вікасол (вітамін *K3*), який застосовується в медичній практиці як замітник вітаміну *K*.

Доведено, що вітамін *K* – жиророзчинний вітамін, який бере участь в регуляції процесів згортання крові, ектопічної кальцифікації (фактор VII, фактор IX, фактор X, протеїн C, протеїн S, протеїн Z та матриксний Gla-протеїн) [21]. Він утворюється в організмі людини кишковою мікробіотою, сприяє зміцненню капілярів та припиненню кровотеч. У природі на вітамін *K* багаті зелені частини рослин, які можуть давати 50-800 мкг вітаміну *K1* на 100 г їжі. Наприклад 5 г петрушки дають 80 мкг вітаміну та забезпечують добову потребу. Значна кількість вітаміну *K* міститься у блокаханній капусті, томатах, шпинаті, бобових рослинах, кропі, гарбузах, петрушці, шавлі, листях кропиви, у плодах шипшини, хвої, вівсі, житі, пшениці, люцерні, зеленому чаї, ламінарії. У корнеплодах (картоплі, буряках, моркві) та фруктах вміст вітаміну *K1* значно менший, в тваринних продуктах він депонується в печінці, яйцях.

Доведено, що вітамін *K* стабілізує мембрани клітин та їх органел. Нестача цього вітаміну призводить до зниження активності АТФ й креатинкінази в крові та в скелетних м'язах. Добова потреба вітаміну *K* складає 1 мкг/кг/добу, тобто при вазі 60 кг потрібно 60 мкг. Хоча в збалансованому харчовому раціоні міститься від 300 до 500 мкг вітаміну *K*, його дефіцит може бути обумовлений незбалансованою дієтою, обмеженим харчуванням, або коли взаємодія з ліками впливає на засвоєння вітаміну *K*. Навіть без харчових джерел нормально функціонуюча популяція бактерій кишківника може виробити достатньо вітаміну *K*. Потреба в вітаміні *K* збільшується при кровотечах, гепатитах, жовчнокам'яній хворобі, цирозі печінки, мальабсорбції жирів та інших хворобах кишківника, тривалому застосуванні антибіотиків та сульфаніламідів, надмірному вживанні алкоголю.

Відомо про дефіцит вітаміна *K* у новонароджених, їх кишкова флора ще недостатньо його виробляє, та немає запасів у печінці, особливо у тих, хто знаходиться виключно на материнському годуванні. Вітамін *K* вводиться новонародженим у перші 6 годин життя (1 мг), він активує всі необхідні фактори згортання.

Показник фактора Віллебранда при АМК у поєднанні з МС дорівнював $34,55 \pm 5,9$ нг/мл, перевищуючи показники групи порівняння ($21,18 \pm 2,2$ нг/мл) в 1,6 разів ($p < 0,05$), а показники контрольної групи ($5,11 \pm 0,8$ нг/мл) - у 6,8 разів ($p < 0,001$). Фактор фон Віллебранда (vWF) – це високомолекулярний білок, який синтезується ендотеліальними клітинами, мегакаріоцитами та тромбоцитами. Цей мультимерний глікопротеїн розщеплюється металопротеїназою ADAMTS-13, що є механізмом регуляції активності vWF. Він бере участь в адгезії тромбоцитів у місцях пошкодження судинної стінки, а також захищає циркулюючі у крові молекули фактора VIII від протеолітичного розпаду активованим білком С. Дослідження vWF проводять для діагностики хвороби Віллебранда. Слід пам'ятати, що vWF є білком гострої фази і його концентрація значно зростає після травм, при запаленнях та інфекціях, аутоімунних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, підвищується під час вагітності (при прееклампсії) і в неонатальному періоді (може призводити до тромбозів). Підвищення його концентрації пов'язане із ризиком венозної тромбоемболії, венозного тромбозу, інсульту, ІХС, а низький рівень – ознака хвороби Віллебранда [22]. Відомо про vWF як маркер ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба

серця), цереброваскулярною патологією, при цукровому діабеті.

Відомо про роль кальція при зупинці кровотечі в організмі людини. Рівень кальцію у жінок з АМК ($2,087 \pm 0,028$ ммоль/л) та у хворих на АМК з МС ($2,048 \pm 0,045$ ммоль/л) був нижчим у порівнянні з контрольною групою ($2,59 \pm 0,015$ ммоль/л) в 1,3 рази.

Ультразвукове дослідження матки та додатків пацієток із АМК виявило гіперпластичні процеси в ендометрії у 19 (30,7%) пацієток, поліпи ендометрія - у 38 (61,3%), лейоміому - у 5 (8%), що вказує на переважання поліпів ендометрія у жінок з АМК та співпадає з нашими попередніми дослідженнями [16].

Всім жінкам основної групи і групи порівняння проведена гістероскопія з наступним морфологічним дослідженням отриманого матеріалу. При виконанні гістерорезектоскопії поліпи ендометрія зустрічалися у 31 (73,8%) жінки основної групи, гіперплазія ендометрія - у 7 (16,7%), лейоміома матки - у 4 (9,5%), змішана патологія - у 11 (26,2%) жінок, що значно відрізнялося від показників групи порівняння: поліпи ендометрія виявлені у 7 (35%), гіперплазія ендометрія - у 12 (60%), лейоміома - 1 (5%) жінки. Всім пацієткам із АМК виконана гістерорезектоскопія з видаленням поліпів та біопсією ендометрія.

Гістологічне дослідження отриманого матеріалу в основній групі виявило залозисто-кістозні, ангіоматозні поліпи ендометрія з вогнищами некрозу та дисплазії, залозисто-поліпозну гіперплазію ендометрія; в групі порівняння зустрічалися переважно залозиста гіперплазія ендометрія та залозисто-фіброзні поліпи проліферативного типу. Отримані результати вказують на підвищену загрозу малігнізації ендометрія у жінок із МС, що співпадає з думкою ряду дослідників [23, 24, 25, 26, 27, 28].

Як вже було сказано вище, метаболічний синдром – це поєднання ожиріння, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності та дисліпідемії, серед яких перше місце посідає абдомінальне ожиріння, друге — артеріальна гіпертензія, а нелікований МС призводить до цукрового діабету другого типу та передчасного розвитку атеросклерозу [29, 30, 31, 32].

За даними В. І. Ткаченка (2016) критерії діагностики та клініко-патогенетична характеристика МС у практиці сімейного лікаря здійснюється відповідно до міжнародних рекомендацій та національних уніфікованих клінічних протоколів, де розглянуто особливості застосування метформіну з профілактичною метою [3]. Лікування представлено терапією окремих складових МС, зокрема етіотропна терапія включає редукцію маси тіла та збільшення фізичної активності, а в осіб з предіабетом - призначення метформіну [33, 34, 35, 36]. Запропоновано використання вітаміну *D* для лікування МС у пацієнтів із судинними захворюваннями печінки [31].

Крім вікасола в останній час з'явилися м'які пероральні капсули вітаміна *K1*, які рекомендовані для профілактики кровотеч, обумовлених авітамінозом вітаміна *K*, а також пригніченням факторів згортання крові II, VII, IX та X різної етіології. Препарат має низьку токсичність, а його передозування не викликає клінічних проблем. Але існує антагонізм із кумаріновими антикоагулянтами.

Згідно з теорією канадського гастроентеролога Іана Спредбері МС розвивається внаслідок надмірного харчування борошном, цукром та іншими рафінованими промисловими продуктами, які могли б сприяти поширенню прозапального мікробіому в кишечнику. В основному це стосується людей, які живуть в індустріально розвинених країнах та ведуть малорухливий спосіб життя [4].

При дослідженні нами мікробіоти жінок з АМК та МС було виявлено явища дисбактеріозу майже у 90% пацієток, що за нашою думкою може викликати недостатність вітаміна *K* та рецидивуючі кровотечі, що потребує відповідної корекції.

Таким чином, обстеження жінок з АМК та МС показало недостатність вітаміна *K* та кальцію, підвищення концентрації фактора Віллебранда, порушення в мікробіоті пацієток, корекція якої за допомогою дієти та фізичних вправ зможе впливати як на показники гемостазу, так і на соматичну патологію, що буде метою наших подальших досліджень.

Висновки. Вітамін *K* відіграє значну роль у виникненні АМК у жінок з МС, його недостатність, впливаючи на механізми гемостазу, призводить до підвищення протромбінового індексу, що характеризує гемостазіологічні порушення (фактор II).

Регулювання дією, вплив на мікробіоту та призначення вітаміну К у вигляді перорального або в/м прийому при менорагіях може сприяти зменшенню крововтрати, навіть за наявності гіперплазії ендометрія та необхідності гістероскопічного втручання.

Література/References:

1. Синкіна АА, Нікітіна ІМ. Порушення менструального циклу в дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:114-9. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12887.
2. Бондаренко ОО, Сорочка МІ. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:13-9. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.8987.
3. Ткаченко ВІ, Багро ТО, Видиборець НВ, Бондар ОК. Метаболічний синдром: діагностика та профілактика в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2016;1-2:43-6.
4. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2526-28. doi: 10.1001/jama.2020.4501.
5. Kavitha A, Thanka J. An Immunohistochemical Study of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometrium of Women with Dysfunctional Uterine Bleeding. J. Pharm. Res. Int. 2021;33(23A):55-65. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i23A31409.
6. Kala S, Jothi Priya A, Gayatri Devi R. Correlation between heavy menstruation and weight gain. Drug Invent Today 2019;12(6):1176-8.
7. Kaunitz AM. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Age Women. JAMA. 2019 Jun 4;321(21):2126-7. doi: 10.1001/jama.2019.5248.
8. Vitale SG, Watrowski R, Barra F, D'Alterio MN, Carugno J, Sathyapalan T, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women: The Role of Hysteroscopy and Its Impact on Quality of Life and Sexuality. Diagnostics (Basel). 2022 May 9;12(5):1176. doi: 10.3390/diagnostics12051176.
9. Wu L, Zhang J, Tang J, Fang H. The relation between body mass index and primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 Dec;101(12):1364-73. doi: 10.1111/aogs.14449.
10. Davis E, Spartzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
11. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019 Dec;46(4):595-605. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001.
12. Kim Y, Je Y. Early Menarche and Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Womens Health (Larchmt). 2019 Jan;28(1):77-86. doi: 10.1089/jwh.2018.6998.
13. Tsakiridis I, Giouleka S, Koutsouki G, Kostakis N, Kalogiannidis I, Kourtis A, et al. Investigation and management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women: a descriptive review of national and international recommendations. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2022 Dec;27(6):504-17. doi: 10.1080/13625187.2022.2112169.
14. Магулін ОП. Хроматографічний метод визначення концентрації вітаміну К. Фармацевтичний часопис. 2007;1(11):101-3.
15. Аномальні маткові кровотечі. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ від 13.04.2016 № 353. Державний експертний центр МОЗ України, 2016. 40с.
16. Garkavenko KV, Lazurenko VV, Abdullaev RYa, Vasilyeva IA, Karpenko VG, Pasheshvili NM. Ultrasound features of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding on the background of extragenital pathology. Azərbaycan tibb jurnali. 2023;3:58-64. doi: 10.34921/amj.2023.3.009/.
17. Yu L, Janga B, McAlister R, Jeffe DB, Sonn T. Disparities in Treatment Decisions for Abnormal Uterine Bleeding. J Womens Health (Larchmt). 2021 Oct;30(10):1519-25. doi: 10.1089/jwh.2020.8800.
18. Sun MH, Wen ZY, Wang R, Gao C, Yin JL, Chang YJ, et al. Parity and Metabolic Syndrome Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Observational Studies

With 62,095 Women. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 12;9:926944. doi: 10.3389/fmed.2022.926944.

19. Roomruangwong C, Sirivichayakul S, Matsumoto AK, Michelin AP, de Oliveira Semeão L, de Lima Pedrão JV, et al. Menstruation distress is strongly associated with hormone-immune-metabolic biomarkers. *J Psychosom Res*. 2021 Mar;142:110355. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110355.

20. Shaikh K, Laghari ZA, Warsi J. Hematological parameters in Metabolic Syndrome in pre and post-menopausal women. *Rawal Medical Journal*. 2020;45(3):541-4.

21. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, Vanheule K, Debaveye B, Middeldorp S, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res*. 2015 Oct;136(4):749-53. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.030.

22. Ewenstein BM. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 2):770-7. doi: 10.1016/s0002-9378(96)80083-4.

23. Manzoor U, Jahan M, Aslam I, Saleem S, Parveen N, Zain M. The Histopathological Patterns of Endometrium on Endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. *Pakistan J Med Health Sci*. 2020;14(4):795-7.

24. Park B. Associations between obesity, metabolic syndrome, and endometrial cancer risk in East Asian women. *J Gynecol Oncol*. 2022 Jul;33(4):e35. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e35.

25. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, Seitz C, Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Apr;271:158-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.015.

26. Verbakel JY, Heremans R, Wynants L, Epstein E, De Cock B, Pascual MA, et al. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: Results from the prospective IETA-1 cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Oct;159(1):103-10. doi: 10.1002/ijgo.14097.

27. Wang L, Du ZH, Qiao JM, Gao S. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)*. 2020 May 22;12(10):9825-39. doi: 10.18632/aging.103247.

28. Yang X, Li X, Dong Y, Fan Y, Cheng Y, Zhai L, et al. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 16;12:780769. doi: 10.3389/fendo.2021.780769.

29. Panahi Y, Ostadmohammadi V, Raygan F, Sharif MR, Sahebkar A. The effects of N-acetylcysteine administration on metabolic status and serum adiponectin levels in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Funct Foods* 2022;99. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105299>.

30. Sharma P, Sarkar A, Kaur H, Gupta U, Kumar B. Visceral Adiposity Index as an Indicator for Menstrual Disturbance, Hormonal and Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus*. 2022 Sep 30;14(9):e29796. doi: 10.7759/cureus.29796.

31. Stempak-Droissart T, Rousset-Jablonski C, Spritzer PM, Lalhoun N, Larger E, Pichard C, et al. Impact of vascular liver disease on the menstrual cycle and metabolic status in premenopausal women. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Jan;46(1):101756. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101756.

32. Unfer V, Simona D, Sara R, Sandro G. Adjuvant treatment with D-chiro-inositol: A possible therapeutic strategy for insulin resistant and obese women with endometrial hyperplasia? *Med Hypoth*. 2022;164: 110860. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2022.110860>

33. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause*. 2018 Oct;25(10):1155-64. doi: 10.1097/GME.0000000000001136.

34. Pal S, Haldar C, Verma R. Impact of photoperiod on uterine redox/inflammatory and metabolic status of golden hamster, *Mesocricetus auratus*. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol*. 2022 Oct;337(8):812-22. doi: 10.1002/jez.2638.

35. Preethi L, Mylanikunathil Saji A, Chandran L, Suresh A, Indra S, Sabarathinam S. Pandemic-induced stress and obesity leading to abnormal uterine bleeding: A prospective study. *Health Sci Rep.* 2022 Feb 9;5(2):e508. doi: 10.1002/hsr2.508.

36. Лимар ЛЄ, Лимар НА, Маланчин ІМ, Мартинюк ВМ. Комплексна терапія порушень менструальної функції у жінок репродуктивного віку на тлі метаболічного синдрому. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:82-5. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12884 [*Lymar LE, Lymar NA, Malanchyn IM, Martyniuk VM. Complex therapy of disorders of menstrual function in women of reproductive age against the background of metabolic syndrome. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2021;2:82-5. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12884*]

Внесок авторів. Концептуалізація (ВВО, ПМ); методологія (ПМ); формальний аналіз (ПМ), курування даних (ПМ); написання статті (ВВО, ПМ); статистична обробка матеріалів (ПМ). Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці. Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ХНМУ (протокол №1/3 від 22.12.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду. Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних. Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 19.05.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування