

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Федосюк Катерина Вікторівна

УДК 616-08+618.14-005+612.176

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ
КРОВОТЕЧАМИ В СТАНІ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ**

в галузі знань 22 – Охорона здоров'я

за спеціальністю 222 – Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та
гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ К. В. Федосюк

Науковий керівник: Чайка Кирило Володимирович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Федосюк К. В. Оптимізація лікування жінок з аномальними матковими кровотечами в стані хронічного психоемоційного стресу.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, 2023.

Сьогодні проблема аномальних маткових кровотеч (АМК) у жінок репродуктивного віку постає особливо актуальною на фоні існування додаткових соціальних чинників, які сприяють розладам регуляції менструального циклу (МЦ). Хронічний психоемоційний стрес є одним із таких факторів, частота якого в останні роки стійко зростає серед населення.

Дисертація присвячена підвищенню якості життя жінок з АМК, які знаходяться в стані хронічного психоемоційного стресу, на підставі вивчення: клінічних параметрів менструального циклу, стресових факторів, психоемоційного стану, особливостей гормонального гомеостазу, рівня вітаміну D, залізодифіцитних станів, мікробіоценозу піхви, параметрів якості життя шляхом розробки і впровадження оптимізованого комплексу діагностично-лікувально-профілактичних заходів і доведення його ефективності.

В структурі етіологічних факторів АМК встановлено перевагу органічних причин над функціональними. Проте, у жінок віком до 25 років функціональні чинники були провідними, а при наявності психоемоційного стресу основною причиною АМК є овуляторна дисфункція, кількість випадків якої була достовірно більшою, ніж у пацієток без хронічного стресу. Проведено оцінку психоемоційного стану, яка вказує на підвищення рівнів психологічного, сприйманого та професійного стресів, реактивної та особистісної тривожності на фоні низької опірності до стресових ситуацій. Дістало подальшого дослідження гормональних механізмів при АМК у жінок

в стані хронічного психоемоційного стресу, які свідчать про зниження концентрацій естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та збільшення рівнів пролактину та кортизолу. Доповнено дані про вагомість вітаміну D та дефіциту заліза, зниження яких є особливо виражені при наявності хронічного психоемоційного стресу. Уточнено параметри мікробіоценозу піхви при АМК та виявлено більш часті стани, пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями, на фоні хронічного психоемоційного стресу.

Встановлені додаткові патогенетичні фактори дозволили обґрунтувати удосконалення та впровадження оптимізованого комплексу лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з АМК в умовах хронічного психоемоційного стресу з врахуванням індивідуального підходу та покращення якості життя пацієнток.

Дисертаційне дослідження проведено в 3 етапи. Результати I етапу, який передбачав проведення ретроспективного аналізу 336 жінок репродуктивного віку з АМК та 50 здорових жінок, свідчать, що частота структурних причин АМК відносно функціональних становить 66,90 % та 33,10 %, відповідно. Найбільш часто діагностують лейоміому матки (37,50 %), овуляторну дисфункцію (24,11 %), аденоміоз (20,83 %). Встановлено, що у жінок до 25 років основним фактором АМК є овуляторна дисфункція (67,85 %), а з віком частота структурних чинників зростає і в пацієнток 26-40 років найбільш часто виявляють аденоміоз, 31-35 років – зміни ендометрію, після 40 років – лейоміому та поліп ендометрію.

На II етапі дослідження окрім визначення провідних гінекологічних причин АМК у жінок репродуктивного віку залежно від стресового навантаження, передбачено вивчення соціальних факторів, психоемоційного стану, гормональних особливостей, концентрації вітаміну D, залізодефіцитних станів, мікробіоти піхви та якості життя. З цією метою проведено обстеження 100 жінок репродуктивного віку з АМК та хронічним

психоемоційним стресом (основна група (ОГ)), 50 пацієток з АМК без хронічного стресу (група порівняння (ГП)) та 30 жінок репродуктивного віку без АМК та хронічного психоемоційного стресу (контрольна група (КГ)).

Встановлено, що до найбільш вагомих соціальних факторів у пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом відносно хворих без стресу та здорових осіб належать інтелектуальний тип зайнятості (відношення шансів (ВШ)=9,21, довірчий інтервал (ДІ)=4,14-20,50, $p<0,001$ та ВШ=10,61, ДІ=4,17-26,97, $p<0,001$, відповідно), понаднормова зайнятість (ВШ=3,43, ДІ=1,12-10,55, $p=0,03$ та ВШ=8,66, ДІ=1,12-67,09, $p=0,04$), незбалансований режим праці та відпочинку (ВШ=2,29, ДІ=1,11-4,74, $p=0,02$ та ВШ=8,71, ДІ=3,43-22,08, $p<0,001$), робота на керівній посаді (ВШ=4,64, ДІ=1,68-12,76, $p=0,003$ та ВШ=7,21, ДІ=1,62-32,09, $p=0,009$).

Особливостями психоемоційного стану пацієток ОГ є достовірно підвищений рівень психологічного та сприйманого стресу відносно жінок ГП та КГ, а середній рівень професійного стресу був на 46,57 % більшим ($p<0,001$), ніж у здорових осіб. Низьку опірність до стресових ситуацій виявлено у 42,00 % хворих ОГ проти відсутності такого стану серед жінок інших двох дослідних груп ($p<0,001$). Частка пацієток із високим рівнем особистісної та реактивної тривожності була найбільшою в ОГ (47,00 % та 58,00 %), ніж в ГП (36,00 % та 42,00 %, відповідно; $p<0,05$) та КГ (30,00 % та 33,33 %, відповідно; $p<0,05$).

При порівнянні клінічних параметрів МЦ у жінок з АМК залежно від наявності хронічного психоемоційного стресу нами виявлено, що в ОГ 38,00 % пацієток відмічають наявність міжменструальних кровотеч, 31,00 % – тривалих менструальних кровотеч, 29,00 % – рясних кровотеч. В ГП 36,00 % хворих вказують на рясні кровотечі, 34,00 % – тривалі, 30,00 % – міжменструальні.

При вивченні етіологічного фактору виникнення АМК встановлено, що у пацієток в умовах хронічного психоемоційного стресу незважаючи на те,

що частка структурних чинників переважає над функціональними, кількість випадків овуляторної дисфункції є найвищою (36,00 %), що є в 2,57 рази більше відносно жінок без стресу (14,00 %; $p=0,009$). Серед інших причин АМК в ОГ виділяють лейоміому (24,00 %) та аденоміоз (18,00 %), тоді як в ГП лейоміома (38,00 %), поліпи ендометрію (26,00 %) та аденоміоз (20,00 %) виявляли як найбільш часті фактори АМК.

Дослідження гормональних механізмів АМК у пацієток вказують на зміни концентрації гормонів в обох фазах МЦ – зниження естрадіолу, прогестерону, ФСГ та ЛГ, які зазнали більш виражених порушень у хворих із хронічним психоемоційним стресом, ніж у пацієток без стресового фактору та здорових осіб. Особливе виражене зростання рівнів пролактину в I та II фазах МЦ порівняно з КГ відмічено у жінок в ОГ (на 41,92 % ($p<0,001$) та 40,11 % ($p<0,001$), відповідно) та кортизолу (на 82,96 % ($p<0,001$)) в фолікулярній фазі.

Аналіз вивчення концентрації вітаміну D в крові вказує на його дефіцит у 41,00 % жінок ОГ, що є в 4,10 рази більше, ніж серед здорових осіб (10,00 %; $\chi^2=8,57$, $p=0,003$) та в 2,56 рази – порівняно з хворими ГП (16,00 %). Також відмічено зниження середнього показника концентрації вітаміну D у пацієток на фоні хронічного психоемоційного стресу на 28,01 % відносно здорових жінок ($p<0,001$).

При дослідженні залізодефіцитних станів у хворих з АМК встановлено практично однакову частку осіб із залізодефіцитною анемією (ЗДА) незалежно від наявності стресового фактору – 38,00 % пацієток в ОГ та 32,00 % – ГП проти 10,00 % здорових жінок ($p<0,05$ відносно обох груп з АМК). Проте, кількість пацієток із дефіцитом заліза в ОГ відмічено в 3,80 рази більше, ніж в КГ ($\chi^2=28,72$, $p<0,001$), та 1,23 рази – відносно хворих без стресу ГП.

Поширення станів, пов'язаних із патологічними вагінальними виділеннями, в ОГ встановлено в 4,10 рази частіше ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$), ніж в

КГ, та в 1,28 рази – ГП.

Особливостями оцінки параметрів якості життя пацієнток з АМК та хронічним психоемоційним стресом є більш виражене зниження ($p < 0,001$) величин шкал психологічного компоненту здоров'я відносно здорових жінок («Психічне здоров'я», «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом», «Соціальне функціонування» та «Життєва активність» на 28,06 %, 36,06 %, 32,91 % та 31,08 %, відповідно) та дещо менше зниження ($p < 0,001$) показників шкал фізичного компоненту здоров'я («Біль», «Фізичне функціонування» та «Загальне здоров'я» на 21,90 %, 22,28 % та 21,64 %, відповідно).

На III етапі дослідження проведено дослідження ефективності запропонованого комплексу заходів ведення жінок з АМК та хронічним стресом з врахуванням виявлених патогенетичних механізмів та індивідуального підходу. З цією метою хворі ОГ буди поділені на I та II групи (по 50 пацієнток). Тактика ведення жінок II групи відповідала стандартному підходу, який базується на положеннях нормативних документів, зокрема, наказу МОЗ України № 353 від 13.04.2016 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах», при якому застосовували хірургічні методи усунення структурної патології матки, негормональні (нестероїдні протизапальні препарати, транексанова кислота) та гормональні терапевтичні заходи (естрадіол валерат та дієногест в режимі динамічного дозування, дидрогестерон з 5 або 11 днів до 25 дня МЦ, внутрішньоматкова система з левоноргестрелом) з врахуванням клінічної ситуації та персоналізованого підходу до пацієнтки. Для лікування ЗДА застосовували препарат заліза сульфату безводного 320 мг перорально по 1 таблетці 1 раз на добу до нормалізації рівня гемоглобіну, дефіциту заліза – харчування, збагачене залізом. Лікування станів, пов'язаних із патологічними вагінальними виділеннями, проводили антибактеріальним

препаратом метронідазол 500 мг перорально два рази на добу на протязі 7 днів, кандидозу – флуконазол в дозі 150 мг перорально одноразово.

Пацієнтки I групи отримували оптимізований комплекс заходів, який враховував стандартний підхід та додатково включав рекомендації стосовно дотримання режиму праці та відпочинку, уникнення стресових ситуацій, помірне фізичне навантаження; препарат мелатонін 3 мг перорально за 30 хвилин перед сном протягом одного місяця, вітамін D залежно від його рівня згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів, усунення дефіциту заліза препаратом, який містить 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової по 1 таблетці 1 раз на добу перорально до нормалізації рівня феритину сироватки крові, при наявності станів, які пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями, – додаткове призначення вагінальних свічок, які містять орнідазол 500 мг, неоміцину сульфат 100 мг, міконазолу нітрат 100 мг, преднізолон 3 мг 1 раз на добу протягом 8 днів та пробіотичні капсули з комплексом живих лактобактерій та біфідобактерій двічі на добу після їжі протягом двох тижнів.

Запропонований оптимізований підхід лікувально-діагностичних заходів корегує не тільки клінічні параметри МЦ і усуває АМК, але призводить до більшої в 2,25 рази ($p=0,04$) частки жінок із низьким рівнем професійного стресу, 3,25 рази ($p=0,03$) – низьким рівнем психологічного стресу, 1,27 ($p<0,001$) та 1,18 рази ($p<0,001$) – з достатньою концентрацією *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* в піхвовому середовищі, відповідно; меншої кількості в 2,00 рази ($p=0,002$) осіб із високим рівнем реактивної тривожності, 2,63 рази ($p<0,001$) – із залізодефіцитними станами; відсутністю пацієнток із дефіцитом вітаміну D; нормалізації концентрації пролактину та кортизолу; покращення якості життя хворих та підвищення до нормальних значень показників всіх шкал фізичного та психологічного компонентів здоров'я відносно пацієнток із стандартним комплексом заходів.

Ключові слова: аномальна маткова кровотеча, репродуктивний вік, хронічний психоемоційний стрес, гормони, вітамін D, залізодефіцитні стани, мікробіоценоз піхви, лікування.

ANNOTATION

Fedosiuk K.V. The optimization of treatment of women with abnormal uterine bleeding and chronic psychoemotional stress. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Health Care in the specialty 222 Medicine scientific specialty "Obstetrics and gynecology". – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2023.

Today, the problem of abnormal uterine bleeding (AUB) in women of reproductive age is particularly relevant taking into account the existence of additional social factors that contribute to menstrual cycle (MC) regulation disorders. Chronic psychoemotional stress is one of such factors, the frequency of which has been steadily increased among the population in recent years.

The dissertation is devoted to improving the quality of life of women with AMC who are in a state of chronic psycho-emotional stress, based on the study of: clinical parameters of the menstrual cycle, stress factors, psycho-emotional state, features of hormonal homeostasis, vitamin D level, iron deficiency states, vaginal microbiocenosis, quality of life parameters through development and implementation of an optimized complex of diagnostic, therapeutic and preventive measures and proving its effectiveness.

In the structure of etiological factors of AUB, the superiority of organic causes over functional ones is established. However, in women under 25 years old, the functional factors were leading, and in the presence of psychoemotional stress, the main cause of AUB is ovulatory dysfunction, the rate of which was significantly higher than in patients without chronic stress. An assessment of the psychoemotional state was carried out, which indicates an increase in the levels of

psychological, perceived and professional stress, state and trait anxiety and the low resistance to stressful situations. A further study of the hormonal mechanisms of AUB in women with chronic psychoemotional stress was obtained, which indicate a decrease in estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) concentrations and an increase in prolactin and cortisol levels. The data about the importance of vitamin D and iron deficiency, the decrease of which is especially pronounced in the presence of chronic psychoemotional stress were added. The parameters of the microbiocenosis of the vagina in persons with AUB were clarified and more frequent conditions associated with pathological vaginal secretions by chronic psychoemotional stress were revealed.

The identified additional pathogenetic factors made possible to substantiate the improvement and implementation of an optimized complex of treatment measures in women of reproductive age with AUB and chronic psychoemotional stress, taking into account an individual approach and improvement of the patient's quality of life.

The dissertation research was conducted in three stages. The results of the first stage, which included a retrospective analysis of 336 women of reproductive age with AUB and 50 healthy women, indicate that the frequency of structural causes of AUB relative to functional ones is 66.90 % and 33.10 %, respectively. The most frequently reasons were uterine leiomyoma (37.50 %), ovulatory dysfunction (24.11 %), adenomyosis (20.83 %). It was established that in women under 25 years old the main factor of AUB is ovulatory dysfunction (67.85 %), and with age, the frequency of structural factors increases and adenomyosis is most often detected in patients 26-40 years old, endometrial changes – 31-35 years, after 40 years – leiomyoma and endometrial polyp.

During the second stage of the study, in addition to determination of the leading gynecological causes of AUB in women of reproductive age depending on the stress load, the study of social factors, psychofunctional state, hormonal

characteristics, vitamin D concentration, iron deficiency states, vaginal microbiota and quality of life was planned. For this purpose, 100 women of reproductive age with AUB and chronic psychoemotional stress (main group), 50 patients with AUB without chronic stress (comparison group) and 30 women of reproductive age without AUB and chronic psychoemotional stress (control group) were examined.

It was established that the most significant social factors in patients with AUB and chronic psychoemotional stress relative to patients without stress and healthy individuals were the intellectual type of employment (odds ratio (OR)=9.21, confidence interval (CI)=4.14-20.50, $p<0.001$ and OR=10.61, CI=4.17-26.97, $p<0.001$, respectively), overtime employment (OR=3.43, CI=1.12-10.55, $p=0.03$ and OR=8.66, CI=1.12-67.09, $p=0.04$), unbalanced mode of work and rest (OR=2.29, CI=1.11-4.74, $p=0.02$ and OR=8.71, CI=3.43-22.08, $p<0.001$), high management position (OR=4.64, CI=1.68-12.76, $p=0.003$ and OR=7.21, CI=1.62-32.09, $p=0.009$).

The peculiarities of the psychofunctional state of patients in the main group are the significantly higher level of psychological and perceived stress compared to women in the comparison group and the control group, and the average level of professional stress was 46.57 % higher ($p<0.001$) than in healthy individuals. Low resistance to stressful situations was found in 42.00 % of persons in the main group versus the absence of such a condition among women of the other two experimental groups ($p<0.001$). The proportion of patients with a high level of state and trait anxiety was greater in the main group (47.00 % and 58.00 %) than in the comparison group (36.00 % and 42.00 %, respectively; $p<0.05$) and control group (30.00 % and 33.33 %, respectively; $p<0.05$).

When comparing the clinical parameters of the menstrual cycle in women with AUB depending on the presence of chronic psychoemotional stress, we found that in the main group 38.00 % of patients had intermenstrual bleeding, 31.00 % – prolonged menstrual bleeding, and 29.00 % – heavy bleeding. 36.00 % of patients in the comparison group indicated heavy bleeding, 34.00 % – prolonged bleeding,

30.00 % – intermenstrual bleeding.

By studying the etiological factor of AUB, it was established that in patients with chronic psychoemotional stress, despite the fact that the rate of structural factors prevails over functional ones, the number of cases of ovulatory dysfunction is the highest (36.00 %), which is 2.57 times more relative to women without stress (14.00 %; $p=0.009$). Among other causes of AUB in the main group, leiomyoma (24.00 %) and adenomyosis (18.00 %) are distinguished, while in the comparison group leiomyoma (38.00 %), endometrial polyps (26.00 %) and adenomyosis (20.00 %) were identified as the most frequent factors of AUB.

The study of the hormonal mechanisms of AUB in female patients indicate changes in the concentration of hormones in both phases of MC – a decrease in estradiol, progesterone, FSH and LH, which were more pronounced in patients with chronic psychoemotional stress than in patients without stress factor and healthy individuals. A particularly significant increase in the levels of prolactin in the first and second phases of MC compared to the control group was noted in women in the main group (by 41.92 % ($p<0.001$) and 40.11 % ($p<0.001$), respectively) and cortisol (by 82.96 % ($p<0.001$)) in the follicle phase.

The analysis of the study of the vitamin D concentration in blood indicates its deficiency in 41.00 % of women in the main group, which is 4.10 times more than among healthy individuals (10.00 %; $\chi^2=8.57$, $p=0.003$) and 2.56 times more compared to patients in the comparison group (16.00 %). A decrease in the mean concentration of vitamin D in patients with chronic psychoemotional stress was also found by 28.01 % compared to healthy women ($p<0.001$).

The research of iron-deficiency conditions in patients with AUB, an almost equal rate of persons with iron-deficiency anemia (IDA) was found, regardless of the presence of a stress factor – 38.00 % of patients in the main group and 32.00 % – in the comparison group, compared to 10.00 % of healthy women ($p<0.05$ relative to both groups with AUB). However, the number of patients with iron deficiency in the main group was 3.80 times higher than in control one ($\chi^2=28.72$,

$p < 0.001$), and 1.23 times higher – in comparison group.

The prevalence of conditions associated with pathological vaginal discharges in the main group was found in 4.10 times more frequently ($\chi^2=8.57$, $p=0.003$) than in the control group, and 1.28 times more often compared to the comparison group.

The assessment of the parameters of the quality of patient's life with AUB and chronic psychoemotional stress demonstrated a more significant decrease ($p < 0.001$) in the values of the scales of the psychological component of health compared to healthy women ("Mental health", "Emotional role functioning", "Social role functioning" and "Vitality" by 28.06 %, 36.06 %, 32.91 % and 31.08 %, respectively) and a slightly smaller decrease ($p < 0.001$) in the indicators of the scales of the physical component of health ("Bodily pain", "Physical role functioning" and "General health" by 21.90 %, 22.28 % and 21.64%, respectively).

At the third stage of the study a research of the effectiveness of the proposed complex of management measures for women with AUB and chronic stress was conducted, taking into account the identified pathogenetic mechanisms and an individual approach. For this purpose, the patients of the main group were divided into I and II groups (50 patients each). The management of the women in the II group corresponded to the standard approach based on the regulatory documents, in particular, the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 353 dated 13.04.2016 "On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for abnormal uterine bleeding", in which surgical methods to remove the structural pathology of the uterus, non-hormonal (non-steroidal anti-inflammatory drugs, tranexamic acid) and hormonal therapeutic measures (estradiol valerate and dienogest in a dynamic dosage regime, dydrogesterone from the 5th or 11th days to 25th days of MC, intrauterine system with levonorgestrel) taking into account the clinical situation and a personalized approach to the patient were used. For the treatment of IDA iron sulfate anhydrous 320 mg orally, 1 tablet once a day was used until the hemoglobin level normalized,

iron deficiency correction – iron-enriched food. Treatment of conditions associated with pathological vaginal discharges was carried out with the antibacterial drug metronidazole 500 mg orally twice a day for 7 days, candidiasis – fluconazole at a dose of 150 mg orally once. Patients in the I group received an optimized set of measures, which additionally to the standard approach included recommendations regarding compliance with work and rest regimes, avoidance of stressful situations, and moderate physical activity; drug melatonin 3 mg orally 30 minutes before bedtime for one month, vitamin D depending on its level according to the recommendations of the European Society of Endocrinologists, correction of iron deficiency with a drug containing 320 mg of ferrous sulfate anhydrous (corresponding to 100 mg of ferrous iron), 60 mg ascorbic acid 1 tablet once a day orally until the serum ferritin level normalizes, in the presence of conditions associated with pathological vaginal secretions – additional appointment of vaginal suppositories containing ornidazole 500 mg, neomycin sulfate 100 mg, miconazole nitrate 100 mg, prednisolone 3 mg once a day for 8 days and probiotic capsules with a complex of live lactobacilli and bifidobacteria twice a day after meals for two weeks.

The proposed optimized approach of medical and diagnostic measures corrects not only the clinical parameters of the MC and removes AUB, but leads to a greater rate in 2.25 times ($p=0.04$) of women with a low level of professional stress, 3.25 times ($p=0.03$) – low psychological stress, 1.27 ($p<0.001$) and 1.18 times ($p<0.001$) – with a sufficient concentration of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. in vagina, respectively; smaller number of people with a high level of trait anxiety in 2.00 times ($p=0.002$), 2.63 times less ($p<0.001$) – with iron-deficiency conditions; absence of patients with vitamin D deficiency; normalization of prolactin and cortisol concentrations; the improvement the quality of patient's life and raising to normal values indicators of all scales of physical and psychological components of health relative to patients with a standard set of measures.

Keywords: abnormal uterine bleeding, reproductive age, chronic psychoemotional stress, hormones, vitamin D, iron deficiency, vaginal microbiocenosis, treatment.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8(52-53):63–5. DOI: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836. (Scopus).
2. Федосюк КВ. Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10(54-55):39–41. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587. (Scopus).
3. Fedosiuk KV. Assessment of vitamin D level in women with abnormal uterine bleeding and chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1(56):14–7. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2022.258131. (Scopus).
4. Федосюк КВ. Корекція гормональних порушень у жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу. Art of medicine. 2022;2(22):104–8. DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.104.
5. Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):29–32. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803. (Scopus).
6. Fedosiuk KV, Pakharenko LV, Chayka KV, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kusa OM. The causes of abnormal uterine bleeding in women with chronic psychogenic stress. Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 30-34. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.265556. (Категорія А, Web of Science).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Федосюк КВ. Клінічні особливості аномальних маткових кровотеч у жінок в стані хронічного стресу. In: Conference proceedings of International scientific and practice conference. Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects; 2021 Feb 26-27; Lublin. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publising"; 2021. p. 14–2. DOI: 10.30525/978-9934-26-038-4-38.
2. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальними матковими кровотечами. В: Матеріали ювілейної конференції. Сучасні напрямки перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики, присвяченої пам'яті професора О. О. Зелінського. 2021 Кві 16-17; Одеса. Вісник морської медицини. 2021;2(91):133–4. DOI: 10.5281/zenodo.5097443.
3. Федосюк КВ. Аналіз причин аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання; 2021 Жов 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 11–2.
4. Федосюк КВ. Поширення залізодефіцитної анемії у жінок з аномальними матковими кровотечами на фоні хронічного стресу. In: Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference. Modern problems in science; 2022 Mar 15-18; Vancouver, Canada. 2022. p. 160–2. Доступно на: <https://isg-konf.com/modern-problems-in-science/>. DOI: 10.46299/ISG.2022.I.X.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ – ПРОБЛЕМА СУЧАСНИХ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.....	27
1.1. Актуальність та стандартизація поглядів на виникнення аномальних маткових кровотеч в сучасних умовах	27
1.2. Значення методів діагностики причин аномальних маткових кровотеч в тактиці ведення пацієнток	32
1.3. Труднощі у вирішенні питання аномальних маткових кровотеч як соціальної проблеми на сучасному етапі	37
1.4. Сучасні підходи до ведення пацієнток з аномальними матковими кровотечами в репродуктивному віці	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. Дизайн дослідження, групи жінок та лікувальні заходи ...	49
2.2. Методи дослідження: оцінка психологічного стану, імуноферментний аналіз та дослідження показників залізодефіцитних станів, мікроскопічне, бактеріологічне та патогістологічне дослідження, статистичні методи.....	57
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ ЖІНОК З АНОМАЛЬНОЮ МАТКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ.....	63
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА	

ХРОНІЧНИМ ПСИХОЕМОЦІЙНИМ СТРЕСОМ.....	78
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ПСИХОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА ХРОНІЧНИМ ПСИХОЕМОЦІЙНИМ СТРЕСОМ	99
5.1. Психофункціональна характеристика хворих з аномальними матковими кровотечами залежно від наявності хронічного психоемоційного стресу	99
5.2. Результати лабораторних методів дослідження у жінок з аномальними матковими кровотечами в стані хронічного психоемоційного стресу: гормональний гомеостаз, оцінка вітаміну D у обстежених жінок, показники залізодефіцитних станів, стан мікробіоценозу піхви, особливості якості життя хворих	104
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ОПТИМІЗОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ.....	121
6.1. Оцінка клінічних параметрів менструального циклу	121
6.2. Особливості психоемоційного стану.....	124
6.3. Аналіз змін гормонального гомеостазу, концентрації вітаміну D, залізодефіцитних станів, мікробіоцинозу піхви, параметрів якості життя.....	131
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІЖЕНЬ.....	145
ВИСНОВКИ	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	170
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	172

ДОДАТКИ	200
Додаток А	200
Додаток Б	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АМК	–	аномальна маткова кровотеча
ВШ	–	відношення шансів
ГП	-	група порівняння
ДІ	–	довірчий інтервал
ЗДА	–	залізодефіцитна анемія
ІМТ	–	індекс маси тіла
КГ	-	контрольна група
КОК	–	комбінований оральний контрацептив
КУО	–	колоніє утворююча одиниця
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛНГ-ВМС	–	внутрішньоматкова система з левоноргестрелом
МЦ	–	менструальний цикл
ОГ	-	основна група
ПМС	–	передменструальний синдром
САН	–	самопочуття, активність, настрої
ТМК	–	тяжка маткова кровотеча
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
FIGO	–	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, Міжнародна федерація гінекологів та акушерів
РВАС	–	Pictorial Blood Loss Assessment Chart, піктограма самооцінки обсягу крововтрати
PSS	–	Perceived Stress Scale, шкала оцінки сприйманого стресу

ВСТУП

Актуальність теми. В останні роки репродуктивне здоров'я жінки набуло особливого значення. Це обґрунтовано багатьма чинниками. Відбулись зміни у структурі захворюваності жіночих статевих органів, покращилась діагностика патологічних станів, з'явилися нові хвороби, нові методики діагностики та лікування. Сьогодні набуто достатньо глибокі знання про механізми, які пов'язані як з менструацією, так із розладами менструального циклу [98], серед яких аномальні маткові кровотечі (АМК) є одними з найпоширеніших і зустрічаються у 30 % жінок репродуктивного віку [134,161].

Вирішення проблеми АМК є досить успішним, про що свідчить впровадження нових діагностично-лікувальних підходів, які були запропоновані в 2011 році Міжнародною федерацією акушерів і гінекологів і доповнені в 2018 році [159]. Поділ АМК за фактором виникнення дозволяє краще зрозуміти походження патології в кожному конкретному випадку, а сучасні діагностично-лікувальні методики, серед яких провідне місце посідає гістероскопія, є достатньо ефективними у лікуванні вказаної патології [35].

Проте, соціальні фактори набувають важливого значення та впливу на стан здоров'я жінки. Серед таких чинників особливу увагу слід надати стресу, механізми якого значно позначаються на процесах менструальної функції і призводять до її розладів [22, 28, 48, 49].

Сьогодні існує значна кількість наукових публікацій та розроблені клінічні протоколи для діагностики та лікування АМК [35, 114, 134, 159, 160]. Проте, тільки поодинокі літературні повідомлення присвячені вивченню стресового фактора у генезі патології [18]. Крім того, недостатньо висвітлені механізми соціального впливу, гормонального гомеостазу,

мікробіоценозу піхви, вітаміну D, залізодефіцитних станів у жінок з АМК саме в умовах хронічного психоемоційного стресу. Разом з тим, в сучасних умовах, незважаючи на проблеми зі здоров'ям, жінки все частіше надають перевагу підтримці достатнього рівня якості життя, що теж вимагає корекції.

Таким чином, існує необхідність у доповненні знань щодо розуміння глибоких патогенетичних механізмів АМК у жінок репродуктивного віку в умовах хронічного психоемоційного стресу, що дозволить запровадити індивідуальний підхід.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного медичного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика та є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт.

Мета дослідження. Підвищення якості життя жінок з АМК в стані хронічного психоемоційного стресу, на підставі вивчення: клінічних параметрів менструального циклу, стресових факторів, психоемоційного стану, особливостей гормонального гомеостазу, рівня вітаміну D, залізодивіцитних станів, мікробіоценозу піхви, параметрів якості життя шляхом розробки і впровадження оптимізованого комплексу діагностично-лікувально-профілактичних заходів і доведення його ефективності.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання**:

1. Провести ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами та встановити основні етіологічні фактори виникнення аномальних маткових кровотеч.

2. Вивчити особливості перебігу, провідні соціальні, гінекологічні та етіологічні фактори аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку залежно від стресового навантаження.
3. Дослідити особливості психофункціонального стану жінок з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом.
4. Вивчити стан гормонального гомеостазу, мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу.
5. Встановити значення рівня вітаміну D та заліза крові в перебігу аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку в умовах хронічного стресу.
6. Визначити особливості якості життя жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом.
7. Удосконалити та впровадити комплекс діагностичних та лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу.

Об'єкт дослідження: аномальні маткові кровотечі у жінок в стані хронічного психоемоційного стресу.

Предмет дослідження: перебіг аномальних маткових кровотеч у жінок із хронічним психоемоційним стресом, клінічні параметри менструального циклу, психофункціональний стан, гормональний фон, мікробіоценоз піхви, вітамін D, залізодефіцитні стани, якість життя.

Методи дослідження: загально-клінічні, психофункціональні, інструментальні, імуноферментні – гормональний та біохімічний, бактеріоскопічний та бактеріологічний, анкетування, статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження проаналізовано і доповнено структуру етіологічних факторів

виникнення АМК залежно від віку жінки. При стресі у жінок до 25 років переважають функціональні причини – провідною є овуляторна дисфункція.

Вперше проведено оцінку психоемоційного стану у жінок з АМК в стані хронічного психоемоційного стресу.

Розширено дослідження гормонального гомеостазу у жінок з АМК, в процесі якого виявлено більш глибокі зміни концентрації гормонів в сироватці крові на фоні стресового навантаження: в I та II фазі МЦ.

Доповнено знання про роль вітаміну D у жінок репродуктивного віку з АМК та хронічним психоемоційним стресом. Виявлено значне зниження його концентрації у пацієток з АМК, яке особливо виражене на фоні стресового навантаження.

Уточнено дані про фактор заліза крові в перебігу АМК, дефіцит якого був більш поширений серед жінок із хронічним стресом.

Розширено вивчення станів, пов'язаних із патологічними вагінальними виділеннями, у пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом.

Поглиблено знання стосовно якості життя пацієток з АМК. Встановлено, що погіршення фізичного, а особливо психологічного, компонентів здоров'я, є більш вираженим у хворих із хронічним психоемоційним стресом.

На основі науково обґрунтованих результатів дослідження удосконалено та впроваджено оптимізований комплекс лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з АМК в умовах хронічного психоемоційного стресу з врахуванням індивідуального підходу та з метою покращення якості життя пацієток.

Практичне значення отриманих результатів. Проведено дослідження анамнестичних та клінічних особливостей та наведені порівняльні аспекти перебігу АМК залежно від наявності хронічного психоемоційного стресу. Обґрунтовано необхідність застосування додаткових методів дослідження, зокрема, визначення рівня стресового

навантаження, вітаміну D, феритину крові, вивчення якості життя у пацієнток.

Застосування оптимізованого підходу ведення жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом із врахуванням патогенетичних змін дозволили впровадити індивідуальний підхід та покращити якість життя пацієнток.

Результати дослідження впроваджені в практику комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» Міністерства охорони здоров'я України.

Матеріали роботи використовуються в освітньому процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Автором сумісно з науковим керівником сформульовано напрямок дослідження, мету, завдання, визначено методи дослідження та означено дизайн та основні етапи дисертаційної роботи. Здобувачем самостійно виконано пошук наукових джерел та проведено аналіз літератури, здійснено ретроспективну обробку, архівного матеріалу, проведено підбір хворих за темою наукової роботи, їх клінічне обстеження та анкетування. Автором самостійно виконано всі ультразвукові дослідження, забір матеріалу для лабораторних досліджень (імуноферментного, бактеріоскопічного, бактеріологічного, патогістологічного). Дисертантом виконані лікувальні заходи у всіх хворих (проведення лікувально-діагностичної гістероскопії та взяття пайпель-біопсії, призначення лікування). Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації та виконано статистичний аналіз результатів дослідження. Разом із психотерапевтом встановлено наявність психоемоційного хронічного стресу у тематичних хворих. Спільно з науковим керівником сформульовано

висновки та практичні рекомендації. Автором особисто підготовлено до публікацій наукові статті та тези за матеріалами дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені на Міжнародній науково-практичній конференції “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” (Люблін, Польща, 26-27 лютого 2021), XV з’їзді акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 21-22 жовтня 2021), Ювілейній конференції «Сучасні напрями перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики», присвяченій пам’яті професора О. О. Зелінського (Одеса, 16-17 квітня 2021), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль 8-9 квітня, 2021), регіональній науково-практичній конференції «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії. Зимова школа живої хірургії» (Яремче, 26 листопада 2021), X Міжнародній науково-практичній конференції “Modern problems in science” (Ванкувер, Канада, 15-18 березня 2022).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 204 сторінках, з них 157 сторінок становить основний текст. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень, розділу огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 32 таблиці та 33 рисунки. Список використаних джерел нараховує 209 публікацій, з них 64 – кирилицею та 145 – латиною.

РОЗДІЛ 1

АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ – ПРОБЛЕМА СУЧАСНИХ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1. Актуальність та стандартизація поглядів на виникнення аномальних маткових кровотеч в сучасних умовах

Про менструальне здоров'я жінки свідчить її менструальна функція [97]. Менструації проходять під час більшого періоду активного періоду життя жінки. Аномальні маткові кровотечі зустрічаються у третини жінок репродуктивного віку [134, 161]. АМК – це будь-яке відхилення МЦ від норми, що включає зміну регулярності та частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості втраченої крові [35]. Ця патологія може значно впливати на стан організму жінок і приводити до незворотних наслідків. Так, за результатами дослідження N. Sawke et al. частка жінок з АМК, яким виконано гістеректомію, віком 41-50 років становила 41 %, 31-40 років – 30 %, 51-60 років – 15 % та 21-30 років – 14 % [180].

В 2011 році Міжнародна федерація гінекологів та акушерів (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)) розробила класифікацію причин АМК, яку за етіологічним фактором поділяють на дві групи – PALM та COEIN [159]. Із незначними змінами, які були внесені в 2018 році, структурні причини виникнення АМК за першими латинськими літерами відносяться до категорії PALM (P – поліпи, A – аденоміоз, L – лейоміома, M – малігнізація, гіперплазія), неструктурні або функціональні – COEIN (C – коагулопатія, O – овуляторна дисфункція, E – зміни ендометрію, I – ятрогенні впливи, N – некласифіковані інакше) [160]. Класифікація враховує результати гістологічного дослідження та отримала схвалення національних

та міжнародних професійних товариств акушерів і гінекологів [148, 159]. Крім того, на основі великомасштабних епідеміологічних досліджень визначено критерії нормальної та аномальної кровотечі [148, 159].

Поширеність розладів МЦ є достатньо значною. Результати систематичного огляду та мета аналізу, які охоплюють 35 досліджень, вказують, що у 73,27 % жінок виявлено первинну дисменорею, 13,11 % – олігоменорею, 9,94 % – поліменорею, 12,94 % – гіперменорею, 5,25 % – гіпоменорею, 6,04 % – метроррагію, 19,24 % – меноррагію [165]. Тим не менш, переважна кількість науковців надають перевагу теперішній класифікації PALM-COEIN, тому що класична термінологія не надає достатнього розуміння причин виникнення АМК [195], а запропонована класифікація враховує етіологічний фактор розвитку патології [77, 90, 102, 143, 157, 160, 185].

На користь доцільності впровадження нової системи причини АМК вказує дослідження, яке охоплює 515 жінок з АМК репродуктивного віку, у яких за класичною термінологією встановлено, що гіперменорею діагностовано у 137 (26,6 %) хворих, меноррагію – 74 (14,4 %), метроррагію – 57 (11,1 %), менометроррагію – 246 (47,8 %). Згідно класифікації PALM-COEIN у 84 (16,3 %) жінок виявлено поліпи, 228 – аденоміоз (дифузний – 196 (38,1 %), локальний – 32 (6,2 %)), 386 – лейоміому (субмукозна – 161 (31,1 %) випадок, інші види лейоміоми – 225 (43,9 %)), 47 (9,1 %) – злоякісні захворювання та гіперплазію [121].

Інше дослідження, в якому наведені результати порівняння факторів виникнення АМК за класифікацією PALM-COEIN, які встановлені до операції з даними гістологічного дослідження матки після операції, демонструє подібні дані. З 200 жінок з АМК у 174 виконана гістеректомія. Правильність оцінки АМК за системою PALM-COEIN була відмічена в 130 хворих (65,0 %). Тим не менш, аденоміоз, який діагностовано за даними ультразвукового вагінального дослідження, та гіперплазія ендометрію

(діагностовано на основі результатів матеріалу з матки, добутого при кюретажі) виявлені не у всіх випадках [184].

Дослідження, в якому проведено оцінку клініко-гістологічної відповідності класифікації PALM-COEIN стосовно АМК у жінок після 40 років та протягом одного року періоду менопаузи, яким виконано біопсію ендометрію та гістеректомію, встановило практично однакову вагомість вказаної класифікації в етіології розладу МЦ. Однак, результати гістологічного аналізу виявили значно більшу частоту структурних етіологічних факторів, які діагностовано клінічно тільки в 50,23 % випадків проти 63,98 % ($p \leq 0,05$) після гістологічного дослідження. Така різниця виникла переважно за рахунок виявлення компонента «М» – злоякісні захворювання та гіперплазія ($p \leq 0,01$) та випадків супутнього аденоміозу [157]. В науковій публікації K. Singh et al. зазначено достатньо високу відповідність клінічного діагнозу за класифікацією PALM-COEIN із даними гістологічного дослідження, проведеного після гістеректомії, з коефіцієнтом конкордантності на рівні 85,03 %. При цьому, в 48,2 % випадків випадково додатково був діагностований аденоміоз [185]. Слід відмітити, що для аденоміозу характерним є складний патогенетичний механізм розвитку патології і прояви даного захворювання є різноманітними, що робить його одним із найскладніших компонентів для діагностики та лікування АМК [65].

Вивчення основних причин АМК за системою PALM-COEIN у більшості досліджень вказує на перевагу структурних чинників над функціональними. За даними G. S. Mutakha et al. частка структурних причин АМК у жінок віком 18-45 років становила 60 %, неструктурних – 40 %. При цьому, найбільш поширеним фактором була лейоміома матки (44,5 %) [161].

Результати дослідження 238 пацієток репродуктивного віку за класифікацією PALM-COEIN демонструють, що поліп виявлено у 10 (6,7 %) жінок, аденоміоз – 35 (23,5 %), лейоміому – 80 (53,7 %), злоякісну патологію – 24 (16,1 %). Серед неструктурних причин АМК у 5 (5,6 %) осіб мала місце

коагулопатія, 56 (37,6 %) – овуляторна дисфункція, 3 (3,4 %) – зміни ендометрію, 14 (15,7 %) – ятрогенний фактор, 11 (12,4 %) – некласифіковані інакше [73]. За даними дослідження K. Singh et al. найбільш частою причиною АМК є лейоміома (30 %), яка поєднується з аденоміозом (29,66 %) [185]. Поширення лейоміоми на рівні 41,1 % виявлено основним фактором виникнення АМК і в дослідженні D.Mishra та S. Sultan [157].

АМК, які пов'язані із поліпом ендометрію, лейоміомою та аденоміозом достатньо добре діагностуються за даними інструментальних методів дослідження і їх виникнення розглядають як патогенез цих патологій [143, 159]. Поліпи ендометрію – це епітеліальні розростання із строми або залоз ендометрію, часто мають безсимптомний перебіг, специфічні біомаркери їх діагностики відсутні [90].

Найбільш вірогідним варіантом лейоміоми матки, який приводить до АМК, є субмукозний тип. Лейоміома – це гормонально-залежна доброякісна пухлина, в розвитку якої має значення хромосомні аномалії в гені HMG2A, мутації в медіаторному комплексі 12, вплив хімічних речовин, які порушують діяльність ендокринної системи, посилення синтезу трансформуючого фактору росту β , канонічний сигнальний шлях Wnt/ β -катенін, зміни інтерлейкінів 10, 13, 17 та ін. [90].

Аденоміоз – це наявність ектопічних ендометріальних залоз та строми в біометрії. До чинників ризику їх виникнення відносять переривання вагітності, збільшення паритету, вишкрібання порожнини матки, кесарів розтин. В патогенезі аденоміозу мають значення: посилена експресія матричних металопротеїназ, епітеліально-мезенхімальний перехід, збільшена проліферація Ki-67, зниження апоптозу в еутопічному ендометрії, зростання локального вироблення естрогенів (збільшена активність ароматази та естронсульфатази), збільшена місцева резистентність до прогестерону, яка опосередкована ізоформою рецептора прогестерону В, повторне пошкодження та відновлення тканин, білки кавеоліну із зниженою

експресією, посилена експресія мезину, аннексину 2, рецепторів тирозин кінази, сигнального комплексу SLIT/ROBO, активація ядерного фактору каппа-легкого ланцюга-енхансера активованих В-клітин [90].

Пацієток з АМК, які виникають на фоні злоякісних або передракових станів матки (карцинома ендометрію, лейоміосаркома, атипова гіперплазія ендометрію) ведуть до відповідного протоколу [159].

До категорії АМК, які пов'язані з коагулопатіями, відносять випадки розладу, який виникає на фоні патології згортальної системи крові та гемостазу [159].

Маткові кровотечі, які пов'язані з овуляторною дисфункцією, є ановуляторними. Відомо, що при ановуляторних циклах підвищений вміст естрогенів впливає на посилення проліферації та потовщення ендометрію, що проявляється тяжкою менструальною кровотечею (ТМК) та змінами частоти менструацій [204]. Такий стан може виникати в будь-який період репродуктивного віку та також розвиватись на фоні розладів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі, до яких можуть приводити синдром полікістозних яєчників, гіперпролактинемія, гіпотиреоз, ожиріння, розумовий стрес, екстремальне фізичне навантаження, анорексія та ін. [143, 204].

При нормальній структурі матки існують зміни ендометрію, які приводять до АМК. У відшаруванні ендометрію приймає участь багато факторів – гіпоксія, запалення, гемостаз, ангиогенез. Діагностувати дану причину можна за допомогою анамнезу та виключення інших категорій [42, 159, 204].

До ятрогенних факторів виникнення АМК відносять такі, які мають зв'язок із прийомом препаратів для зменшення згортання крові та засобів, які впливають на овуляцію [42, 143, 159, 204].

До категорії причин «інакше класифіковані» входять патології, які важко діагностувати, рідко зустрічаються та не підходять до інших категорій.

Наприклад, артеріовенозна мальформація, ніша в матці після операції кесаревого розтину в нижньому сегменті [42, 159].

Таким чином, сьогодні чітко визначені нові підходи до діагностики аномальних маткових кровотеч, які охоплюють клінічні та гістологічні (морфологічні) критерії.

1.2. Значення методів діагностики причин аномальних маткових кровотеч в тактиці ведення пацієток

Одним із першочергових методів визначення АМК є оцінка виділень крові. Сьогодні відсутній єдиний стандарт визначення об'єму крововтрати жінкою. Пацієнти не завжди можуть адекватно оцінити обсяг крововтрати. Це відбувається внаслідок багатьох факторів, одним з яких є недостатня обізнаність та інформативність жіночого населення стосовно фізіології МЦ [144, 145, 190].

Одним із доступних та простих методів визначення об'єму крововтрати є її самооцінка за допомогою візуально-аналогового методу піктограми [130, 144, 145]. Найбільш достовірною та популярною є піктограма самооцінки обсягу крововтрати (Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC)), розроблена J. M. Higham, яка демонструє підрахунок об'єму крові за обсягом промокання гігієнічних прокладок, тампонів, наявності згустків крові та ін. [35, 117, 190]. Так, при проведенні опитування 1152 пацієток встановлено, що 77,4 % респоденток вважали, що мають нормальний об'єм втрати крові під час менструацій, 15,6 % – ТМК. Тоді як вже при оцінці об'єму менструальної крововтрати за допомогою піктограми встановлено, що ТМК спостерігається у 58,0 % жінок (PBAC \geq 100). Тоді як серед пацієток із рясними менструаціями і оцінкою піктограми \geq 100 тільки 26,8 % вказали на наявність ТМК [190].

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу є одним з основних методів діагностики, які виконують у хворих з АМК [59]. Цей метод є надзвичайно важливим в плані подальшої тактики ведення пацієнтів. Він визначає разом з іншими критеріями (даними анамнезу, клінічною картиною, віком жінки та ін.) напрямок яке саме подальше інвазивне втручання необхідне пацієнтові та запроваджує індивідуальний пацієнтоорієнтований підхід [148]. Дво- та трьохвимірне УЗД використовується для виявлення структурних причин розладів МЦ, таких як поліп, аденоміоз, лейоміома, гіперплазія та ін. [203].

При порівнянні даних УЗД із гістологічними результатами ендометрію у 531 жінки з АМК, як до, так і після менопаузи, виявлено, що середня товщина ендометрію є більшою у пацієток з його патологічним станом, ніж із нормальною структурою, незалежно від віку хворих, що дозволяє вважати вимірювання товщини ендометрію за допомогою УЗД первинним діагностичним методом змін ендометрію до та після менопаузи [188].

Доплерометрія в поєднанні з вагінальним ультразвуковим обстеженням може бути використана для скринінгу осіб з АМК, яким не потрібно виконувати біопсію ендометрію, що дозволить уникнути непотрібного виконання гістероскопії у випадках доброякісної патології та більш уважного проведення гістероскопії при підозрі на передракові та злоякісні стани. Неправильне розгалуження судин та певне посилене забарвлення є одним з найкращих критерієм діагностики раку ендометрію [80].

Гістероскопія та соногістерографія з сольовим розчином є більш чутливими методами для діагностики патології ендометрію у жінок з АМК [45, 137]. Дані дослідження S. Negriz et al. вказують, що рідинна (інфузійна) ультразвукова гістерографія є найбільш точною серед ультразвукових методик для виявлення змін порожнини матки у жінок в постменопаузі, її чутливість та специфічність становить 88,8 % та 60,7 % , відповідно, тоді як трансвагінальної ультрасонографії – 44,4 % та 25 % [164]. Аналіз 25

досліджень в системах MEDLINE, EMBASE, CENTRAL та ClinicalTrials.gov свідчить, що трансвагінальна ультрасонографія є недостатньо чутливою при окремому застосуванні для діагностики поліпів ендометрію та лейоміоми у жінок з АМК, та, незважаючи на те, що соногістерографія з інфузією фізіологічного розчину є менш специфічною порівняно з гістероскопією, частота виявлення патології матки у них є аналогічна [146].

Хоча соногістерографія є безпечним та недороговартісним методом і може використовуватись для виявлення поліпів ендометрію, гістероскопія в поєднанні з біопсією є золотим стандартом виключення злоякісних процесів в поліпах [58, 128].

Біопсія ендометрію та патогістологічне дослідження отриманого матеріалу є обов'язковою процедурою для всіх жінок з АМК. Її чутливість стосовно раку ендометрію становить 90 %, атипової гіперплазії ендометрію – 82 %, специфічність – 100 % для жінок в пре- та постменопаузі [140].

Діагностичним методом першої лінії для виявлення поліпів ендометрію та субмукозної лейоміоми у жінок репродуктивного віку з АМК матки є гістероскопія [83, 175].

Чутливість та специфічність амбулаторної гістероскопії у жінок в постменопаузі при діагностиці причин АМК є 100,0 % та 77,7 % [164]. Офісна гістероскопія є надійним методом виявлення патології ендометрію порівняно з трансвагінальним УЗД незалежно від клінічної симптоматики та репродуктивного статусу пацієнтки з АМК [110, 187, 196]. Поліпи матки є однією з причин, які викликають АМК. Сучасні технологічні досягнення дозволяють виконувати поліпектомію амбулаторно. Дуже часто ефективність даної методики викликає сумніви порівняно з її виконанням в стаціонарних умовах. Однак, дослідження, проведене Т. J. Clark et al., яке охоплювало 507 жінок з АМК, яка виникнула на фоні поліпів порожнини матки, показало, що амбулаторна поліпектомія не поступалась стаціонарній в ефективності через 6 та 12 місяців спостереження. Крім того, амбулаторна поліпектомія є більш

рентабельною порівняно з стаціонарною [92]. Для видалення поліпу порожнини матки 324 (81 %) з 399 жінок надали перевагу офісній гістероскопії порівняно зі стаціонарною. При цьому не встановлено перевагу будь-якої однієї методики щодо ефективності лікування АМК, які спричинені поліпами. Проте, больові відчуття були більш виражені при офісній гістероскопії [95]. Пацієнтів слід повідомляти, що при виконанні амбулаторної поліпектомії існує більша ймовірність не видалити поліп, а також, що ця методика є більш некомфортною для жінок [92, 94].

Пайпель біопсія є високоінформативним методом діагностики стану ендометрію у жінок з АМК. При порівнянні достовірності гістологічного висновку ендометрію у 130 жінок з АМК віком 35 років та старше встановлено, що точність діагностики пайпель біопсії порівняно з кюретажем перевищує 97 %. Чутливість пайпель біопсії для виявлення проліферативного ендометрію, секреторного ендометрію, простої гіперплазії без атипії становить 90 %, специфічність – 100 %, для рака ендометрію – 100 %. Однак, у випадках атрофічного ендометрію чутливість даної методики лише 50 %. Тому, пайпель біопсію можна використовувати в якості альтернативи кюретажу порожнини матки за винятком випадків атрофії ендометрію [179].

В. F. Narice et al. вважають, що використання пайпель біопсії у жінок з АМК для взяття зразків ендометрію може бути не виконано при стенозі шийки матки, атрофії ендометрію, генітальному пролапсі. Крім того, дана методика впливає на зміну ультразвукової картини ендометрію. Однак, застосування пайпель біопсії є достатньо результативним у жінок з АМК та низьким ризиком в поєднанні з клінічною оцінкою та ультразвуковою картиною для надання первинної допомоги в амбулаторних умовах [163]. При цьому виникає менше затрат на виконання пайпель біопсії порівняно з кюретажем, для якого потрібна госпіталізація пацієнта та проведення загальної анестезії [162, 179, 186].

Встановлено, що пайпель біопсія є достатньо надійним методом виявлення гіперплазії та раку ендометрію, проте, менш ефективним для діагностики поліпів ендометрію. Таким чином, пайпель біопсія не підходить як метод діагностики для всіх пацієток з АМК, тому, слід дотримуватись персоналізованого підходу [193].

Існують різні модифікації інструментів для взяття пайпель біопсії. У жінок з АМК порівнювали результати гістологічного дослідження зразків ендометрію, які взяті за допомогою канюлі Кагман із методикою дилатації та кюретажу порожнини матки. Встановлено, що 95 % зразків тканини були адекватними для проведення гістології, чутливість та точність методики була достатньо високою на рівні 94,96 % та 96 %, відповідно [162].

Останніми роками досліджується ефективність цитологічного дослідження аспірата з порожнини матки для вивчення морфологічної структури тканини ендометрію у жінок з АМК. При порівнянні результатів структурних та цитоморфологічних змін ендометрію у 100 жінок з АМК, отриманих за допомогою вказаної методики, з гістологічним дослідженням тканини ендометрію у тих самих жінок, яким зразу згодом виконано дилатацію та кюретаж порожнини матки, встановлено, що адекватність зразків при цитологічному дослідженні аспірата з порожнини матки становила 89 %, при гістологічному дослідженні – 90 %. Чутливість методики становила 87,5 % при доброякісних станах та 100 % – при злякисних. Відповідність цитологічного та гістологічного діагнозів була досить високою на рівні $\kappa=0,585$ [113].

Інше дослідження підтверджує високу точність діагностики стану ендометрію за допомогою цитологічного дослідження аспірата з порожнини матки у жінок з АМК віком 19-70 років. Дані цитоморфологічного дослідження порівнювали з гістологічним результатом. Точність аспіраційної цитології для виявлення доброякісних станів ендометрію становила 93,88 %, гіперплазії ендометрію – 96,94 %, злякисних захворювань – 96,85 % [127].

Отже, діагностика аномальних маткових кровотеч базується на застосуванні різних методів, як клінічних, так і інструментальних, та повинна ґрунтуватись на визначенні етіологічного фактора патології, обов'язковим гістологічним дослідженням матеріалу із забезпеченням індивідуального підходу.

1.3. Труднощі у вирішенні питання аномальних маткових кровотеч як соціальної проблеми на сучасному етапі

Оцінка менструального здоров'я є важливим навиком для жінки. Це покращує раннє виявлення розладів МЦ. Біль під час менструації, регулярність менструацій, зміни об'єму крововтрати, настрою, розуміння жінкою які симптоми є нормальними, а які патологічними, надасть змогу якомога раніше звернутись за медичною допомогою [150].

Загалом, менструація асоціюється у жінок із негативним сприйняттям, обмеженням соціальної та професійної активності [126]. Незважаючи на розвиток та доступність медичних послуг у більшості країн світу, достатньо часто жінки з АМК не можуть обговорити дану проблему. Значна кількість жінок не звертаються за допомогою з приводу АМК навіть після декількох років захворювання. Часто на етапі первинного медичного обслуговування у лікаря терапевта вони отримали недостатню допомогу з приводу даної патології. Крім того, хворі не наважуються обговорювати цю проблему зі своїм лікарем, сім'єю, що викликає певні труднощі стосовно різних аспектів їх життя [116, 151].

Проведений аналіз в системах CINAHL, SCOPUS, ProQuest, OVID та Pubmed встановив основні групи факторів, які впливають на причини незвернень жінок за медичною допомогою. Перша група – це недостатня грамотність жінок щодо параметрів нормального МЦ та відсутність доступу до відповідної інформації, друга – табу та страх щодо обговорення цієї

проблеми, третя – недостатня довіра та впевненість у лікарях загальної практики та негативний досвід звернень до них [115]. Відомо, що перший візит до лікаря може проходити на фоні реалізації захисних механізмів психіки, що може приводити до посилення зусиль лікаря встановити контакт із хворим з метою правильної діагностики та призначення лікування [40]. Дослідження А. Kiran et al. свідчить, що 74 % жінок з АМК повідомили про наявність патології тільки більше, ніж через рік, від її початку [129].

Результати дослідження вказують на поширеність ТМК серед 431 жінок віком $27,72 \pm 7,75$ років на рівні 65,2 %. З них тільки 35,6 % осіб знали про ТМК, 64,4 % – не знали про ТМК або не були впевнені в цьому діагнозі. При чому, тільки 32 % пацієток, які знали про ТМК, звернулись за медичною допомогою (46,6 % з них не були задоволені результатами призначеного лікування). 28 % хворих, які знали про ТМК, та 3,9 % жінок, які не знали про ТМК, потребували додаткового призначення препаратів заліза та переливання крові [72]. Отже, жінками не завжди правильно інтерпретується оцінка нормальних клінічних параметрів МЦ (частота кровотеч, їх тривалість, регулярність) [88, 97, 116].

При опитуванні лікарів членів Американського коледжу акушерів та гінекологів встановлено, що тільки 18 % лікарів вважали, що питання про якість життя є одним із найбільш важливих при оцінці АМК [135]. 99 % акушерів-гінекологів завжди ставили питання про тяжкість АМК, 87,2 % – завжди опитували пацієток з приводу якості життя, 17,5 % – про зміни настрою, 78 % лікарів питали про промокання одягу, 55 % – про зміни соціальних планів через АМК [135].

Таким чином, існує необхідність в реалізації шляхів щодо підвищення грамотності жіночого населення в питаннях менструального здоров'я [69]. Велике значення має навчання жіночого населення розуміння що таке нормальна менструація [98].

Зазвичай, найбільш виражена крововтрата відмічається на 2-3 дні МЦ. Чим більший є об'єм крові, що втрачається, тим сильнішою є асоціація з обмеженням щодо фізичної активності, соціальної діяльності та виду відпочинку. Чим менше є об'єм крові, тим краще є якість життя [142]. Встановлено, що вираженість менструальної кровотечі впливає на якість роботи жінки, що, за підрахунками I. Côté et al., приводить до зниження продуктивності праці та економічних втрат до 1692 долари в рік на жінку [96]. Жінки з більшою крововтратою під час менструації частіше в 1,45 рази ($p \leq 0,05$) звертаються за медичною допомогою, ніж пацієнтки з нормальною менструальною кровотечею [97]. Жінки з ТМК часто відмічають зниження якості життя [129].

На характер МЦ впливають не тільки захворювання різних органів та систем, але і етнічна приналежність, індекс маси тіла (ІМТ), стресові фактори, спосіб життя [87]. Доведено вплив харчування та антропометричних показників на характеристику МЦ. Так, нерегулярні менструації, біль під час менструації та передменструальний синдром (ПМС) пов'язані зі значним вживанням калорій, білків, вуглеводів, жирів. Крім того, ожиріння часто приводить до проблем із менструальним циклом [192], як і вживання алкоголю [189]. А жінки, які проживають в менш економічно та соціально сприятливих умовах, мають більш виражені прояви ТМК [129].

Серед причин, які впливають на розлад МЦ, зокрема, сприяють виникненню АМК, є захворювання ендокринної системи [178]. Серед них найбільш часто відмічають патологію щитовидної залози. При цьому в 84,4 % випадків жінки з АМК мали еутиреоїдний статус, 13,9 % – гіпотиреоз, 1,2 % – гіпертироїдизм. У таких пацієнток із захворюваннями щитовидної залози найбільш часто зустрічались такі види АМК як меноррагія (43 %), поліменоррея – 29 %, олігоменоррея – 16,5 %, менометроррагія – 7,6 %, метроррагія – 2,5 % та гіпоменоррея – 1,3 % [194].

Серед стресових факторів проводиться вивчення ролі і соціальних чинників (життєві події, напруження на роботі, економічний стан, соціальне становище та ін.) [27]. Стрес поділяють за тривалістю на гострий та хронічний, а за об'єктом впливу він є фізіологічний та психологічний (емоційний). Вважають, що психологічний стрес виникає в результаті розладів психологічної стійкості особистості внаслідок різних чинників та може бути результатом психологічного перенавантаження (значний обсяг роботи, підвищена відповідальність, тривала робота) [2]. Виділяють поняття професійного стресу, який відображає емоційний стан людини в умовах напруженої ситуації на роботі, конфліктів, розумового перенавантаження та може привести до синдрому емоційного вигорання [2]. Доведено роль стресу в генезі різних соматичних патологій [19].

В гінекологічній практиці важливу роль відводиться вивченню стрес-індукованих розладів МЦ [8, 28]. Одним із перших статевих гормонів, який реагує на стресовий чинник, є пролактин. Гіперпролактинемія може зумовлювати безпліддя [22, 48, 154]. Відмічено більш низькі концентрації ФСГ, ЛГ та прогестерона при підвищеному рівні кортизолу у жінок з стрес-індукованою недостатністю лютеїнової фази [49].

При вивченні впливу психічного здоров'я на МЦ у 11648 жінок віком 18-55 років встановлено, що 19 % жінок мали проблеми, пов'язані з МЦ. Саме ці жінки частіше, ніж особи з нормальною менструальною функцією, повідомляли про часті відчуття тривоги, депресії, безсоння та інші симптоми протягом останніх 12 місяців. Такі хворі останні 30 днів частіше відмічали нервовість, підвищене занепокоєння, відчуття суму [189].

Зростання кількості жінок із розладами МЦ можна пояснити і збільшенням міського населення. В умовах проживання у великому місті на жінку впливають постійні стресові фактори на роботі, хронічне недосипання, порушення харчової поведінки, робота в офісі [1]. Хронічний стрес має місце у 29 % жінок, які проживають в мегаполісі [1].

При дослідженні впливу стресу на менструальну функцію у 221 студенток було виявлено, частка ПМС становила 79 %, дисменореї – 79 %, розладів МЦ – 63 %. У жінок, які мали вказані симптоми рівень психологічного стресу був значно більшим [207].

Інше дослідження підтверджує роль стресу у порушеннях менструальної функції жінок. Так, при оцінці психологічного стресу за «Шкалою оцінки сприйманого стресу-10» (Perceived Stress Scale (PSS)) у 164 студенток-медиків встановлено, що у осіб, які мали ПМС, нерегулярні менструації та дисменорею, відмічено більш високі бали ($p=0,000$, $0,025$, $0,035$, відповідно), порівняно з студентками без стресу [133]. Високий рівень сприйняття стресу виявлено у 39 % студенток. При цьому виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сприйняття стресу та розладами МЦ [172].

Відомо, що при значних фізичних навантаженнях, які, наприклад, отримують професійні спортсменки, часто виникають розлади менструальної функції. Переважно, такі розлади проявляються у вигляді аменореї [82]. Однак, за результатами дослідження G. Bruinvels et al. при опитуванні 1856 спортсменок виявлено, що 37 % з них мали ТМК, 32 % – анемію в анамнезі, а 50 % жінок приймали препарати заліза, тільки 22 % осіб звертались із цього приводу за медичною допомогою [85].

При вивченні умов праці на менструальну функцію у медсестер, які працюють в нічні зміни, встановлено, що 30 % з них мають нерегулярний МЦ [152, 199].

АМК негативно впливають на якість життя жінок, особливо при наявності ТМК [61, 114]. Вважають, не тільки стан анемії, який виникає при АМК, але і посилення утворення прозапальних речовин в ендо- та міометрії, може викликати зміни настрою, поведінки, зниження концентрації, соціальну ізоляцію, посилювати симптоми депресії [61].

Останнім часом набуло важливого значення вивчення ролі вітаміну D при гінекологічній патології [76, 91]. Відомо, що вітамін D₃ синтезується під впливом ультрафіолетового опромінення та поступає в організм із їжею. Дефіцит вітаміну часто виявляють при дитячих захворюваннях [36], стресі та психічних розладах [89], аутоімунній патології, раку, захворюваннях кісткової тканини [138] та ін.

Встановлено його недостатність та дефіцит у жінок із дисменореєю [209]. При наявності дисменореї та дефіциту вітаміну D частіше виявляють депресію, зміни настрою, втомлюваність, головний біль, дратівливість, а показники інтенсивності больового синдрому, оцінені за допомогою візуально-аналогової шкали, є достовірно вищими [125]. Тому, додаткове призначення вітаміну D у жінок із дисменореєю є ефективним способом лікування, що встановлено в багатьох дослідженнях [66, 173]. Низьку концентрацію вітаміну D в лютеїновій фазі МЦ виявлено при ПМС [67, 75] та синдромі полікістозних яйників [120, 198].

Ми знайшли наукові публікації про вивчення вітаміну D у хворих із лейоміомою матки, ендометріозом та гіперплазією ендометрію, які є структурними факторами за класифікацією PALM-COEIN, що приводять до АМК. Так, у пацієток репродуктивного віку з ендометріозом рівень 25(OH)D в сироватці крові та перитонеальній рідині був достовірно меншим, ніж у здорових жінок, а особи з концентрацією 25(OH)D менше 20 нг/мл мають в 2,7 рази більший ризик виникнення даної патології, ніж жінки з рівнем більше 20 нг/мл [101]. Дослідження М. Yarmolinskaya et al. вказують не тільки на зниження вмісту 25(OH)D в сироватці крові та перитонеальній рідині у хворих із генітальним ендометріозом, але, що і наявність генотипу G/G поліморфного варіанту гена VDR BsmI збільшує ризик виникнення патології в 1,9 рази [208]. Результати деяких наукових праць свідчать, що вітамін D та експресія рецепторів вітаміну D (VDR) в репродуктивних тканинах можуть приймати участь в патогенезі ендометріозу [122, 141].

Дослідження *in vitro* свідчать про ефективність вітаміну D в пригніченні росту фіброміоми матки шляхом регуляції біологічних процесів таких як репарація, ремоделювання клітинного матриксу, репарація дезоксирибонуклеїнової кислоти, апоптоз [197]. При вивченні рівня 25(OH)D в сироватці крові жінок із фіброміомою матки встановлено його більш низьку концентрацію порівняно зі здоровими особами ($p=0,01$), при чому, у пацієток із великою за розмірами маткою відмічено більш низький рівень даного вітаміну [177]. Додаткове призначення вітаміну D в дозі 60 000 МО щотижня на протязі 8 тижнів, а далі по 60 000 МО кожні два тижні протягом наступних 8 тижнів у пацієток із лейоміомою матки та гіповітамінозом вітаміну D (<30 нг/мл) сприяє зменшенню обсягу менструальної крововтрати на 29,89 % ($p=0,003$), вираженості дисменореї, тазового болю та болю у спині на 44,12 %, 35 % и 50 %, відповідно ($p<0,001$, 0,019 та 0,002) [191].

Відомо, що вітамін D приймає участь в захисті тканини мозку, які пов'язані з процесами пізнання та афективною поведінкою, від запалення та окисного стресу, яке викликане хронічним стресом [78, 181]. Дослідження встановили, що миші з дефіцитом вітаміну D є більш вразливі до соціального стресу [112]. При психологічних розладах у жінок репродуктивного віку з предіабетом та гіповітамінозом вітаміну D додаткове його призначення знижувало рівень депресії та тривоги та покращувало якість сну [174].

Таким чином, зміна соціальної активності жінки, а саме вплив зовнішніх факторів, можуть впливати на генез та сприяти виникненню аномальних маткових кровотеч.

1.4. Сучасні підходи до ведення пацієток з аномальними матковими кровотечами в репродуктивному віці

Тактика ведення жінок з АМК визначається ще на етапі діагностики причин виникнення патології. Згідно положень Уніфікованого клінічного

протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі» основними завданнями лікування є зменшення об'єму крововтрати, профілактика рецидивів, корекція анемії та підвищення якості життя [35]. Проводиться оцінка загального стану пацієнтки з обов'язковим проведенням тесту на вагітність та гінекологічним оглядом, під час якого потрібно переконатись чи це є кровотеча з порожнини матки чи з інших анатомічних структур – цервікального каналу, піхви, ділянок вульви, промежини або перианальної ділянки [159].

Причиною маткових кровотеч можуть бути розлади судинного гомеостазу та порушення відновлення в структурі ендометрію, які виникають на фоні структурних змін або інших факторів [100]. Цими чинниками можуть бути хронічне запалення, посилення локального фібринолізу, дисбаланс простагландинів, які впливають на вазоконстрикцію та вазодилатацію, активація ангіогенезу, збільшення оксиду азоту, який володіє антиагрегантними властивостями та є вазодилатором та ін. [61, 100].

При підтвердженні кровотечі з порожнини матки наступним кроком буде визначення етіологічного фактору АМК за системою FIGO та класифікацією PALM-COEIN. При призначенні лікування АМК у жінок репродуктивного віку слід враховувати декілька чинників – наявність основної причини АМК, можливість консервативного усунення патофізіологічних механізмів основної патології, що привела до АМК, стан загального здоров'я жінки та її репродуктивні плани [29, 30].

Ефективність терапії гострої АМК проводиться на протязі 12 годин після призначення лікування з оцінкою динаміки об'єму крововтрати та гемодинамічних і гематологічних показників. Оцінка результативності лікування хронічної АМК проводиться продовж 3 місяців за динамікою зменшення об'єму крововтрати [35].

Існують певні відмінності у підходах до терапії гострих та хронічних АМК. Враховуючи те, гостра АМК – це стан, який вимагає негайного втручання з метою попередження подальшої втрати крові [35], то першочергово при необхідності проводиться корекція та стабілізація життєво необхідних функцій. За можливості гемостаз в таких випадках можна проводити інгібіторами фібринолізу (транексамова кислота) та гормональними середниками. У разі нестабільності стану пацієнтки, наявності протипоказань до медикаментозного лікування, відсутності ефекту від медикаментозної терапії показано проводити хірургічне лікування [35]. До хірургічних втручань, які можуть бути виконані при АМК, відносять оперативне лікування виявленої структурної патології (поліп, субмукозна лейоміома), резекцію, абляцію ендометрію, емболізацію маткових артерій, гістеректомію [35].

Тактика ведення хронічних АМК також залежить від етіологічного фактору. При наявності структурних змін тіла матки, які можуть привести до кровотечі, необхідно проводити лікування патології, яка привела до кровотечі згідно чинників протоколів та нормативних документів. При виявленні екстрагенітальних захворювань, які можуть привести до АМК, необхідно проводити лікування системної патології відповідним спеціалістом.

Медикаментозне лікування АМК включає гормональні та негормональні методи. До негормональних методів відносять призначення нестероїдних протизапальних препаратів та інгібіторів фібринолізу, до гормональних – застосування внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), комбінованих оральних контрацептивів (КОК), які містять естрадіол валерат та дієногест в режимі динамічного спостереження, прогестагенів [29, 35].

Встановлено, що при АМК функціонального характеру негормональні препарати володіють схожою ефективністю, а серед гормональних методів

найбільш результативні є ЛНГ-ВМС та КОК, який містить естрадіол валерат та дієногест [15].

Нестероїдні протизапальні препарати сприяють зниженню рівня простагландинів в ендометрії та маткової крововтрати на 20-40 %. Антифібринолітики за рахунок зворотної блокади плазміногену та пригніченню фібринолізу приводять до зменшення кровотечі на 30-50 % [60].

Механізм дії КОК полягає у регуляції процесів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі та спричинення атрофії ендометрію [17]. Це веде до зменшення обсягу маткової кровотечі на 20-50 % та контролю за МЦ. Застосування ЛНГ-ВМС за рахунок пригнічення проліферації ендометрію приводить до зменшення крововтрати на 70-97 %, циклічних пероральних прогестинів – більше, ніж на 80 %, при умові пролонгованого застосування [60].

При гострих АМК застосування КОК приводить до зменшення гострої АМК в 66,8 %, хронічних – зниження крововтрати на 88 % після 6 місяців терапії. Застосування ЛНГ-ВМС сприяє зменшенню втрати крові на 83 % вже після 3 місяців лікування [15]. Так, при прийомі препарату естрадіол валерат та дієногест із контрацептивною метою 61,1 % жінок відмічали зменшення обсягу крововтрати під час менструації, 47,2 % – вкорочення тривалості менструації та зменшення больового синдрому, відсутність вираженої побічної дії, гарну переносимість [16].

При відсутності репродуктивних планів та бажанні жінки мати контрацепцію слід надати перевагу КОК. За даними І. В. Кузнецової КОК, до складу якого входять естрадіол валерат та дієногест, при рясних менструаціях зменшує крововтрату на 40-50 % и може досягти ефективності в 90 % після 6 місяців застосування препарату. Крім того, препарат добре переноситься жінками [28].

Оперативне лікування АМК має бути обговорено з пацієнткою та підібрано відповідно по патології, бажання жінки та професійних

можливостей лікаря. Видалення поліпів ендометрію слід виконувати гістероскопічно, при можливості в амбулаторних умовах, а від тактики дилатації та кюретажу слід утриматись [108]. Можливе оперативне лікування аденоміозу таке як локальна резекція, видалення вогнищ та гістеректомія. При розмірах субмукозної лейоміоми менше 5-6 см в діаметрі можливо провести гістероскопічну міомектомію. При передракових станах ендометрію можливе медикаментозне лікування та гістеректомія [108].

У жінок з АМК на фоні доброякісних проліферативних змін ендометрію в період менопаузального переходу найбільш доцільним є медикаментозна атрофія ендометрію з наступним проведенням гістерорезектоскопічної абляції [44].

При порівнянні ефективності проведення гістероскопічної поліпектомії у жінок з АМК в амбулаторних та стаціонарних умовах встановлено, що 73 % та 80 % жінок стверджували про ефективність лікування через 6 місяців. Неможливість видалення поліпу була на рівні 19 % та 7 % в обох групах [94]. Амбулаторна гістероскопія є достатньо ефективним методом для діагностики та тактики ведення пацієнок з АМК, менш затратною та менш болючою процедурою ніж стаціонарна [132]. Виконання гістеректомії при АМК слід проводити вагінальним або лапароскопічним доступом [108].

Відсутність протирецидивної терапії приводить до повторних випадків АМК у кожної четвертої жінки [50].

Згідно рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence) в процесі лікування АМК дуже важливим є не тільки оцінка динаміки об'єму крововтрати, але і самопочуття жінки та якість її життя [114]. Всім жінкам з гострою або хронічною АМК слід визначати наявність дефіцита заліза, феритину сироватки крові та рівень гемоглобіну, гематокриту.

Отже, запропонована нові діагностично-лікувальні підходи до ведення пацієнток з аномальними матковими кровотечами, є доступними та ефективними. Проте, недостатньо інформації щодо лікувальної тактики у хворих із супутніми факторами, які можуть впливати на регуляцію менструального циклу, зокрема, з хронічним психоемоційним стресом.

Висновки до розділу 1.

Таким чином, аналіз наукових літературних джерел дозволяє зробити наступні висновки:

1. Актуальність проблеми аномальних маткових кровотеч є безперечною, адже, незважаючи на розвиток медицини, частота поширення патології не має тенденції до зменшення.

2. В останні роки достатньо ефективним є зміна підходу до тактики ведення пацієнток з аномальними матковими кровотечами, який включає нові діагностичні та морфологічні критерії та поетапність ведення хворих.

3. Проте, дані вказують на вагомість зовнішніх чинників, наприклад, соціальних факторів, в регуляції репродуктивного здоров'я жінки, зокрема, і менструального циклу. Аналіз літературних публікацій свідчить, що проблема аномальних маткових кровотеч у жінок із супутніми чинниками, а саме, хронічним психоемоційним стресом, є недостатньо висвітленою.

4. Таким чином, існує необхідність подальшого дослідження механізмів аномальних маткових кровотеч у жінок в умовах хронічного психоемоційного стресу, які би дозволили запровадити індивідуальний підхід у даної категорії хворих та покращити якість їх життя.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження, групи жінок та лікувальні заходи

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Клінічну частину роботи проведено у хірургічному відділенні № 2 комунального некомерційного підприємства «Кремінська багатoproфільна лікарня Кремінської міської ради».

Діагноз АМК виставляли на основі положень наказу № 353 Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах» від 13.04.2016 та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі» [35], згідно яких дана патологія є будь-яким відхиленням МЦ від норми, до якого відносять зміни частоти та регулярності менструацій, тривалості менструальної кровотечі або об'єму втраченої крові. При оцінці параметрів МЦ також враховували положення Резолюції I Українського форуму експертів з аномальних маткових кровотеч, який відбувся 20 квітня 2021 року [42].

Дослідження було виконано в три послідовних етапи (рис. 2.1). I етап дослідження полягав у проведенні ретроспективного аналізу медичних карт 336 жінок, які звернулись за медичною допомогою з приводу АМК (1 група). Всі пацієнтки проходили обстеження та лікування в 2017-2021 роках в

комунальних некомерційних підприємствах «Кремінська багатопрофільна лікарня Кремінської міської ради», «Рубіжанська

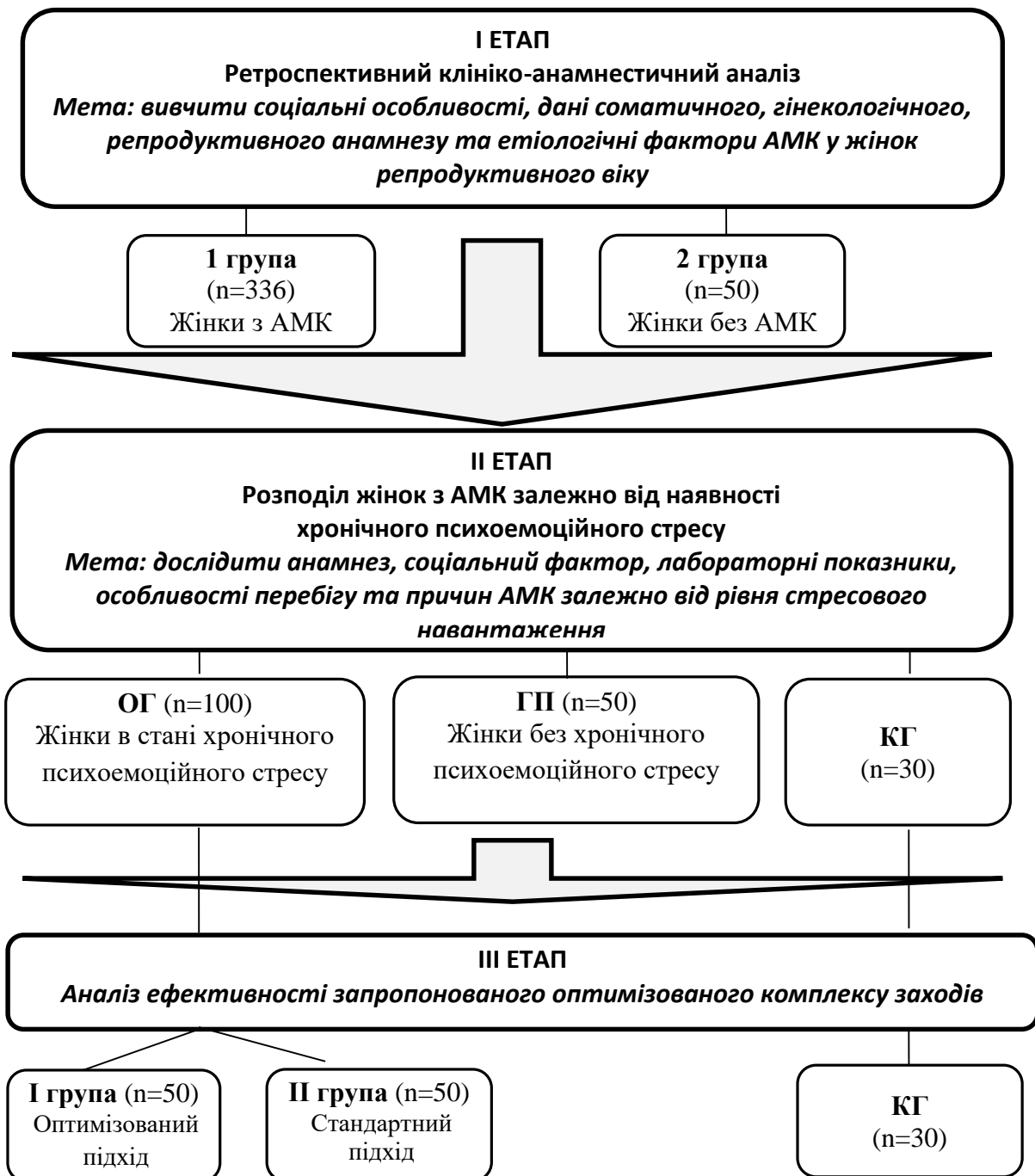


Рис. 2.1. Дизайн дослідження та його етапність.

багатопрофільна лікарня Рубіжанської міської ради», «Сєвєродонецька багатопрофільна лікарня Сєвєродонецької міської ради». 2 групу становили

жінки віком 18-45 років, які не мали проявів АМК та були практично здоровими. Дані репродуктивної та менструальної функцій, історії хвороби, екстрагенітальної патології, спадкового анамнезу заносили у спеціально розроблену карту хворого. Критерії включення пацієток до першого етапу: вік 18-45 років, задовільний стан зразка матеріалу з порожнини матки для гістологічного дослідження. Критерії виключення: вагітність.

Клінічними параметрами МЦ вважали наступні положення FIGO [159]:

1. Нормальна частота (інтервал між менструаціями) – ≥ 24 – ≤ 38 днів; нечасті менструальні кровотечі – це такі, які виникають через більше, ніж 38 днів, часті – менше 24 днів, відсутність кровотечі – аменорея;
2. Нормальна тривалість менструальної кровотечі становить ≤ 8 днів, тривала менструальна кровотеча – більше 8 днів;
3. Регулярною фізіологічною матковою кровотечею вважають різницю у тривалості найкоротшого та найбільш тривалого МЦ в межах ≤ 7 – 9 днів, нерегулярною – ≥ 8 – 10 днів. Нормальне відхилення маткової кровотечі для жінок віком 18-25 років становить < 9 днів, 26-41 рік – < 7 , 42-45 років – < 9 днів;
4. Об'єм менструальної кровотечі може бути фізіологічним, мізерним та рясним.

Також розрізняють:

5. Міжменструальні кровотечі, виникають в період між регулярними менструальними кровотечами, можуть бути відсутніми, або виникати випадково чи циклічно (на початку, в середині та в кінці МЦ);
6. Позапланові кровотечі, які виникають внаслідок прийому прогестинів, естрогенів, гонадних стероїдних препаратів (КОК, контрацептивне вагінальне кільце, пластир або ін'єкції). Даний параметр не застосовується при відсутності прийому препаратів статевих стероїдних гормонів. Він може бути вказаний як «відсутній» при відсутності кровотечі у разі приймання лікарських засобів, що містять статеві стероїди або «наявний».

Для оцінки об'єму менструальної кровотечі використовували піктограму самооцінки обсягу кровотечі під час менструації (РВАС) [35, 117, 190]. Нормальним об'ємом втрати крові вважали дані піктограми з оцінкою 10-99 балів, рясну – більше 100, мізерну крововтрату – <10 [117, 190].

Згідно вище вказаних нормативних документів розрізняли гостру АМК, хронічну АМК та ТМК. До гострих АМК відносять епізоди кровотеч у невагітних жінок репродуктивного віку, інтенсивність яких вимагає негайного втручання з метою попередження подальшої втрати крові [35]. Хронічна АМК у невагітних жінок репродуктивного віку визначається як кровотеча з тіла матки, патологічна за своєю тривалістю, обсягом, частотою та/або регулярністю, що спостерігається протягом попередніх 6 місяців [42]. ТМК є симптомом та розцінюється як рясна крововтрата під час менструальної кровотечі, що порушує фізичні, соціальні, емоційні та/або матеріальні аспекти якості життя жінки [42].

АМК розрізняли за причинами виникнення згідно класифікації PALM/COEIN [159]. До структурних причин (PALM) відносили поліпи ендометрію (P), аденоміоз (A), лейоміому (L), злоякісні пухлини та гіперплазію ендометрію (M). Неорганічними факторами виникнення АМК (COEIN) вважали коагулопатії (C), овуляторну дисфункцію (O), зміни ендометрію (E), ятрогенні впливи (I), некласифіковані інакше (N).

Аденоміоз діагностували на основі наявності двох та більше критеріїв морфологічної сонографічної оцінки матки (Morphological Uterus Sonographic Assessment) – асиметрія товщини міометрію, кисти в міометрії, гіперехогенні вогнища, віялоподібна тінь, ехогенні субендометріальні лінії та вузли, васкуляризація тканини, нечіткий малюнок перехідної зони та перерваний малюнок перехідної зони (субендометріальна лінійна смугастість) [159]. Тип лейоміоми визначали за положеннями класифікації FIGO: тип 0 – субмукозна лейоміома (L_{SM}), яка деформує порожнину матки (вузол на ніжці, внутрішньопорожнинне розташування міоми), тип 1 – субмукозна лейоміома,

< 50 % інтрамуральна та тип 2 – субмукозна лейоміома, \geq 50 % інтрамуральна та інші види лейоміоми (L_0) без деформації порожнини матки: тип 3 – інтрамуральне розташування міоми, яка примикає до ендометрію, тип 4 – міома контактує з ендометрієм, 100 % інтрамуральна, тип 5 – субсерозна лейоміома, \geq 50 % інтрамуральна, тип 6 – субсерозна, < 50 % інтрамуральна, тип 7 – субсерозна на ніжці та тип 8 – іншої локалізації [160].

На II етапі виконання дисертаційної роботи метою було дослідити значення хронічного психоемоційного стресу в перебігу АМК. Для цього проведено загальний та гінекологічний огляд пацієнта, дослідження соціальних, клінічних, соматичних, психофункціональних параметрів, вивчення структури причин АМК, вивчено гормональні, мікробіологічні, лабораторні показники жінок з АМК та аналіз вказаних параметрів залежно від наявності хронічного психоемоційного стресу. Хворі поділені на наступні групи. Основну групу (ОГ) становили 100 пацієнок з АМК, які мали хронічний психоемоційний стрес. До групи порівняння (ГП) увійшло 50 хворих з АМК без хронічного психоемоційного стресу. Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок без АМК та хронічного психоемоційного стресу.

Критерії включення хворих до другого етапу: вік 18-45 років, задовільний стан зразка матеріалу з порожнини матки для гістологічного дослідження, хронічний психоемоційний стрес, згода пацієнта. Критерії виключення: захворювання крові, які пов'язані з розладами коагуляції, кровотечі на фоні вживання антикоагулянтів, вагітність, гострі запальні процеси органів малого тазу, психічні захворювання, злоякісні захворювання, гіпотиреоз, гіпертиреозні стани, гормонпродукуючі пухлини наднирників, виражена соматична патологія, яка потребує лікування.

Для визначення наявності хронічного психоемоційного стресу проводилась клінічна бесіда з психотерапевтом Кіяшко О.С., за що дисертант висловлює щире подяку.

Метою III етапу роботи було вивчення ефективності комплексу оптимізованих заходів при АМК у жінок із хронічним психоемоційним стресом порівняно із стандартним підходом.

Стандартний підхід (II група) діагностично-лікувальні заходи, наведені у вищевказаних нормативних документах: проведення трансвагінального УЗД органів малого тазу для визначення наявності структурної патології, гістероскопію з біопсією або пайпель-біопсію.

При діагностиці структурних етіологічних факторів виникнення АМК проводили їх хірургічну корекцію (гістерорезектоскопія поліпектомія або міомектомія). Матеріал, отриманий з порожнини матки, відправляли на гістологічне дослідження.

Для терапії АМК залежно від її причини призначали негормональні (нестероїдні протизапальні препарати, транексанова кислота) та гормональні методи (естрадіол валерат та діногест в режимі динамічного дозування, дидрогестерон з 5 або 11 днів до 25 дня МЦ, ЛНГ-ВМС) з врахуванням клінічної ситуації та персоналізації підходу до пацієнтки.

При наявності залізодефіцитної анемії (ЗДА) призначали антианемічну терапію препаратом, який містить 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової по 1 таблетці 1 раз на добу перорально до нормалізації рівня гемоглобіну. Для корекції дефіциту заліза рекомендували харчування, збагачене залізом [34].

З метою лікування станів, які пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями, використовували положення Європейського керівництва щодо ведення пацієнток із вагінальними виділеннями, розробленого Міжнародним союзом по боротьбі з інфекціями, що передаються статевим шляхом, та ВООЗ, та застосовували антибактеріальний препарат метронідазол 500 мг перорально два рази на добу на протязі 7 днів, при виявленні кандидозу – протигрибковий препарат для системного застосування флуконазол в дозі 150 мг перорально одноразово [182]. При наявності хламідійної,

уреаплазменної та мікоплазменної інфекції проводили антибіотикотерапію доксицикліном 100 мг двічі на добу перорально 7 днів [206], герпетичної інфекції – ацикловір 400 мг тричі на добу перорально 10 днів [167].

Оптимізований комплекс заходів (І група), окрім вище вказаних положень стандартного підходу (хірургічний метод, негормональні та гормональні методи лікування АМК та терапія ЗДА, патологічних вагінальних виділень та TORCH-інфекцій) додатково включав:

- рекомендації стосовно змін способу життя – дотримання режиму праці та відпочинку, уникання стресових ситуацій, помірне фізичне навантаження;

- мелатонін 3 мг перорально за 30 хвилин перед сном протягом одного місяця. Препарат мелатонін відноситься до фармакологічної групи снодійних та седативних препаратів, є агоністом рецепторів мелатоніну і може бути застосований для корекції розладів сну, стресових станів, депресій, підвищення розумової та фізичної працездатності.

- застосування вітаміну D залежно від його рівня. Жінкам із дефіцитом вітаміну D призначали 6000 ОД вітаміну D₃ щоденно протягом 8 тижнів до рівня концентрації 30 нг/мл із підтримуючою терапією в подальшому в дозі 2000 ОД щодня [118]. У жінок із ожирінням дози вітаміну D при його дефіциті становили, відповідно, 10000 ОД та 3000 ОД щоденно. Пацієнтки з субоптимальною концентрацією вітаміну приймали вітамін D₃ в дозі 2000 ОД щоденно до рівня 30 нг/мл;

- корекцію дефіциту заліза препаратом, який містить 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової по 1 таблетці 1 раз на добу перорально до нормалізації рівня феритину сироватки крові;

- корекцію станів, які пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями, вагінальними супозиторіями, до складу яких входять орнідазол 500 мг, неоміцину сульфат 100 мг (еквівалентно активності 68 000 МО),

міконазолу нітрат 100 мг, преднізолон 3 мг. Препарат відноситься до протимікробних та антисептичних засобів в комбінації з кортикостероїдами і призначений для лікування бактеріального вагінозу, кандидозних вагінітів, трихомоніазу та змішаних вагінальних інфекцій, які викликані аеробною флорою та дріжджоподібними грибами, і також може бути застосований для санації піхви перед хірургічними маніпуляціями. Вагінальні свічки призначали 1 раз на добу протягом 8 діб і вони можуть використовуватись навіть під час менструації. Додатково рекомендували вживання пробіотичних капсул, які містять комплекс живих лактобактерій та біфідобактерій (*Lactobacillus acidophilus* в концентрації $2,0 \times 10^9$ колоніє утворюючих одиниць (КУО), *Lactobacillus rhamnosus* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus reuteri* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus plantarum* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus fermentum* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО), за схемою по 1 капсулі двічі на добу після їжі протягом двох тижнів.

УЗД органів малого тазу виконували на апараті LOGIQ C5 Premium (компанія General Electric Medical Systems, США) трансвагінальним та абдомінальним доступом за допомогою вагінального датчика E8CS з частотою 4-10 МГц та конвексного 4CRS – частотою 1,6-4,6 МГц.

Індекс маси тіла (ІМТ) вираховували за формулою А. Кетеле – співвідношення маси тіла до зросту (метр в квадраті). Масу тіла вважали недостатньою при величці ІМТ меншою $18,5 \text{ кг/м}^2$, нормальною – $18,5-24,9$, надлишковою – $25,0-29,9$, ожиріння I ст. виставляли при показнику $30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$, II ст. – $35,0-39,9$, III ст. – більше $40,0$.

Клінічне дослідження схвалено комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (протокол засідання № 1 від 15.01.2018 року). При проведенні дисертаційної роботи дотримано етичні принципи, які регламентовано в Гельсінській декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із

залученням людини» (1964), а також Всесвітньою медичною асоціацією про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ICH GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину.

2.2. Методи дослідження

Оцінка психологічного стану

Аналіз психологічного стану проводили на момент звернення за медичною допомогою та через 3 місяців після лікування на 7-10 день МЦ. Жінки контрольної групи були обстежені не тільки на 7-10 день МЦ.

Оцінку рівня сприйманого стресу вивчали за шкалою «Шкали оцінки сприйманого стресу-10» [93]. Існує декілька версій даної методики. Однак, ми обрали саме шкалу PSS-10 враховуючи дані аналізу, який свідчить що психометричні властивості PSS-10 є набагато кращими, ніж варіантів шкал PSS-4 та PSS-14 [136] та може застосовуватись щодо різних категорій населення [74, 139]. Шкала PSS-10 містить 10 запитань, відповідаючи на які особа оцінює наскільки стресовим був останній місяць. Чим більшим є отриманий показник, тим вищим є рівень сприйманого стресу.

Рівень професійного стресу досліджували за допомогою методики «Оцінка професійного стресу» (опитувальник К. Вайсмана), яка складається з 15 запитань, на кожне з яких можна надати один з п'яти варіантів відповідей, що оцінюються від «1» до «5» балів. Таким чином, сума балів може становити від 15 до 75. Чим більше отримано балів, тим вищим є рівень професійного стресу. Середній рівнем вважають кількість балів 35-55, низьким – 15-34, високим – 56-75.

Рівень психологічного стресу визначали за допомогою шкали стресу Л. Рідера. Вона складається із семи запитань, відповіді оцінювали від одного

до чотирьох балів [41]. Для жінок середній показник 1-1,82 бали відповідає високому рівню стресу, 1,83-2,82 – середньому, 2,83-4,0 – низькому.

Методика «Визначення стресостійкості та соціальної адаптації», розроблена Т. Холмсом та Р. Раге [41], містить 43 події з відповідною кількістю балів до кожної залежно від ступеня стресогенності події, що могли відбутись протягом останнього року в житті людини. Підраховується загальна сума балів, яка визначає ступінь опірності стресу особою, що тестується: високий ступінь – 150-199 балів, граничний – 200-299, низький – 300 та більше.

За шкалою Ч. Д. Спілберга-Ю. Л. Ханіна оцінювали рівні особистісної та ситуативної тривожності. Шкала містить 40 запитань із відповідями від «1» до «4» балів за кожну. Реактивна тривожність відображає стан в конкретній стресовій ситуації, а особистісна є сталою рисою особи. Рівень тривожності вважається низьким при сумі балів до 30, помірним – від 31 до 45, високим – більше 45.

Оцінку якості життя проводили за допомогою опитувальника SF-36 (The Short Form-36), аналізуючи фізичний та психологічний компоненти здоров'я, кожен з яких містить по чотири шкали [9, 200, 201]. До фізичного компоненту здоров'я відносять шкали: «Фізичне функціонування», «Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом», «Інтенсивність болю» та «Загальний стан здоров'я», до психологічного – «Психічне здоров'я», «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом», «Соціальне функціонування» та «Життєва активність». Опитувальник містить 36 запитань. Вищий показник свідчить про кращу оцінку за певною шкалою.

Психофізіологічний стан досліджували, використовуючи тест «Самопочуття, активність, настрій» (САН), який включає 30 висловлювань із оцінкою від «0» до «3» балів. Проводиться оцінка кожної категорії за середнім отриманим балом. Високі бали відповідають позитивному стану, низькі – негативному.

Імуноферментний аналіз та дослідження показників залізодефіцитних станів

Рівні гормонів (естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, пролактин) визначали в сироватці крові хворих при зверненні за медичною допомогою, в ранню фолікулярну фазу (на 5-7 день) та лютеїнову фазу МЦ (18-22 день), кортизол – в фолікулярну фазу, а також в динаміці лікування через 3 місяці методом імуноферментного аналізу. Для цього використовували набори реагентів “ЕСТРАДІОЛ-ІФА”, “ПРОГЕСТЕРОН-ІФА”, “ФСГ-ІФА”, “ЛГ-ІФА”, “ПРОЛАКТИН-ІФА”, “ТЕСТОСТЕРОН-ІФА”, “КОРТИЗОЛ-ІФА” (виробництво Товариства з обмеженою відповідальністю «Хема»).

У всіх жінок визначали концентрацію вітаміну D (25-гідроксикальциферолу (25(OH)D)) в сироватці крові до лікування та через місяць терапії за допомогою імуноферментного аналізу, застосовуючи «Набір ІФА для визначення 25 гідроксівітаміну Д» компанії DBC-Diagnostics Biochem Canada Inc. Оцінку рівня гормону проводили згідно рекомендацій, розробленими для населення країн Центральної Європи: дефіцит вітаміну D констатували на рівні менше 20 нг/мл, субоптимальний (недостатній) статус – в межах 21-29 нг/мл, оптимальний (достатній рівень) – 30-50 нг/мл [169].

Залізодефіцитну анемію діагностували на основі зниження рівня гемоглобіну крові, феритину сироватки крові та наявності мікроцитозу [34]. Для визначення концентрації феритину використовували набір реагентів “FERRITIN” компанії BioSystems S.A. (Іспанія).

Тяжкість анемії встановлювали на основі критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я для невагітних жінок, які базуються на визначенні рівня гемоглобіну: при анемії легкого ступеня рівень гемоглобіну становить 110-119 г/л, середнього ступеня – 80-109 г/л, тяжкого – менше 80 г/л [205].

Дефіцит заліза без ЗДА виявляли на основі зниження рівня феритину сироватки крові менше 30 мкг/л, зменшення концентрації заліза в сироватці крові менше 50 мкг/дл та зростання загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки. Останні два показника вивчали за допомогою реактивів "IRON-FERROZINE" та "TOTAL IRON BINDING CAPACITY (TIBC)" компанії BioSystems S.A. (Іспанія). Показники залізодефіцитних станів вивчали до лікування та через один місяць терапії.

Всі обстеження виконували в акредитованій лабораторії товариства з обмеженою відповідальністю «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»» на апараті Dimension® EXL™ 200 (компанія Siemens Healthcare Diagnostics Inc). Отримані результати вказаних показників у жінок в основній групі та групі порівняння порівнювали з величинами жінок контрольної групи, які вважали за норму.

Мікроскопічне, бактеріологічне та патогістологічне дослідження

Мікроскопічне та бактеріологічне обстеження проводили в клініко-діагностичній лабораторії комунального некомерційного підприємства «Кремінна багатoproфільна лікарня Кремінської районної ради». Діагностику патологічних станів, які обумовлюють виділення з піхви, здійснювали на основі рекомендацій Європейського керівництва щодо ведення пацієток із вагінальними виділеннями, розробленого Міжнародним союзом по боротьбі з інфекціями, що передаються статевим шляхом, та Всесвітньою організацією охорони здоров'я [6, 182].

Забарвлення нативного мазка виділень із цервікального каналу, заднього склепіння піхви та уретри виконували за методикою Романовського-Гімза. Діагноз бактеріального вагінозу встановлювали за допомогою критеріїв Хей-Айсона, на основі яких розрізняють п'ять типів флори. Ступінь 0 відповідає наявності лише епітеліальних клітин; при ступені 1 (нормальний тип мазка) переважають морфотипи *Lactobacillus*;

ступінь 2 (проміжний тип) характеризується змішаною флорою, незначною кількістю лактобацил, присутністю *Gardnerella* або *Mobiluncus*; ступінь 3 свідчить про наявність бактеріального вагінозу, при якому виявляють морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, ключові клітини, лактобацили відсутні або присутні в незначній кількості; ступінь 4 відповідає діагнозу аеробного вагініту і характеризується наявністю тільки грам-позитивних коків [182].

Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження проводили з заднього склепіння піхви стерильним тампоном. Транспортування матеріалу здійснювали в спеціальній стерильній пробірці, потім проводили посів на живильне середовище, інкубували в електричному сухоповітряному термостаті ТС 80М-2 при температурі 37°C протягом 18-24 годин. За допомогою культуральних та морфологічних властивостей мікроорганізмів визначали тип колоній, а за біохімічними властивостями ідентифікували мікроорганізми різних видів: анаероби, нейсерії, дріжджеподібні, грам-негативні, грам-позитивні та ін.

Дослідження антигенів хламідії, уреаплазми, мікоплазми та генітального герпесу проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції за допомогою наборів реагентів «РеалБест ДНК *Chlamydia thachomatis*», «РеалБест ДНК *Ureaplasma urealyticum*», «РеалБест ДНК *Mycoplasma genitalium*» та «РеалБест ДНК ВПГ-1,2», відповідно, (виробництво акціонерного товариства «Вектор-Бест»), використовуючи ампліфікатор планшетного типу «iQ5 iCycler» (фірма «Bio-Rad», США).

Матеріал для гістологічного дослідження, отриманий з порожнини матки за допомогою пайпель-біопсії або гістероскопії, фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, далі проводилось зневоднення в серії спиртів, заливка в парафін та нарізка серійних зрізів із подальшим забарвленням гематоксиліном та еозином. Аналіз мікропрепаратів

виконували на мікроскопі Carl ZEISS Axiostar plus (Microlmaning, Німеччина).

Статистичні методи

Отримані в процесі виконання дисертаційного дослідження кількісні показники були перевірені щодо нормальності їх розподілу за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка [14].

Статистична обробка показників здійснювалась за допомогою програми Statistica 6.0 та MedCalc. Вираховували параметри описової статистики (середнє арифметичне значення та стандартну похибку середнього) та застосовували параметричні і непараметричні методи. Непараметричний критерій Хі-квадрат (χ^2) з поправкою Йєтса та критерій Манна-Уїтні використовували з метою порівняння результатів двох незалежних груп, критерій Вілкоксона – двох залежних. Встановлення чинника ризику певної ознаки обраховували за допомогою відношення шансів (ВШ) та довірчого інтервалу (ДІ). Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при $p < 0,05$.

Для зображення результатів дослідження у вигляді малюнків та діаграм застосовували програму Office 2010.

Висновок до розділу 2.

Отже, запропоновано дизайн дослідження, який містить три етапи роботи з формуванням мети кожного етапу та груп хворих, повного обстеження пацієнтів, сучасних методів дослідження, які дозволяють провести статистичну обробку даних, та комплексно підійти до вирішення поставлених мети та завдань та запропонувати удосконалення заходів лікування жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу.

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ТА
РЕПРОДУКТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ ЖІНОК З АНОМАЛЬНОЮ
МАТКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

Середній вік пацієнок першої та другої груп не відрізнявся між собою та становив $31,57 \pm 0,33$ та $30,64 \pm 0,86$ років, відповідно. В обох групах переважну більшість склали жінки віком 25-40 років – 79,46 % та 74,00 % (табл. 3.1). Відмінності щодо вікової структури осіб між двома групами не відмічено.

Таблиця 3.1.

Розподіл пацієнок першої та другої груп за віком (абс. ч., %)

Вік, роки	1 група (n=336)		2 група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
18-24	28	8,34	8	16,00
25-40	267	79,46	37	74,00
41-45	41	12,20	5	10,00

Розподіл пацієнок стосовно соціальних параметрів в обох групах був подібним (рис. 3.2). Так, 218 (64,88 %) хворих з АМК і 35 (70,00 %) здорових жінок були жительками міста. Більшість осіб в обох групах мали зареєстрований шлюб – 288 (85,71 %) в першій групі та 44 (88,00 %) – в другій.

Також не відмічено достовірної різниці стосовно розподілу за рівнем освіти між пацієнтками з та без АМК (табл. 3.3.). В першій групі більше половини хворих мала середню спеціальну освіту (178 (52,98 %) осіб). А в

другій групі кількість жінок із вищою та середньою спеціальною освітою була однаковою та становила по 22 особи (44,00 %). Переважна більшість

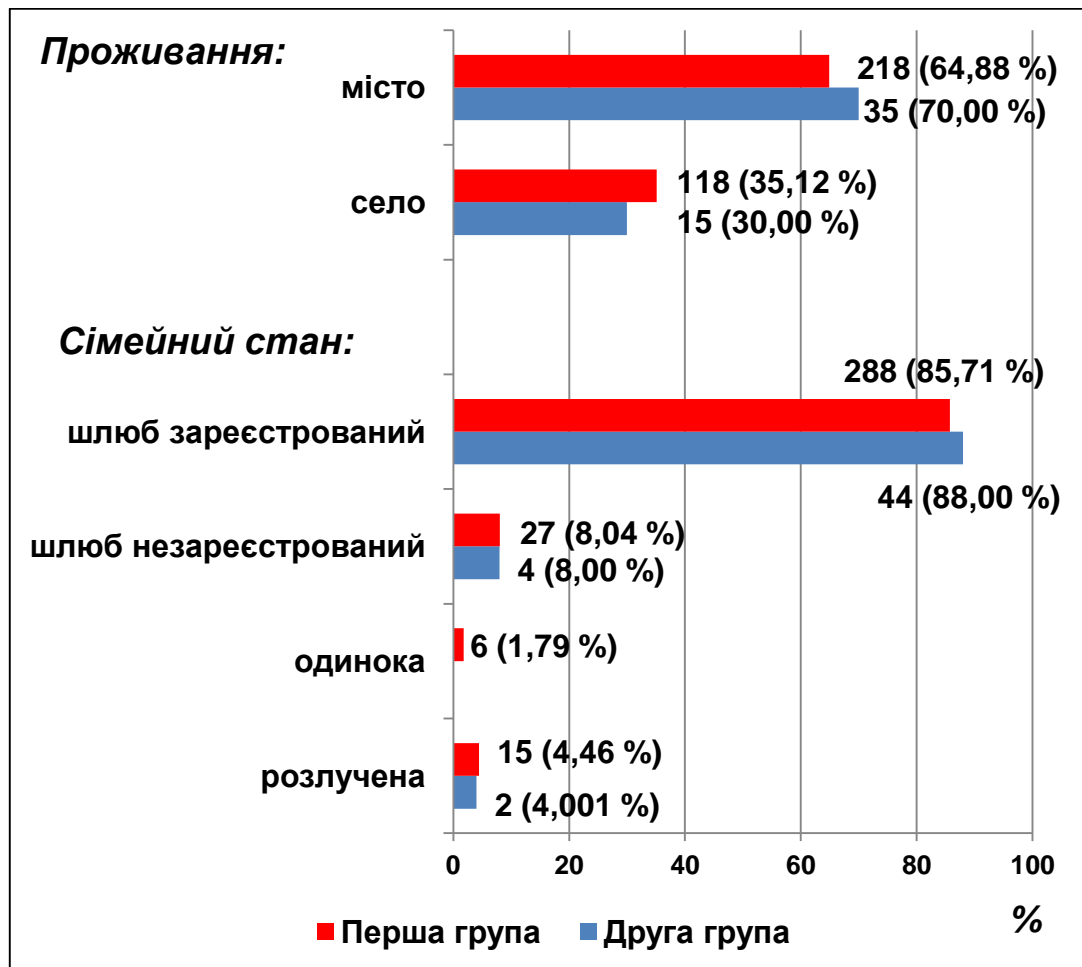


Рис. 3.2. Характеристика обстежених жінок за місцем проживання та сімейним станом.

пацієнок як в першій, так і в другій групі, займалися інтелектуальною діяльністю – 235 (69,94 %) та 38 (76,00 %) жінок, відповідно.

Таблиця 3.3.

Тип освіти та зайнятості у обстежених жінок 1 та 2 груп (абс. ч., %)

Освіта	1 група (n=336)		2 група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.

Освіта:				
Вища	132	39,28	22	44,00
Середня спеціальна	178	52,98	22	44,00
Середня	26	7,74	6	24,00
Тип зайнятості:				
Інтелектуальний	235	69,94	38	76,00
Фізичний	101	30,06	12	24,00

За даними нашого дослідження середній показник ІМТ в першій групі становив $23,44 \pm 0,17$ кг/м², в другій – $22,90 \pm 0,34$ кг/м². У кожній четвертій хворій з АМК (88 (26,19 %) хворих) та кожній п'ятій жінки без АМК (11 (22,00 %) пацієнток) констатовано надлишкову вагу тіла (надмірна вага, ожиріння I ст. та II ст.; рис. 3.4).

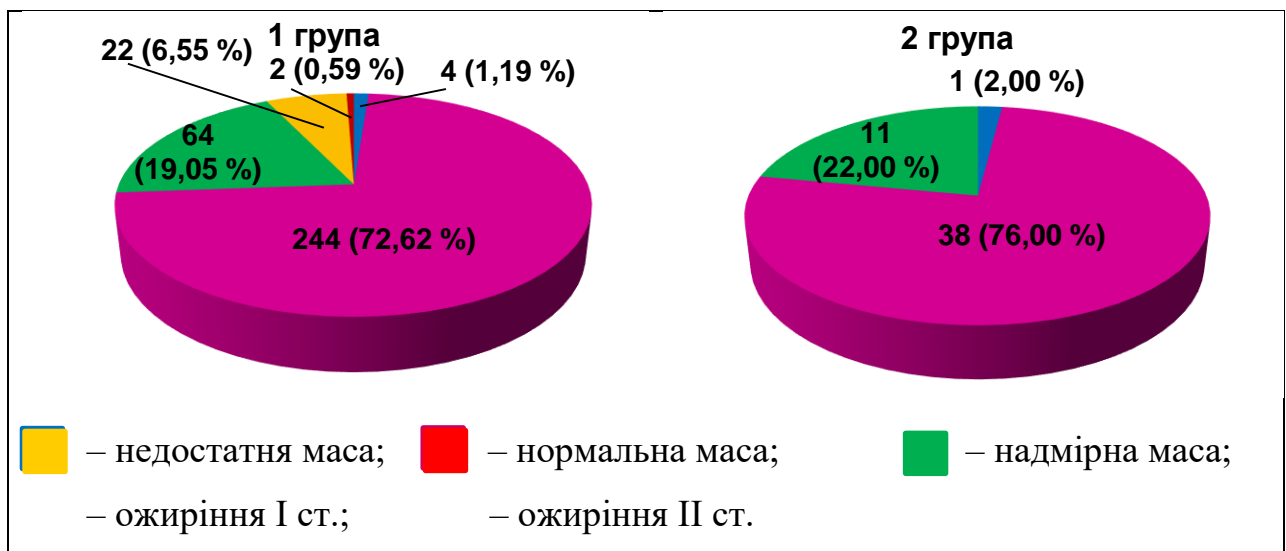


Рис. 3.4. Характеристика маси тіла у обстежених жінок.

Середній вік менархе співпадав в обох групах та становив у жінок з АМК $12,77 \pm 0,05$ років, у пацієнток без АМК – $12,70 \pm 0,13$ років. Достовірної різниці між обстеженими щодо періоду встановлення регулярного МЦ після менархе не виявлено. У більшості осіб регулярний менструальний цикл

встановився продовж 6-12 місяців – 267 (79,47 %) хворих з АМК та 44 (88,00 %) – осіб без АМК. У 37 (11,01 %) та 4 (8,00 %) обстежених МЦ був одразу регулярним, у 32 (9,52 %) та 2 (4,00 %) – продовж 1-2 років після настання менархе.

Майже дві третини пацієток (227 (67,56 %)) в першій групі мали в анамнезі розлад МЦ, що було в 2,60 рази більше, ніж в другій групі (13 (26,00 %) осіб; $\chi^2=30,22$, $p<0,001$). Серед них більша частка жінок в обох групах мала скарги на альгодисменорею, проте, в першій групі таких обстежених було в 1,80 рази більше (157 (46,73 %)), ніж в другій (13 (26,00 %) осіб); $\chi^2=6,77$, $p=0,009$; рис. 3.5). Крім того, кожна п'ята жінка в першій групі (19,94 %) вказала на наявність АМК в анамнезі ($\chi^2=10,71$, $p=0,001$).

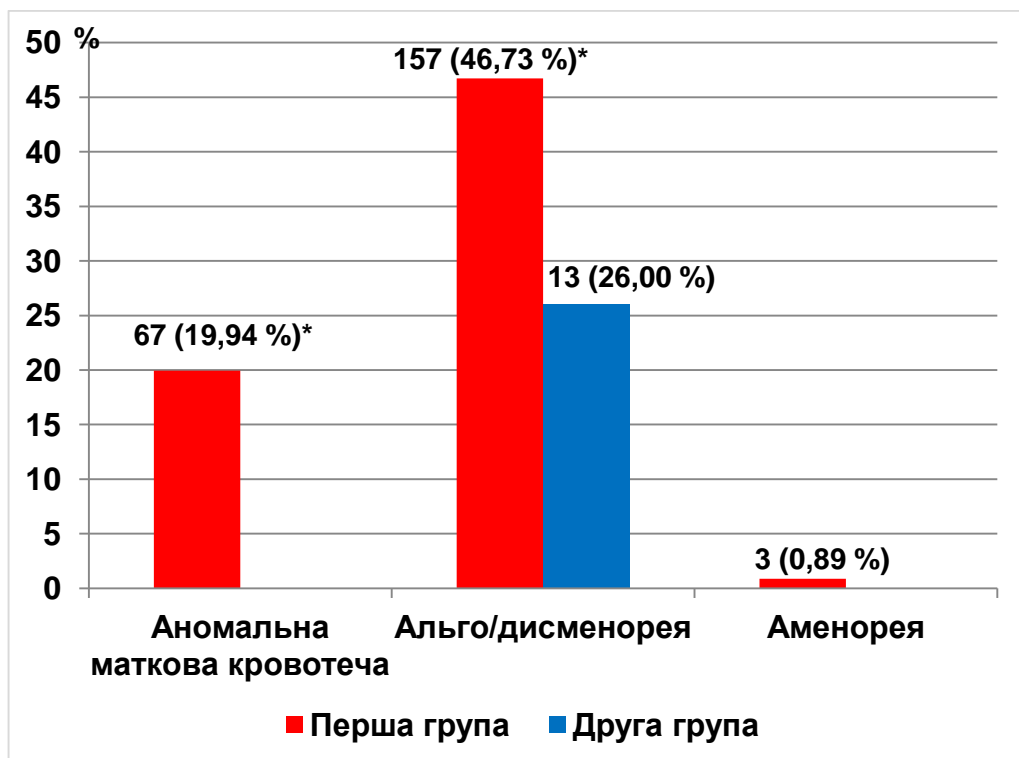


Рис. 3.5. Частота розладів менструального циклу в анамнезі.

Позначення: * – достовірність різниці показника між групами ($p<0,05$)

Інша гінекологічна патологія у обстежених осіб була представлена наступними нозологіями (табл. 3.6). Поширення гінекологічних захворювань було дещо більшим серед пацієнок з АМК, ніж у здорових обстежених, зокрема, хронічний сальпінгіт та оофорит діагностовано у 98 (29,17 %) та 13

Таблиця 3.6.

Гінекологічна патологія у обстежених жінок 1 та 2 груп (абс. ч., %)

Патологія	1 група (n=336)		2 група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Передменструальний синдром	135	40,18*	8	16,00
Лейоміома	126	37,50*	1	2,00
Хронічний сальпінгіт та оофорит	98	29,17	13	26,00
Ендометриоз	70	20,83*	1	2,00
Хронічний цервіцит, ерозія шийки матки	66	19,64	6	12,00
Киста яєчника	57	16,96	5	10,00
Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I-II ст.	6	1,79	1	2,00
Синдром полікістозних яєчників	5	1,49	-	-
Безпліддя	4	1,19	-	-
Абсцес бартолінової залози	2	0,59	-	-

Примітка: * – достовірність до 2 групи ($p < 0,05$)

(26,00 %) жінок, відповідно, кисти яєчника – 57 (16,96 %) та 5 (10,00 %), хронічний цервіцит та ерозія шийки матки – 66 (19,64 %) та 6 (12,00 %). Слід звернути увагу, що тільки кількість випадків ПМС, лейоміоми матки та ендометриозу в першій групі достовірно відрізнялась від показників другої

групи, перевищуючи їх, відповідно, в 2,51 ($\chi^2=9,90$, $p=0,002$), 18,75 ($\chi^2=23,26$, $p<0,001$) та 10,42 рази ($\chi^2=9,07$, $p=0,003$).

Кількість операцій на органах малого тазу була більшою в 4,02 рази у хворих з АМК (27 (8,04 %) осіб) проти однієї жінки без АМК (2,00 %). В першій групі з приводу лейоміоми матки прооперовано 14 (4,17 %) осіб, позаматкової вагітності – 2 (0,59 %), синдрому полікістозних яєчників – одна (0,30 %). З приводу кист яєчників виконано оперативне втручання у 10 (2,98 %) пацієнток першої групи та однієї (2,00 %) – другої.

Крім того, 41 (12,20 %) пацієнтка в першій групі вже мала малі гінекологічні оперативні втручання (роздільне вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки, гістероскопія, поліпектомія, вскриття абсцесу бартолінової залози) проти 4 (8,00 %) жінок в другій групі.

Аналіз репродуктивної функції продемонстрував, що частка першовагітних серед осіб з АМК була в 1,37 рази меншою порівняно з жінками без АМК ($\chi^2=4,26$, $p=0,04$), а повторновагітних – в 1,58 рази більшою (170 (50,59 %) проти 16 (32,00 %) пацієнток, відповідно; $\chi^2=5,31$, $p=0,02$; табл. 3.7). Проте, не було відмінностей між жінками обох груп стосовно кількості пологів та негативних наслідків вагітностей (артифіціальний аборт, мимовільний викидень, аборт, що не відбувся, позаматкова вагітність).

Таблиця 3.7.

Репродуктивний анамнез у обстежених жінок 1 та 2 груп (абс. ч., %)

Репродуктивний показник	1 група (n=336)		2 група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.
Вагітність:				
- не було	14	4,17	3	6,00
- одна	152	45,24*	31	62,00
- дві	133	39,58*	11	22,00

Продовж. табл. 3.7.

- три та більше	37	11,01	5	10,00
Пологи:				
- не було	24	7,14	5	10,00
- одні	170	50,60	29	58,00
- двоє	121	36,01	15	30,00
- троє та більше	21	6,25	1	2,00
Артифіціальний аборт	27	8,04	3	6,00
Мимовільний викидень	18	5,36	2	4,00
Аборт, що не відбувся	8	2,38	1	2,00
Позаматкова вагітність	2	0,59	-	-

Примітка: * – достовірність до 2 групи ($p < 0,05$)

Звертає на себе увагу той факт, що частка осіб з екстрагенітальною патологією в першій групі (162 (48,21 %) хворих) була більшою в 1,51 рази, ніж в другій групі (16 (32,00 %) жінок; $\chi^2=3,98$, $p=0,046$). А 30 (8,93 %) жінок з АМК мали два соматичні захворювання проти відсутніх таких серед обстежених без АМК.

Екстрагенітальна патологія у хворих з АМК була представлена, переважно, захворюваннями шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, панкреатит, холецистит, виразкова хвороба шлунку), які діагностовано у кожній п'ятій пацієнтки (72 (21,43 %) жінок; табл. 3.8). Слід відмітити наявність хронічної патології сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, цистит, сечокам'яна хвороба) у 41 (12,20 %) осіб даної групи, гіпертонічної хвороби I-II ст. – 26 (7,74 %), варикозного розширення вен нижніх кінцівок I-II ст. – 21 (6,25 %). Тоді як у жінок без АМК найбільша часта екстрагенітальної патології була представлена хронічними хворобами шлунково-кишкового тракту та становила 10,00 % (5 пацієнток).

На момент звернення за медичною допомогою більшість осіб першої групи мали хронічну АМК – 313 (93,15 %), 23 (6,85 %) жінок – гостру АМК. ТМК була діагностовано у 74 (22,02 %) хворих.

Таблиця 3.8.

Екстрагенітальна патологія у обстежених жінок 1 та 2 груп (абс. ч., %)

Екстрагенітальна патологія	1 група (n=336)		1 група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту	72	21,43	5	10,00
Хронічні захворювання сечовидільної системи	41	12,20	4	8,00
Гіпертонічна хвороба I-II ст.	26	7,74	1	2,00
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок I-II ст.	21	6,25	3	6,00
Захворювання щитовидної залози	11	3,27	-	-
Міопія I-II ст.	8	2,38	2	4,00
Хронічні ревматичні хвороби серця	2	0,59	-	-
Серопозитивний ревматоїдний артрит	2	0,59	-	-
Цукровий діабет, пов'язаний з недостатнім харчуванням без ускладнень	2	0,59	-	-
Хронічний риніт, назофарингіт, фарингіт	2	0,59	-	-
Туберкульоз легенів	2	0,59	1	2,00
Подагра	1	0,30		
Бронхіальна астма з переважанням алергічного компонента	1	0,30	-	-
Пневмоконіоз	1	0,30	-	-

Примітка: * – достовірність до 2 групи (p<0,05)

Аналіз параметрів МЦ дозволив встановити наступні відхилення (табл. 3.9). Найбільш часто пацієнтки першої групи скаржились на міжменструальні кровотечі (41,37 %). Кожна четверта хвора (87 (25,89 %) пацієнток) мала нерегулярні менструації, кожна п'ята (67 (19,94 %) жінок) – часті менструації.

Таблиця 3.9.

Клінічні параметри менструального циклу у жінок 1 групи (абс. ч., %)

Параметри	Абс.	%
Частота:		
Норма	264	78,57
Часто	67	19,94
Нечасто	5	1,49
Тривалість менструальної кровотечі:		
Норма	208	61,91
Тривала	128	38,09
Регулярний менструальний цикл	249	74,11
Нерегулярний менструальний цикл	87	25,89
Обсяг крововтрати:		
Фізіологічна	217	64,59
Мізерна	45	13,39
Рясна	74	22,02
Міжменструальні кровотечі, всього:	139	41,37
Випадкова	21	6,25
Циклічна:	118	35,11
- на початку циклу	12	3,57
- в середині циклу	71	21,13
- наприкінці циклу	35	10,42
Позапланова кровотеча на тлі застосування статевих стероїдів: прогестину ± естрогену (таблетки, кільця, пластирі або ін'єкції для запобігання вагітності)	21	6,25

З 139 пацієнток циклічні міжменструальні кровотечі протягом останніх шести місяців регулярно турбували третину хворих (118 (35,11 %) жінок) і найчастіше виникали в середині МЦ (71 (21,13 %) хворих). Тільки 21 (6,25 %) особа скаржилась на рідкі випадки даного виду розладу МЦ.

За даними анамнезу, клінічного обстеження пацієнток, УЗД органів малого тазу та результатів гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки встановлено, що структурні причини (PALM) АМК переважали відносно кількості випадків функціональних факторів виникнення даної патології (табл. 3.10). У 45 (13,39 %) хворих відмічено два фактори розвитку АМК. При умові, що сумарна кількість етіологічних факторів АМК становила 432, органічні причини склали 289 (66,90 %) випадків, а функціональні – 143 (33,10 %). Виявлено, що найбільшу частку структурних причин становила лейоміома матки (126 (37,50 %) обстежених), аденоміоз (20,03 %) та гіперплазія ендометрію (81 (14,29 %) хворих), серед функціональних – овуляторна дисфункція (81 (24,11 %) обстежених).

Таблиця 3.10.

Причини аномальних маткових кровотеч у пацієнток 1 групи (абс. ч., %)

Причина	Абс.	%
Поліп	45	13,39
Аденоміоз	70	20,83
Лейоміома	126	37,50
Малігнізація/гіперплазія	48	14,29
Овуляторна дисфункція	81	24,11
Зміни ендометрію	41	12,20
Ятрогенні впливи	21	6,25

Серед 126 випадків лейоміоми матки у більшості хворих (102 (80,95 %) осіб) міома приводила до деформації порожнини тіла матки (L_{SM} , тип 0-2), а частка пацієток із недеформованою порожниною матки (L_0 , тип 3-6) становила 24 жінки (19,05 %; рис. 3.11).

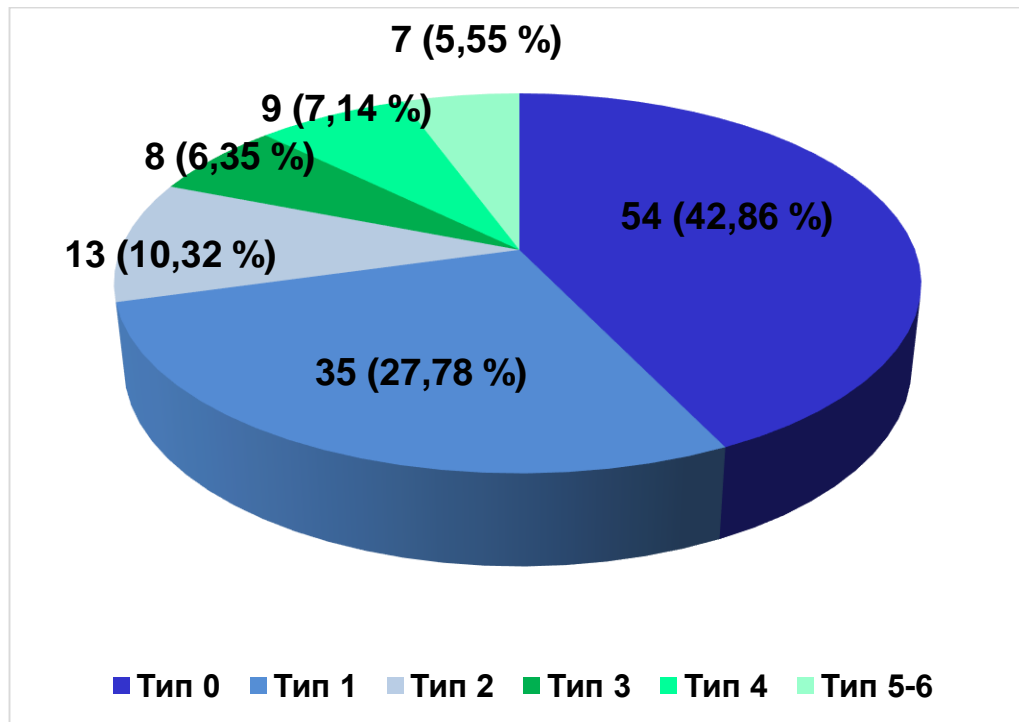


Рис. 3.11. Розподіл жінок 1 групи за типом лейоміом (n=126).

Медична допомога залежала від віку пацієнтки, результату УЗД органів малого тазу, наявності органічних змін матки. Всім пацієнтками старше 40 років, хворим із органічними змінами в порожнині матки, ожирінням I-II ст., цукровим діабетом, відсутністю пологів в анамнезі, неефективним лікуванням АМК, обтяженим сімейним анамнезом щодо раку тіла матки проведено гістероскопію з відповідним оперативним лікуванням, яке відповідало виявленим змінам порожнини матки (міомектомія субмукозного вузла, поліпектомія або біопсія ендометрію). Всього таких пацієток було 223 (66,37 %), решті 113 (33,63 %) жінкам виконано пайпель-біопсію ендометрію.

Також слід відмітити, що 34 (10,12 %) хворих з АМК повторно звернулись за медичною допомогою протягом останніх 6 місяців. З них 13 пацієнок не дотримувались схеми та режиму призначеного раніше медикаментозного гормонального лікування (КОК), у 8 пацієнок призначена гормональна терапія не була ефективною. 13 хворих відмовились приймати попередньо призначені гормональні препарати з метою корекції МЦ та попередження АМК.

Структура причин аномальних маткових кровотеч відповідно до віку наведена в табл. 3.12

. Аналіз даних вказує, що у віці до 25 років функціональні причини виникнення АМК переважають над органічними, серед яких найбільш часто виявляють овуляторну дисфункцію (67,85 %), а поширення структурних причин зростає з віком і більше зустрічається у жінок після 40 років, при цьому кількість випадків овуляторної дисфункції зменшується. Отже, максимальну частоту овуляторної дисфункції встановлено у жінок віком до 25 років, аденоміозу – 26-40 років, змін ендометрію – 31-35 років, лейоміоми матки та поліпу ендометрію – після 40 років.

Таблиця 3.12.

**Структура причин аномальних маткових кровотеч відповідно до віку
(абс. ч., %)**

Причина	Вік, роки				
	до 25 (n=28)	26-30 (n=76)	31-35 (n=89)	36-40 (n=102)	41-45 (n=41)
1.	2.	3.	4.	5.	6.
Поліп	4 (14,29)	10 (13,16)	8 (8,99)	9 (8,82)	14 (34,15)
Аденоміоз	4 (14,29)	13 (17,11)	21 (23,59)	28 (27,45)	4 (9,76)
Лейоміома	-	14 (18,42)	38 (42,70)	48 (47,06)	26 (63,41)
Малігнізація/ гіперплазія	-	6 (7,89)	12 (13,48)	18 (17,65)	12 (29,27)

Продовж. табл. 3.12.

Овуляторна дисфункція	19 (67,85)	32 (42,11)	20 (22,47)	10 (9,80)	-
Зміни ендометрію	1 (3,57)	9 (11,84)	17 (19,10)	12 (11,76)	2 (4,88)
Ятрогенні впливи	-	-	4 (4,49)	15 (14,71)	2 (4,88)

Результати гістологічного дослідження тканини, яка отримана з порожнини матки, за допомогою гістероскопії або пайпель-біопсії, демонструють, що третина випадків відповідала субмукозній лейоміомі (30,36 %) та ендометрію нормальної будови (проліферативний, перехідний та секреторний (91 жінка (27,08 %; рис. 3.13).

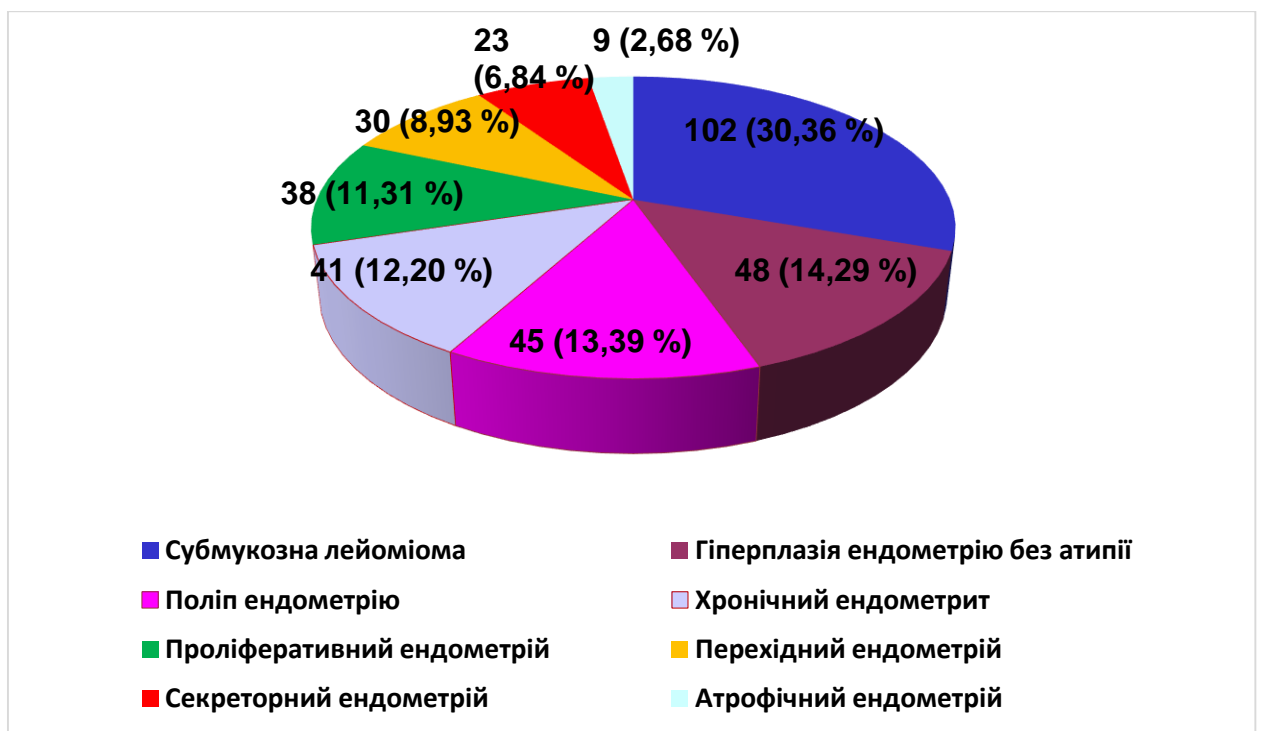


Рис. 3.13. Стан тканини порожнини матки у пацієнок з АМК за результатами гістологічного дослідження (n=336).

Висновки до розділу 3.

Таким чином, на основі вище проведеного ретроспективного аналізу даних анамнезу та перебігу захворювання встановлено:

1. У жінок репродуктивного віку не виявлено асоціацій АМК із віковим та певними соціальними факторами (сімейний стан, освіта, місце проживання, тип зайнятості) та індексом маси тіла.
2. У пацієнок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами частіше в 2,60 рази діагностовано в анамнезі розлади менструального циклу ($\chi^2=30,22$, $p<0,001$), серед яких в 1,80 рази частіше виявляють альгодисменорею ($\chi^2=6,77$, $p=0,009$). А 19,94 % жінок мають повторні аномальні маткові кровотечі в анамнезі.
3. У жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами відмічається підвищена частота гінекологічної патології, серед якої кількість випадків лейоміоми матки, ендометріозу та передменструального синдрому є в 18,75 ($\chi^2=23,26$, $p<0,001$), 10,42 ($\chi^2=9,07$, $p=0,003$) та 2,51 ($\chi^2=9,90$, $p=0,002$) рази більшою, відповідно, ніж серед жінок без аномальної маткової кровотечі. Особливостями репродуктивного анамнезу є підвищена в 1,58 рази кількість повторновагітних жінок серед хворих з аномальною матковою кровотечею (50,59 %) відносно обстежених без маткових кровотеч (32,00 %; $\chi^2=5,31$, $p=0,02$) та знижена в 1,37 рази частка першовагітних (45,24 % та 62,00 %, відповідно; $\chi^2=4,26$, $p=0,04$).
4. Кількість хворих із екстрагенітальною патологією є в 1,51 рази більшою серед пацієнок з аномальною матковою кровотечею (48,21 %) порівняно з жінками без кровотеч (32,00 %; $\chi^2=3,98$, $p=0,046$), однак, достовірного переважання нозологій певних органів та систем не виявлено.
5. Найбільш частими відхиленнями у параметрах менструального циклу у жінок з аномальною матковою кровотечею є міжменструальні кровотечі (41,37 %), тривалі кровотечі (38,09 %), нерегулярний менструальний цикл (25,89 %) та рясні кровотечі (22,02 %).

6. Серед етіологічних факторів виникнення аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку переважають органічні фактори (66,90 %) відносно функціональних (33,10 %). Встановлено, що найбільш часто серед структурних причин діагностують лейоміому матки (37,50 %), аденоміоз (20,83 %) та гіперплазію ендометрію (14,29 %), серед функціональних – овуляторну дисфункцію (24,11 %).

7. У жінок до 25 років функціональні причини виникнення аномальних маткових кровотеч переважають над органічними, а поширення структурних причин зростає з віком і більше зустрічається у пацієток старше 40 років. Отже, максимальну частоту випадків овуляторної дисфункції встановлено у жінок віком до 25 років, аденоміозу – 26-40 років, змін ендометрію – 31-35 років, лейоміоми та поліпу ендометрію – після 40 років.

Основні положення даного розділу викладені у публікації автора [51]:

Федосюк КВ. Аналіз причин аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання; 2021 Жов 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 11–2.

РОЗДІЛ 4
 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ
 МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА ХРОНІЧНИМ ПСИХОЕМОЦІЙНИМ
 СТРЕСОМ

Середній вік жінок в групах з АМК не відрізнявся залежно від наявності психоемоційного стресу і становив у хворих в ОГ 31,09±0,60 років та ГП – 33,06±0,91 років, що було достовірно більше ($p<0,001$), ніж у жінок в КГ (26,33±0,87 років). Це відмічено за рахунок неоднакової кількості пацієнок різних вікових категорій (рис. 4.1.).

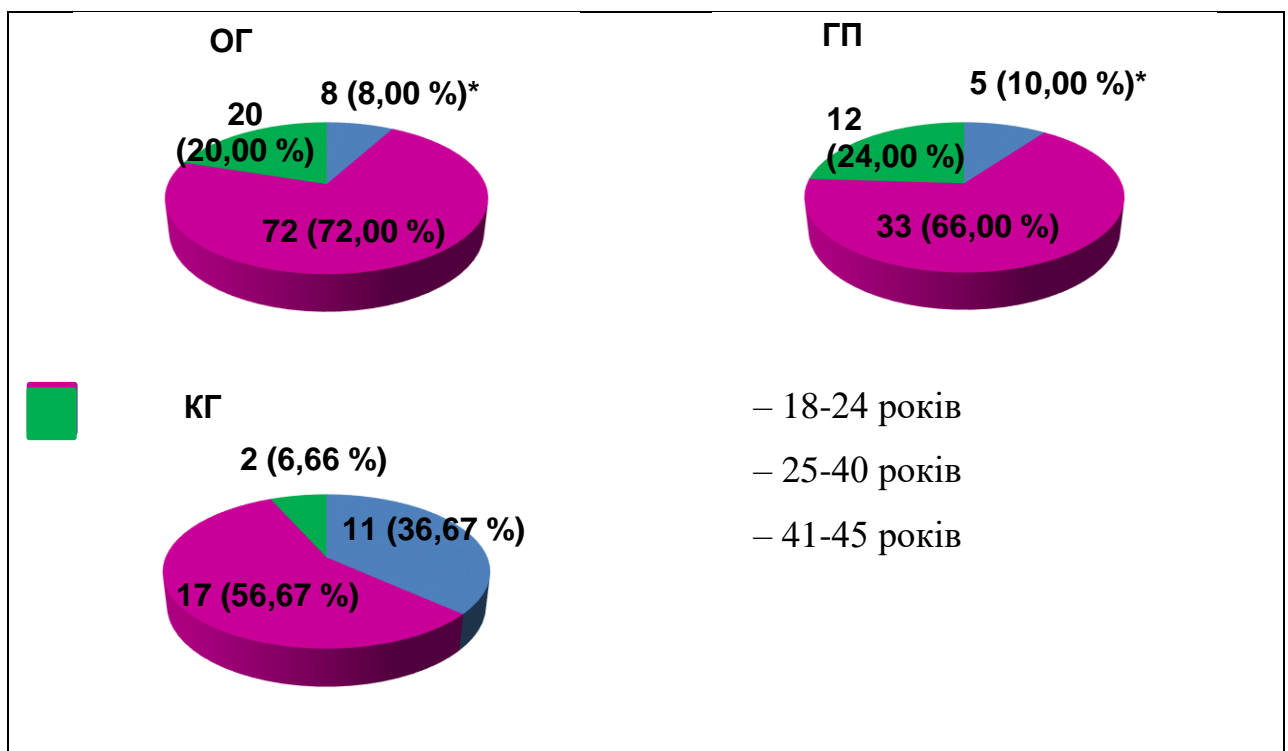


Рис. 4.1. Вікова структура обстежених жінок.

Позначення: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$)

Так, виявлено зменшення частки осіб віком 18-24 роки серед хворих з АМК з та без хронічного психоемоційного стресу відносно здорових обстежених, відповідно, в 4,58 ($\chi^2=12,99$, $p<0,001$) та 3,67 рази ($\chi^2=7,75$, $p=0,009$), та збільшення кількості осіб віком 41-45 років (в 2,99 та 3,60 рази, відповідно).

Відмінностей у розподілі жінок всіх груп стосовно місця проживання та сімейного стану не відмічено (табл. 4.2.). Встановлено більшу частку жительок міста (67 осіб (67,00 %) в основній групі, 33 (66,00 %) – групі порівняння та 17 (56,67 %) – контрольній), ніж сільської місцевості. Переважала кількість жінок, які мали зареєстрований шлюб (90 (90,00 %), 39 (78,00 %) та 28 (93,33 %) обстежених, відповідно).

Таблиця 4.2.

Розподіл обстежених жінок за соціальними параметрами (абс. ч., %)

Показник	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Місце проживання						
Місто	67	67,00	33	66,00	17	56,67
Село	33	33,00	17	34,00	13	43,33
Сімейний стан						
Шлюб зареєстрований	90	90,00	39	78,00	28	93,33
Шлюб незареєстрований	3	3,00	7	14,00	-	-
Одинока	1	1,00	2	4,00	-	-
Розлучена	6	6,00	2	4,00	2	6,67

У всіх групах більше половини пацієнток мали вищу освіту (табл. 4.3.). Незважаючи на те, що жінок із вищою освітою, які поступили з АМК в стані

хронічного психоемоційного стресу було більше, ніж в інших групах, достовірної різниці стосовно рівня освіти між обстеженими дослідних груп не виявлено.

Таблиця 4.3.

Характер освіти та зайнятості у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Освіта:						
- Вища	69	69,00	29	58,00	16	53,34
- Середня спеціальна	27	27,00	16	32,00	10	33,33
- Середня	4	4,00	5	10,00	4	13,33
Тип зайнятості:						
Інтелектуальний	86	86,00* ^o	30	60,00	19	63,33
Фізичний	14	14,00* ^o	20	40,00	11	36,67

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ^o – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

В основній групі кількість хворих, які займалися інтелектуальною працею (86 (86,00 %) осіб), була в 1,43 рази більше порівняно з групою порівняння (30 (60,00 %) пацієток; $\chi^2=11,41$, $p < 0,001$) та в 1,36 – контрольною групою (19 (63,33 %) жінки; $\chi^2=6,24$, $p=0,01$).

За видом зайнятості більшість осіб із хронічним психоемоційним стресом, які мали АМК, були працівниками освіти (вчителі, викладачі), системи охорони здоров'я (лікарі та медичні сестри), службовцями, працівниками банківських установ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Розподіл обстежених жінок за професією (абс. ч., %)

Професія	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Працівник освіти	32	32,00* ^o	6	12,00	3	10,00
Лікар/медсестра	16	16,00	5	10,00	2	6,67
Працівник банку	10	10,00	3	6,00	1	3,33
Службовець	13	13,00	4	12,00	1	3,33
Бухгалтер	5	5,00	4	8,00	-	
Студент	8	8,00	2	4,00	-	
Журналіст	2	2,00	-	-	-	
Продавець	4	4,00	10	20,00	3	10,00
Домогосподарка	6	6,00*	10	20,00	8	26,67
Інші професії	4	4,00	6	12,00	12	40,00

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ^o – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

Крім того, в основній групі 34 (34,00 %) жінки займали керівну посаду проти 5 (10,00 %; $\chi^2=8,77$, $p=0,003$) та 2 (6,67 %; $\chi^2=7,30$, $p=0,007$) осіб в групах порівняння та контрольній, відповідно.

Необхідно зазначити, що працювали на повну зайнятість дві третини осіб з АМК, які мали хронічний психоемоційний стрес (74 (74,00 %) хворих), і більше половини пацієток з АМК без психоемоційного стресу (31 (62,00 %)) та здорових обстежених (19 (63,34 %); рис. 4.5.). Кількість жінок, які регулярно виконували понаднормову роботу (додаткова інша робота або додаткова робота на основному місці праці), в основній групі було в 2,87 ($\chi^2=4,12$, $p=0,02$) та 6,91 ($\chi^2=4,69$, $p=0,03$) рази більшою, ніж в групах

порівняння та контролю, відповідно. Також слід відмітити, що в основній групі частка жінок із частковою зайнятістю була найменшою в 10,00 ($\chi^2=20,53$, $p<0,001$) та 11,00 рази ($\chi^2=20,24$, $p<0,001$), відповідно.

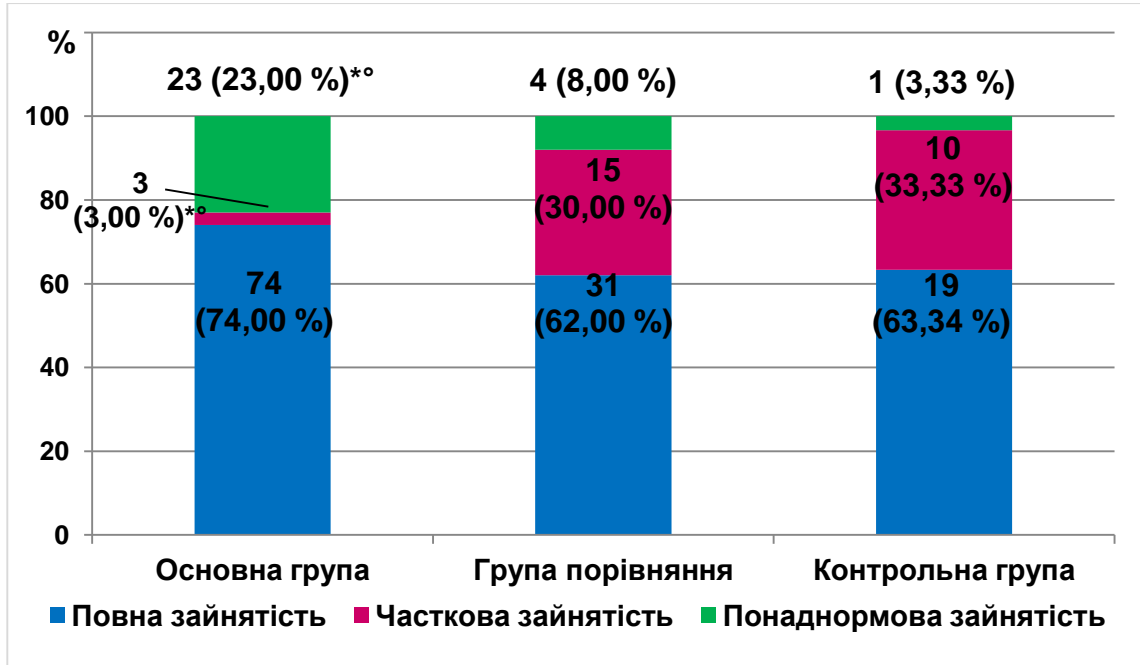


Рис. 4.5. Характер зайнятості обстежених жінок.

Позначення:

- 1.* – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$);
- 2.° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p<0,05$).

Свій режим праці та відпочинку вважали незбалансованим в 1,81 рази більше хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом відносно пацієток з АМК без хронічного психоемоційного стресу (76 (76,00 %) проти 21 (42,00 %) осіб; $\chi^2=15,41$, $p<0,001$) та в 2,85 рази більше порівняно зі здоровими жінками (8 (26,67 %) обстежених; $\chi^2=22,45$, $p<0,001$). Регулярно роботи в нічній час виконували 14 (14,00 %) хворих в основній групі та 2 (4,00 %) – в групі порівняння проти відсутності таких осіб в контрольній групі.

Для уточнення вагомості соціальних факторів у жінок з АМК, які знаходяться в стані хронічного психоемоційного стресу, проведено аналіз за

методом відношення шансів. Встановлено, що в когорті пацієток з АМК наступні чинники є значущими у генезі хронічного психоемоційного стресу: інтелектуальна зайнятість підвищує ризик стресу в 10,61 рази (ВШ=10,61, ДІ=4,17-26,97, $p<0,001$) відносно здорових осіб та в 9,21 рази (ВШ=9,21, ДІ=4,14-20,50, $p<0,001$) порівняно з жінками з АМК без хронічного стресу; понаднормовий робочий день – 8,66 (ВШ=8,66, ДІ=1,12-67,09, $p=0,04$) та 3,43 рази (ВШ=3,43, ДІ=1,12-10,55, $p=0,03$), відповідно; незбалансований режим праці та відпочинку – 8,71 (ВШ=8,71, ДІ=3,43-22,08, $p<0,001$) та 2,29 рази (ВШ=2,29, ДІ=1,11-4,74, $p=0,02$), робота на керівній посаді – 7,21 (ВШ=7,21, ДІ=1,62-32,09, $p=0,009$) та 4,64 рази (ВШ=4,64, ДІ=1,68-12,76, $p=0,003$).

Більше третини жінок в основній групі (36 (36,00 %) осіб) протягом останнього року змушені були пропускати роботу або навчання з причини АМК, що було в 2,25 рази, ніж в групі порівняння (8 (16,00 %) хворих) та відсутності таких випадків у жінок в контрольній групі (табл. 4.6.).

Таблиця 4.6.

Частота пропуску робочих днів протягом останнього року у пацієток з причини АМК (абс. ч., %)

Кількість днів	ОГ (n=100)		ГП (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
1-5	24	24,00	7	14,00
більше 5	11	11,00	1	2,00

Частка пацієток, які палять (36 (36,00 %) обстежених), була більшою серед хворих з АМК, які мали хронічний психоемоційний стрес, і перевищувала в 2,70 рази показник здорових жінок (4 (13,33 %) осіб; $\chi^2=4,55$, $p=0,03$), однак, була незначно більшою в 1,64 рази частки осіб з АМК без хронічного психоемоційного стресу (11 (22,00 %) хворих; рис. 4.7.).

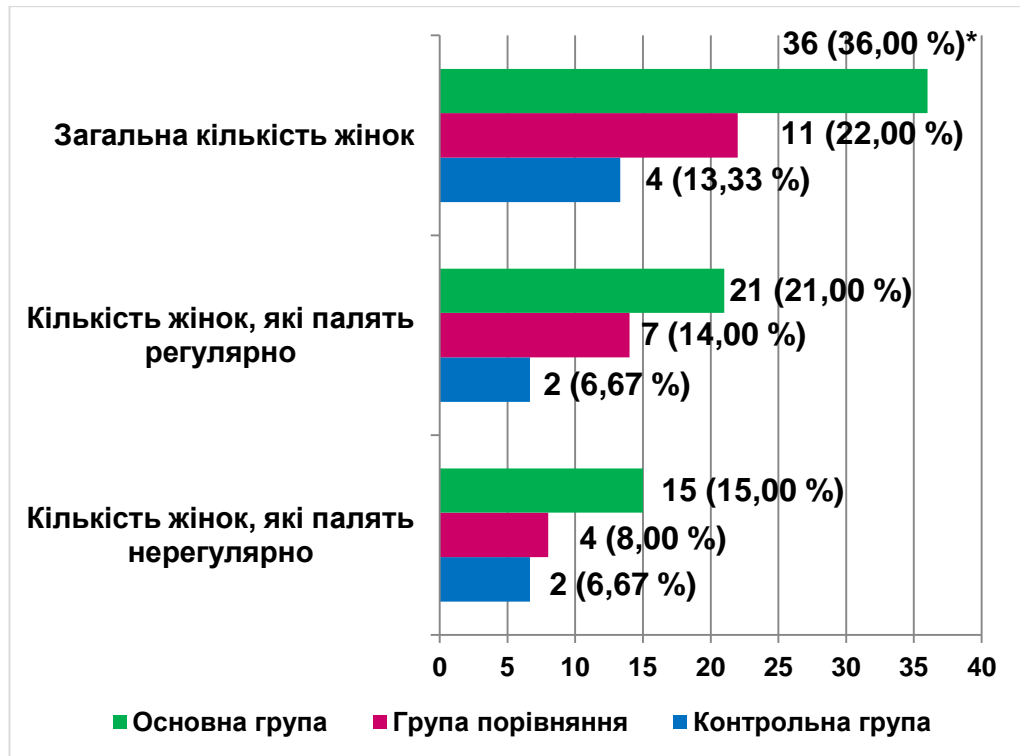


Рис. 4.7. Розподіл обстежених жінок за характером паління.

Позначення: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$)

Середнє значення ІМТ у хворих основної групи хоча і перевищувало показники інших груп, практично не відрізнялось між дослідними групами і становило $24,37 \pm 0,34$ кг/м² у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом, $23,89 \pm 0,43$ кг/м² – у пацієток з АМК без хронічного психоемоційного стресу та $23,69 \pm 0,47$ кг/м² – у здорових осіб (рис. 4.8.). У кожній третій хворій основної групи (30 (30,00 %) пацієток) та кожній п'ятій здоровій жінки (6 (20,00 %) осіб) та хворій з АМК без хронічного психоемоційного стресу (10 (20,00 %) обстежених) встановлено надлишкову вагу тіла або ожиріння.

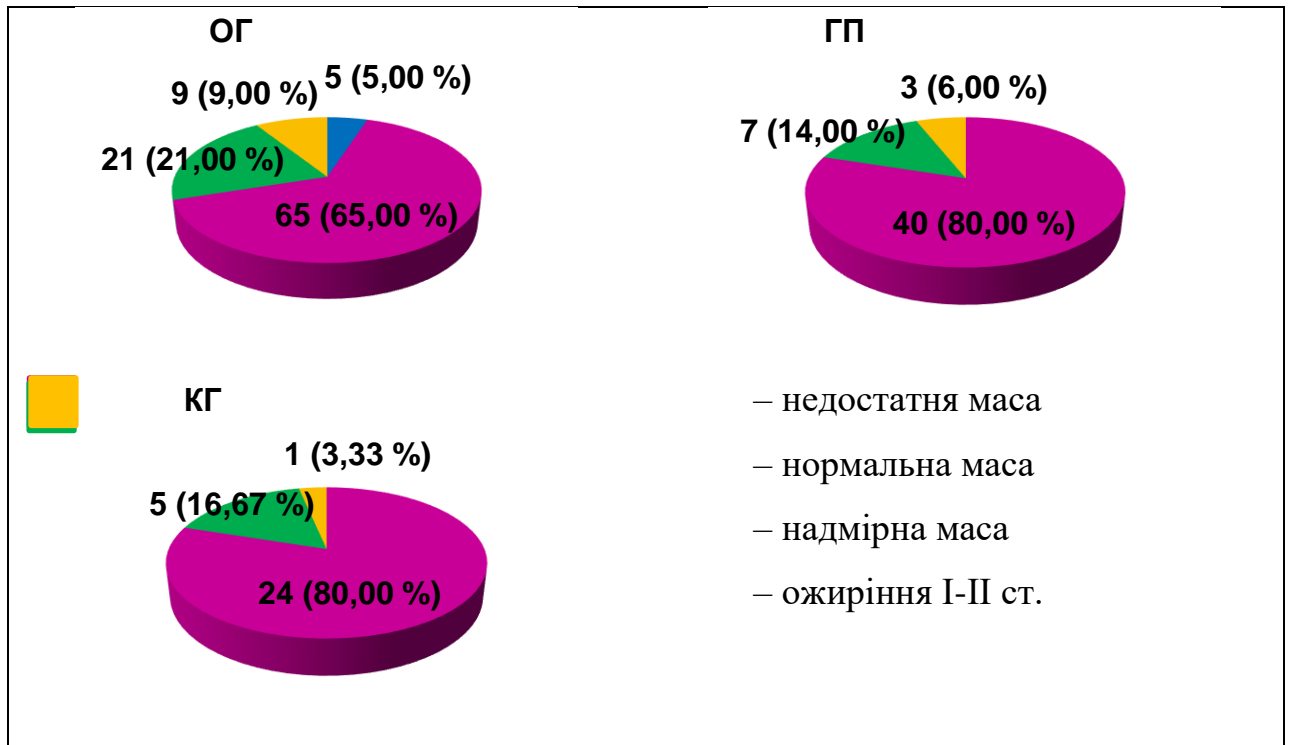


Рис. 4.8. Характеристика маси тіла у обстежених жінок.

Середній вік настання менархе у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом становив $12,72 \pm 0,11$ років, що співпадало з показником пацієток з АМК без хронічного психоемоційного стресу ($12,74 \pm 0,12$ років) та здорових обстежених ($12,40 \pm 0,25$ років).

Аналіз періоду становлення регулярного МЦ продемонстрував подібну тенденцію у всіх дослідних групах. Так, МЦ одразу був регулярним після настання менархе у 21 (21,00 %) жінки основної групи, 9 (18,00 %) – групи порівняння та 12 (40,00 %) – контрольної; через 6-12 місяців – відповідно, у 68 (68,00 %), 36 (72,00 %) та 18 (60,00 %), через 1-2 роки – 11 (11,00 %) пацієток з АМК та хронічним стресом та 5 (10,00 %) – АМК без хронічного стресу.

Оцінка клінічних параметрів МЦ свідчить, що найчастіше у хворих з АМК з та без хронічного психоемоційного стресу зустрічаються наступні відхилення: тривала менструальна кровотеча – 31,00 % та 34,00 %,

відповідно, міжменструальні кровотечі – 38,00 % та 30,00 %, рясна кровотеча – 29,00 та 36,00 %, часта кровотеча – 27,00 % та 26,00 % (табл. 4.9).

Таблиця 4.9.

**Характеристика клінічних параметрів менструального циклу у жінок з
АМК (абс. ч., %)**

Параметр	ОГ (n=100)		ГП (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.
Частота:				
Норма	69	69,00	37	74,00
Часто	27	27,00	13	26,00
Нечасто	4	4,00	-	-
Тривалість менструальної кровотечі:				
Норма	69	69,00	33	66,00
Тривала	31	31,00	17	34,00
Регулярний менструальний цикл	74	74,00	39	78,00
Нерегулярний менструальний цикл	26	26,00	11	22,00
Обсяг крововтрати:				
Фізіологічна	66	66,00	29	58,00
Мізерна	5	5,00	3	6,00
Рясна	29	29,00	18	36,00
Міжменструальні кровотечі, всього:	38	38,00	15	30,00
Випадкова	5	5,00	4	8,00
Циклічна:	33	33,00	11	22,00
- на початку циклу	4	4,00	1	2,00
- в середині циклу	22	22,00	6	12,00
- наприкінці циклу	7	7,00	3	6,00

Продовж. табл. 4.9.

Позапланова кровотеча на тлі застосування статевих стероїдів: прогестину ± естрогену (таблетки, кільця, пластирі або ін'єкції для запобігання вагітності)	9	9,00	2	4,00
---	---	------	---	------

Слід відмітити, що найбільшою часткою міжменструальних кровотеч становили циклічні кровотечі в середині циклу в обох групах – 22,00 % та 12,00 %.

За структурою гінекологічної патології встановлено достовірні відмінності між здоровими жінками та хворими з АМК стосовно певних захворювань (табл. 4.10.). Встановлено достовірне збільшення в 7,21 рази

Таблиця 4.10.

Гінекологічна патологія у обстежених жінок

Гінекологічна патологія	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Хронічний сальпінгіт та оофорит	24	24,00	10	20,00	5	16,67
Лейоміома	24	24,00*	18	36,00*	1	3,33
Передменструальний синдром	57	57,00* ^o	13	26,00	5	16,67
Альго/дисменорея	41	41,00* ^o	11	22,00	3	10,00
Ендометріоз	21	21,00	11	22,00	2	6,67
Киста яєчника	16	16,00	5	10,00	1	3,33
Хронічний кольпіт	21	21,00	9	18,00	1	3,33
Хронічний цервіцит	11	11,00	6	12,00	2	6,67

Продовж. табл. 4.10.

Ерозія шийки матки	10	10,00	6	12,00	2	6,67
Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I-II ст.	3	3,00	-	-	-	-
Синдром полікіс- тозних яєчників	3	3,00	1	2,00	-	-
Безпліддя	2	2,00	2	4,00	-	-
Аменорея	3	3,00	-	-	-	-

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);

2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

($\chi^2=5,08$, $p=0,02$) частки хворих із лейоміомою матки серед пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом порівняно зі здоровими жінками, ПМС – в 3,42 рази ($\chi^2=13,48$, $p < 0,001$) та альго- та дисменореї – 4,10 ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$), а також ендометріозу – 3,15 рази. Крім того, в основній групі обстежених кількість випадків ПМС та альго- та дисменореї перевищувала показники групи порівняння в 2,19 ($\chi^2=11,65$, $p < 0,001$) та 1,86 рази ($\chi^2=4,50$, $p=0,034$), відповідно.

Серед пацієток з АМК без хронічного стресу виявлено значущі відмінності відносно здорових жінок у переважанні тільки випадків лейоміоми матки – в 10,81 рази ($\chi^2=9,32$, $p=0,002$). Поширення ПМС, альго-дисменореї та ендометріозу в цій групі було більшим відносно контролю, відповідно, 1,56, 2,20 та 3,30 рази.

Окрім вище вказаних гінекологічних нозологій, у 48 (48,00 %) хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом та 19 (38,00 %) обстежених з АМК без хронічного психоемоційного стресу діагностовано патологію молочної залози, що було в 7,20 ($\chi^2=14,96$, $p < 0,001$) та 5,70 ($\chi^2=7,96$, $p=0,005$) рази більше, ніж серед здорових жінок (рис. 4.11.). Найчастіше в усіх

дослідних групах виявляли мастодинію, показник якої в основній та групі порівняння перевищував значення контрольної групи в 4,95 ($\chi^2=8,65$, $p=0,009$) та 4,20 рази ($\chi^2=4,08$, $p=0,043$).

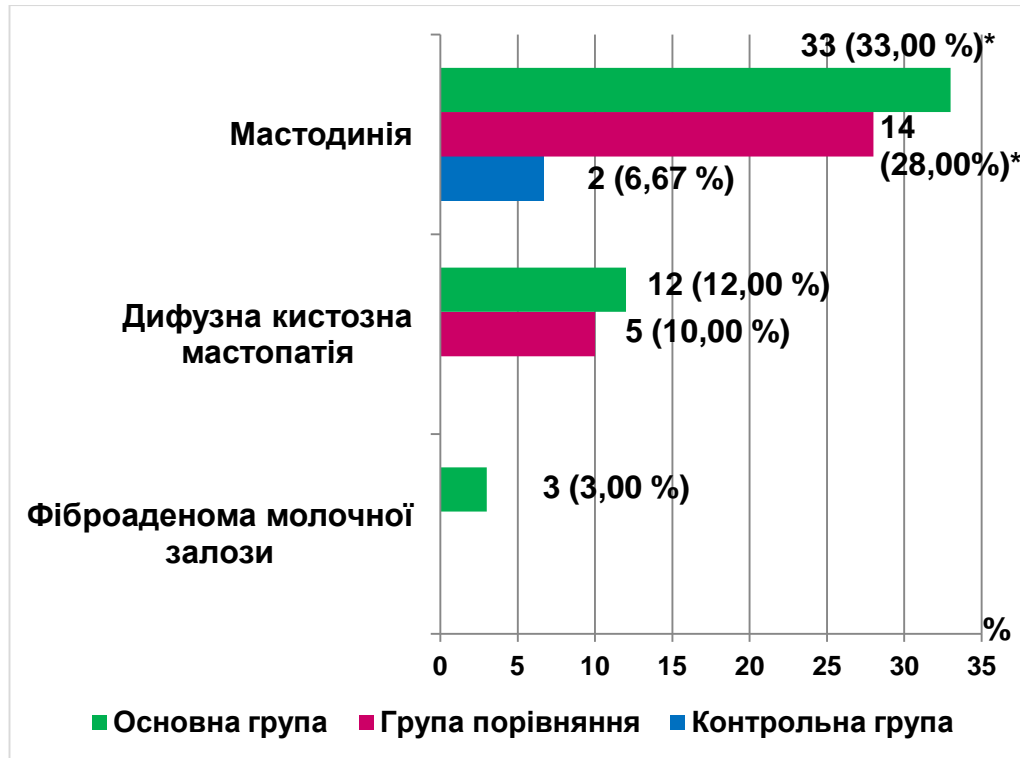


Рис. 4.11. Патологія молочних залоз у обстежених жінок.

Позначення: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$)

Поширення запальних захворювань верхнього та нижнього відділу статевого тракту (хронічний сальпінгіт та оофорит, кольпіт, цервіцит) також переважали у пацієток з АМК порівняно зі здоровими особами.

Скарги на диспауренію відмічали кожна третя хвора з АМК та хронічним психоемоційним стресом (31 (31,00 %) осіб) та кожна п'ята жінка з АМК без хронічного стресу (9 (18,00 %) пацієток) проти відсутності таких скарг у здорових жінок ($\chi^2=10,56$, $p=0,001$ та $\chi^2=4,41$, $p=0,036$, відповідно). 32 обстежених основної групи (32,00 %; $\chi^2=11,07$, $p<0,001$) та 11 (22,00 %; $\chi^2=5,91$, $p=0,015$) хворих групи порівняння скаржились на зниження лібідо при відсутності таких жінок в контрольній групі.

В анамнезі оперативні втручання на органах малого тазу виконано у 17 (17,00 %) осіб з АМК та хронічним психоемоційним стресом та 7 (14,00 %) – без хронічного психоемоційного стресу. Показами до хірургічного втручання були цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, поліпи шийки матки та порожнини матки, АМК.

Аналіз репродуктивної функції показав, що показники репродуктивного анамнезу також були подібними між жінками з АМК та здоровими особами. Повторновагітні жінки переважали в усіх групах і їх кількість серед хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом (70 (70,00 %) осіб) та без нього (35 (70,00 %) обстежених) перевищувала показник здорових жінок в 1,24 рази (17 (56,67%) пацієнток; рис. 4.12.)

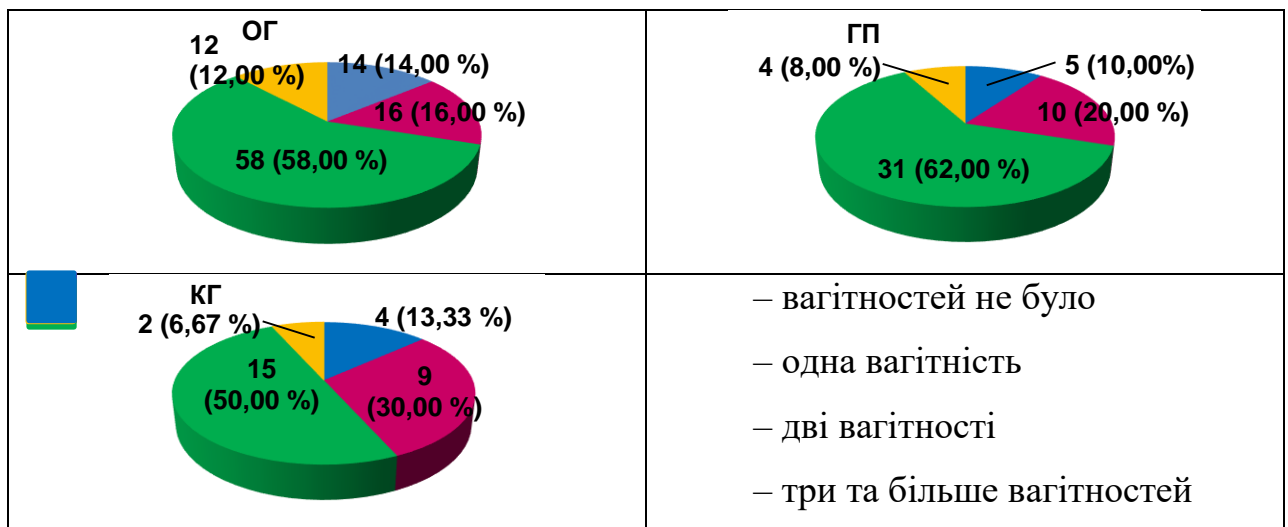


Рис. 4.12. Розподіл обстежених жінок за кількістю вагітностей.

Розподіл жінок за кількістю пологів співпадав у всіх групах (рис. 4.13.).

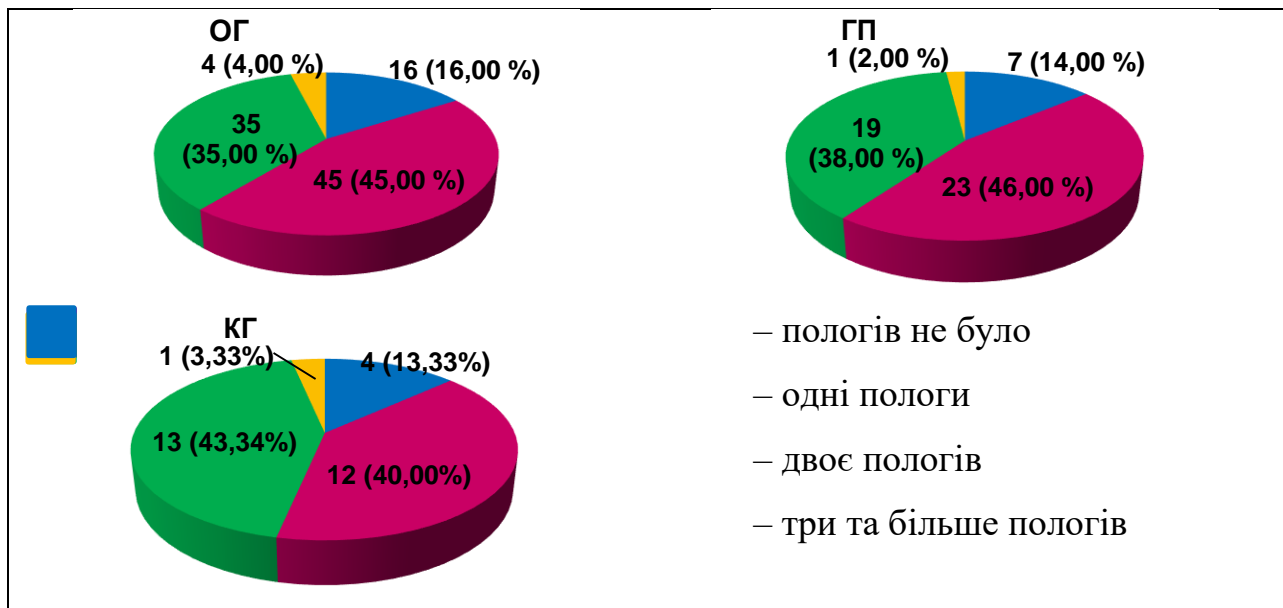


Рис. 4.13. Розподіл обстежених жінок за кількістю пологів.

Проте, кількість осіб з негативними перинатальними наслідками (артифіціальний аборт, мимовільний викидень, аборт, що не відбувся, позаматкова вагітність) в основній групі (30 (30,00 %) пацієнток) та в групі порівняння (15 (30,00 %) осіб) була в 2,25 рази більшою відносно контрольної груп (4 (13,33 %) жінок; рис. 4.14).

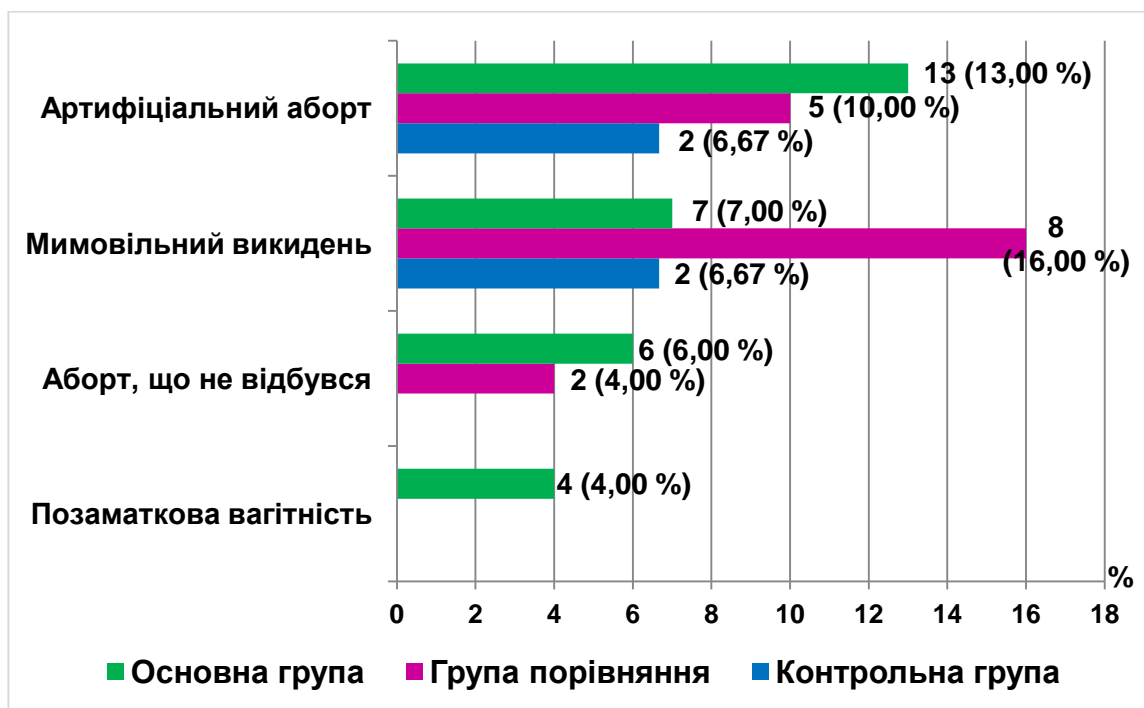


Рис. 4.14. Репродуктивні втрати у обстежених жінок.

Слід відмітити, серед жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом 4 (4,00 %) та 7 (7,00 %) хворих мали в анамнезі по два мимовільні викидні та по два артіфіціальні аборти, відповідно, серед жінок з АМК без хронічного стресу – 2 (8,00 %) та 1 (2,00 %) пацієнтки.

Кількість хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом, у яких діагностовано екстрагенітальну патологію (44 (44,00 %) пацієнток), була більшою в 1,89 рази, ніж в контрольній групі (7 (23,33 %) жінок; табл. 4.15). Проте, особливих відмінностей стосовно наявних нозологій у обстежених різних груп не виявлено. У 13 (13,00 %) хворих основної групи та 4 (8,00 %) хворих групи порівняння діагностовано дві соматичні патології. Найбільш часто серед осіб всіх груп виявляли хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит, панкреатит, холецистит, виразкова хвороба шлунку).

Таблиця 4.15.

Характер екстрагенітальної патології у обстежених жінок (абс. ч., %)

Патологія	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Хронічний гастрит	4	4,00	1	2,00	2	6,67
Хронічний панкреатит	6	6,00	3	6,00	1	3,33
Хронічний холецистит	7	7,00	3	6,00	1	3,33
Виразкова хвороба шлунку	1	2,00	-	-	-	-
Хронічний пієлонефрит	9	9,00	7	14,00	1	3,33
Хронічний цистит	1	1,00	-	-	-	-
Гіпертонічна хвороба I-II ст.	9	9,00	1	2,00	-	-
Остеохондроз	6	6,00	5	10,00	-	-

Продовж.табл. 4.15.

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок I-II ст.	7	7,00	4	8,00	1	3,33
Міопія I-II ст.	6	6,00	3	6,00,	1	3,33
Мігрень	4	4,00	-	-	-	-
Дифузний (ендемичний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю	3	3,00	1	2,00	-	-
Хронічний бронхіт	1	1,00	-	-	-	-
Цукровий діабет, пов'язаний з недостатнім харчуванням без ускладнень	2	2,00	-	-	-	-
Псоріаз	1	1,00	-	-	-	-

У більшості пацієток ОГ та ГП діагностовано хронічну АМК – 92 (92,00 %) та 47 (94,00 %) хворих, відповідно, гостру АМК встановлено у 8 (8,00 %) та 3 (6,00 %) обстежених, ТМК – 29 (29,00 %) та 18 (36,00 %) жінок.

Результати клінічного обстеження пацієток, даних анамнезу, УЗД органів малого тазу та гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки демонструють, що кількість причин структурного характеру переважала відносно випадків функціональних факторів виникнення АМК (рис 4.16.).

У 12 (12,00 %) хворих ОГ та 11 (22,00 %) осіб ГП відмічено два фактори розвитку АМК, при чому всі випадки відносили до PALM-причин. Таким чином, загальна кількість структурних чинників в групі пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом становила 112, в групі жінок з АМК без хронічного стресу – 61. Отже, відношення PALM-причин до SOEIN-факторів в ОГ була 68 (60,71 %):44 (39,29 %) випадків, в ГП – 49 (80,33 %):12 (19,67 %).

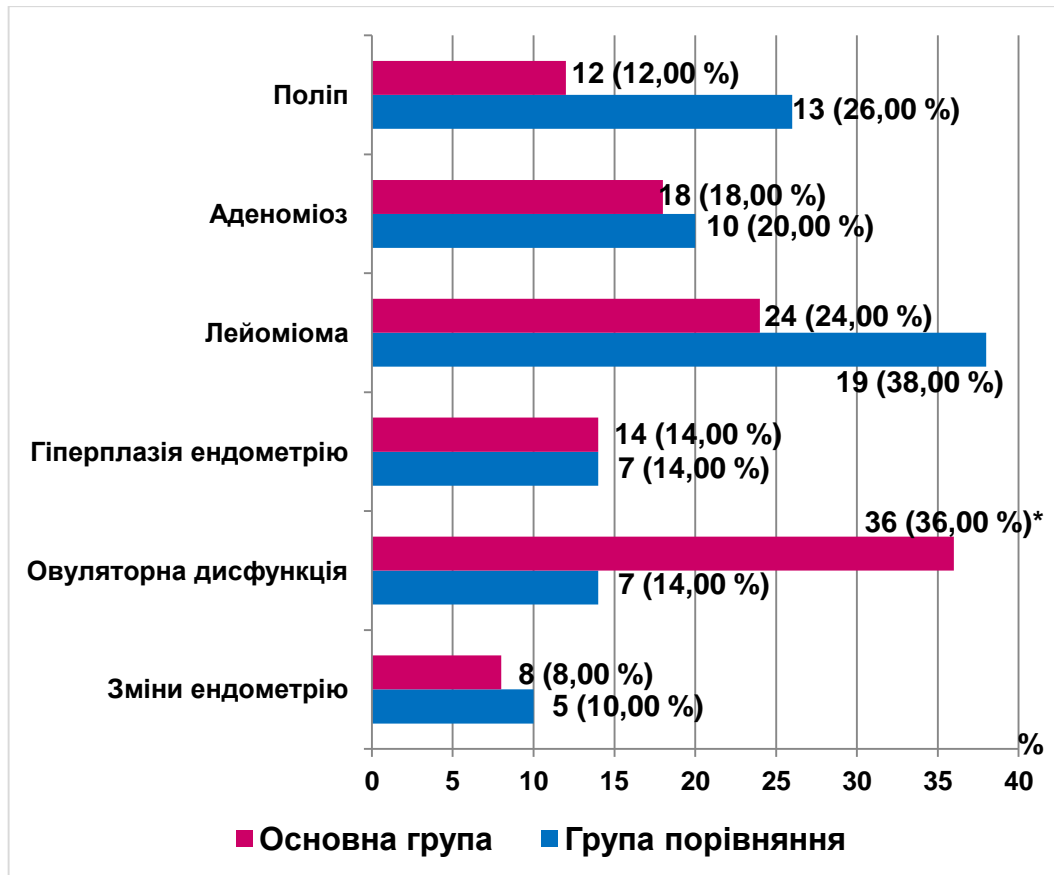


Рис. 4.16. Фактори виникнення АМК у обстежених жінок.

Позначення: * – достовірність до ГП ($p < 0,05$)

В основній групі найбільш часто діагностовано овуляторну дисфункцію (36,00 %), лейоміому (24,00 %) та аденоміоз (18,00 %), в групі порівняння – лейоміому (38,00 %), поліпи ендометрію (26,00 %) та аденоміоз (20,00 %). Слід вказати, що поширення овуляторної дисфункції в основній групі було в 2,57 рази частіше, ніж в групі порівняння ($\chi^2=6,85$, $p=0,009$).

Серед 24 випадків лейоміоми матки у хворих основної групи та 19 випадків у пацієток групи порівняння лейоміома деформувала порожнину матки та відповідала типам 0-2 у 21 (87,5 %) та 13 (68,42 %) пацієток, відповідно (рис. 4.17). У цих жінок вона була причиною АМК. У 3 (12,5 %) жінок основної групи та 6 (31,58 %) групи порівняння лейоміома матки не деформувала її порожнину та відповідала типам 4-6. У таких хворих причиною АМК була інша гінекологічна патологія.

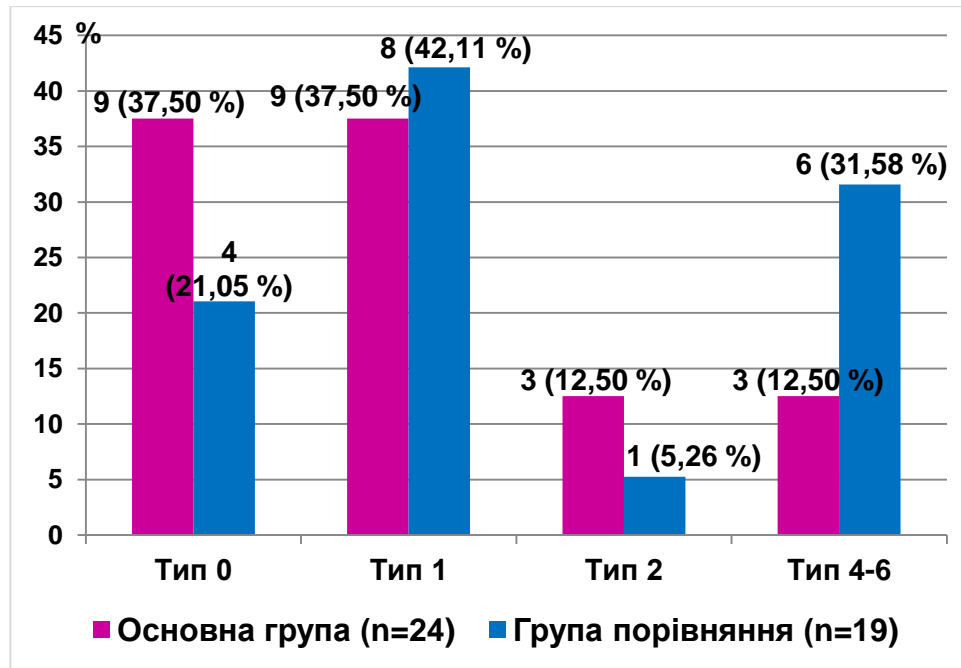


Рис. 4.17. Тип лейоміоми у обстежених жінок.

9 (9,00 %) пацієток основної групи та 2 (4,00 %) – групи порівняння повторно звернулись з приводу АМК. Тільки 2 (2,00 %) хворі основної групи не дотримувались попередньо призначеного гормонального лікування, решта осіб в обох групах відмовились від призначеної терапії.

Результати гістологічного дослідження матеріалу порожнини матки свідчать, що майже у половини пацієток із хронічним психоемоційним стресом (41 (41,00 %) жінка) ендометрій мав нормальну структуру, що було в 1,71 рази більше, ніж у хворих без хронічного стресу (12 (24,00 %) випадків), в 24 (24,00 %) осіб він був проліферативний (рис. 4.18). Серед патологічних станів тканини, отриманої з порожнини матки, у хворих основної групи найбільш часто відмічено наявність субмукозної лейоміоми матки (21 (21,00 %) обстежених).

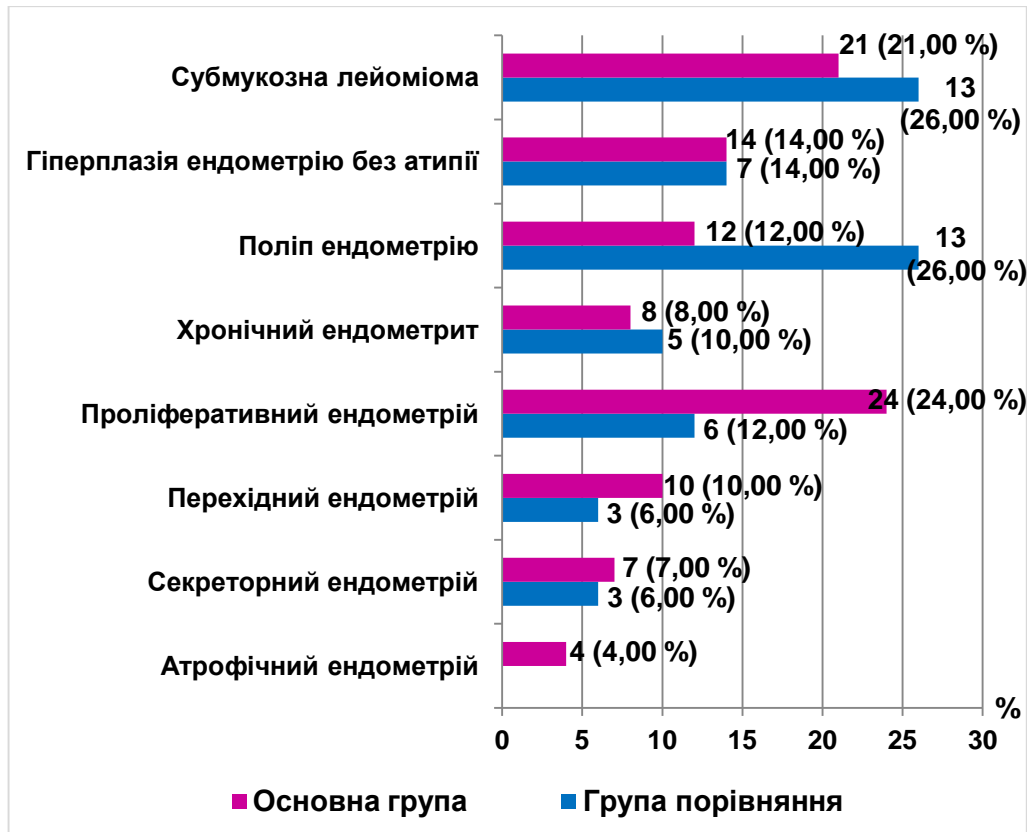


Рис. 4.18. Гістологічна характеристика матеріалу з порожнини матки у обстежених жінок з АМК.

Тоді як у хворих групи порівняння за даними гістологічного дослідження однаково часто виявляли поліпи ендометрію, лейоміому матки (по 13 (26,00 %) осіб) та незмінений ендометрій (12 (24,00 %) пацієнток).

Висновки до розділу 4.

Таким чином, дослідження соціального, репродуктивного, соматичного та клінічного анамнезу дозволяє зробити висновки:

1. У пацієнток репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу не виявлено значення вікового фактору, місця проживання, рівня освіти, індексу маси тіла в генезі вказаної гінекологічної патології.
2. У жінок репродуктивного віку з АМК в умовах хронічного психоемоційного стресу відносно хворих з аномальними матковими

кровотечами без хронічного стресу та здорових осіб достовірно частіше встановлено інтелектуальний тип зайнятості (ВШ=9,21, ДІ=4,14-20,50, $p<0,001$ та ВШ=10,61, ДІ=4,17-26,97, $p<0,001$, відповідно), понаднормову зайнятість (ВШ=3,43, ДІ=1,12-10,55, $p=0,03$ та ВШ=8,66, ДІ=1,12-67,09, $p=0,04$), незбалансований режим праці та відпочинку (ВШ=2,29, ДІ=1,11-4,74, $p=0,02$ та ВШ=8,71, ДІ=3,43-22,08, $p<0,001$), робота на керівній посаді (ВШ=4,64, ДІ=1,68-12,76, $p=0,003$ та ВШ=7,21, ДІ=1,62-32,09, $p=0,009$).

3. Для жінок з аномальними матковими кровотечами характерним є збільшення кількості випадків гінекологічної патології, яка частіше зустрічається у пацієток на фоні хронічного психоемоційного стресу. Найбільш часто у них діагностовано передменструальний синдром (в 2,19 рази ($\chi^2=11,65$, $p<0,001$) відносно хворих з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу та 3,42 рази ($\chi^2=13,48$, $p<0,001$) порівняно зі здоровими жінками) та альгодисменореєю (в 1,86 ($\chi^2=4,50$, $p=0,034$) та 4,10 рази ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$), відповідно). Кількість випадків лейоміоми матки серед пацієток з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом перевищувало показник здорових жінок в 7,21 рази ($\chi^2=5,08$, $p=0,02$), ендометріозу – 3,15 рази.

Частка хворих лейоміомою матки серед осіб з АМК без хронічного стресу перевищувала кількість здорових жінок – в 10,81 рази ($\chi^2=9,32$, $p=0,002$), передменструальним синдромом, альго-дисменореєю та ендометріозом – відповідно, 1,56, 2,20 та 3,30 рази.

4. Частка повторновагітних жінок серед пацієток з АМК з (70,00 %) та без хронічного стресу (70,00 % пацієток) була в 1,24 рази більшою відносно здорових жінок (56,67 % осіб), так і кількість обстежених із негативними перинатальними наслідками – в 2,25 рази (30,00 %, 30,00 % та 13,33 % жінок, відповідно).

5. У жінок з аномальними матковими кровотечами в репродуктивному віці та хронічним психоемоційним стресом найчастіше

зустрічаються наступні відхилення клінічних параметрів менструального циклу: міжменструальні кровотечі (38,00 %), тривала менструальна кровотеча (31,00 %), рясна кровотеча (29,00 %), часта кровотеча (27,00 %), у пацієток без хронічного стресу – рясна кровотеча (36,00 %), тривала менструальна кровотеча (34,00 %), міжменструальна кровотеча (30,00 %) та часта кровотеча (26,00 %).

6. У хворих з аномальними матковими кровотечами в репродуктивному віці структурні причини виникнення аномальних маткових кровотеч переважають над функціональними. У пацієток з хронічним стресом найбільш часто діагностують овуляторну дисфункцію (36,00 %), лейоміому (24,00 %) та аденоміоз (18,00 %), без хронічного стресу – лейоміому (38,00 %), поліпи ендометрію (26,00 %) та аденоміоз (20,00 %). Слід вказати, що кількість випадків овуляторної дисфункції у жінок з хронічним стресом була в 2,57 рази більшою, у пацієток без хронічного стресу ($\chi^2=6,85$, $p=0,009$).

Основні положення даного розділу викладені у публікації автора [52]:

Федосюк КВ. Клінічні особливості аномальних маткових кровотеч у жінок в стані хронічного стресу. In: Conference proceedings of International scientific and practice conference. Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects; 2021 Feb 26-27; Lublin. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publising"; 2021. p. 140–2. DOI: 10.30525/978-9934-26-038-4-38.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ПСИХОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ТА ХРОНІЧНИМ ПСИХОЕМОЦІЙНИМ СТРЕСОМ

5.1. Психофункціональна характеристика хворих з аномальними матковими кровотечами залежно від наявності хронічного психоемоційного стресу

Рівень сприйманого стресу, оцінений за шкалою PSS-10, у пацієток з АМК на фоні хронічного психоемоційного стресу був підвищений в 1,97 рази ($32,24 \pm 0,44$, $p < 0,001$), а у хворих з АМК без хронічного стресу – в 1,12 рази ($18,24 \pm 0,66$) відносно здорових жінок ($16,33 \pm 0,64$).

Середній бал шкали психологічного стресу Л. Рідера у осіб основної групи відповідав середньому рівню, групи порівняння та контролю – низькому. У хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом він становив $2,11 \pm 0,05$ балів та був достовірно меншим відносно здорових жінок ($2,94 \pm 0,09$ балів, ($p < 0,001$)) та пацієток з АМК без хронічного стресу ($2,88 \pm 0,05$ бали, ($p < 0,001$)). Більшість обстежених всіх груп мали середній рівень стресу – 63 (63,00 %) жінок в основній групі, 31 (62,00 %) – в групі порівняння та 16 (53,33 %) – контрольній. Високий рівень стресу встановлено у більше, ніж третини хворих основної групи (37 (37,00 %) осіб), при відсутності таких в контрольній та групі порівняння ($p < 0,001$). У 19 (38,00 %) осіб з АМК без хронічного стресу та 14 (46,67 %) здорових жінок рівень стресу був низьким ($p < 0,001$ відносно основної групи).

Отримані результати методики «Оцінка професійного стресу» свідчать, що середній показник у жінок з АМК та хронічним стресом перевищує

середнє значення здорових жінок на 46,57 % ($52,72 \pm 1,09$ та $35,97 \pm 1,52$ бали, відповідно ($p < 0,001$)). А рівень стресу у хворих групи порівняння ($37,16 \pm 1,51$ бали) практично відповідав величині осіб контрольної групи. Нами встановлено відсутність обстежених із низьким рівнем стресу в основній групі проти 11 (36,67 %; $\chi^2 = 35,46$, $p < 0,001$) жінок в контрольній групі та 15 (30,00 %; $\chi^2 = 30,08$, $p < 0,001$) хворих в групі порівняння (рис. 5.1.). Більше половини пацієток в основній групі мали високий рівень професійного стресу (54 (54,00 %) жінок) проти відсутніх таких осіб в контрольній групі ($\chi^2 = 25,53$, $p < 0,001$) та 4 (8,00 %) хворих в групі порівняння ($\chi^2 = 27,83$,

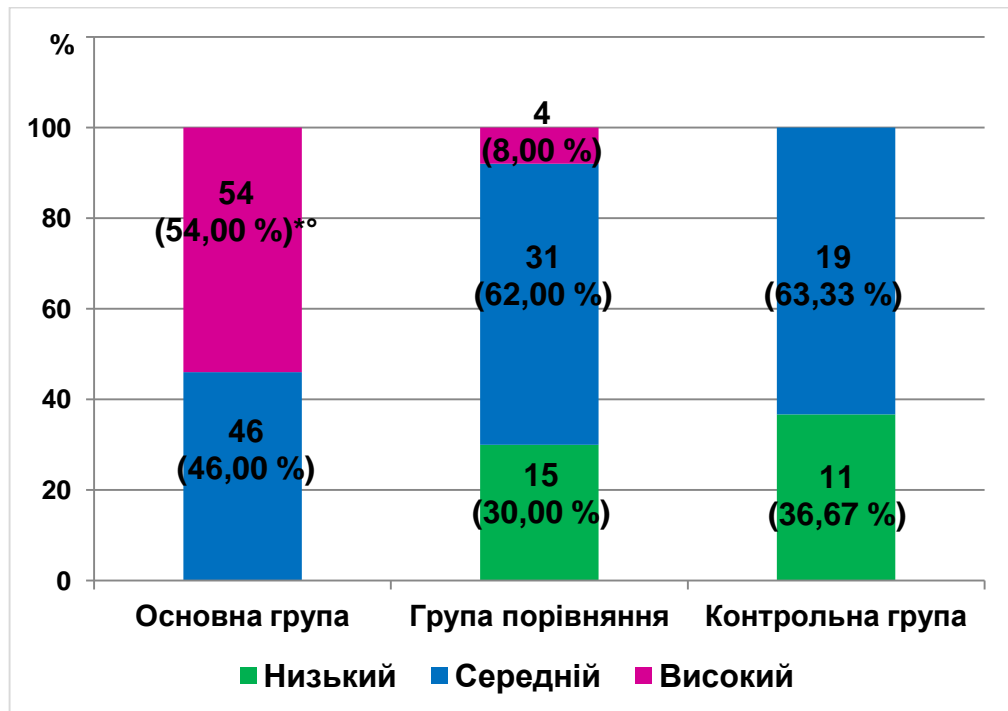


Рис. 5.1. Розподіл обстежених жінок за рівнем професійного стресу.

Позначення:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

Аналіз результатів методики «Визначення стресостійкості та соціальної адаптації» вказує, що частка осіб із високим ступенем опірності до стресу становила переважну більшість серед здорових жінок (73,33 %) та хворих з

АМК без хронічного стресу (74,00 %; рис. 5.2). А серед пацієток з АМК та хронічним стресом переважали жінки з граничним ступенем опірності (58,00 %), яких було в 2,17 ($\chi^2=7,85$, $p=0,005$) та 2,23 ($\chi^2=12,44$, $p<0,001$) рази більше порівняно з контрольною та групою порівняння, відповідно. Також, слід відмітити, що серед здорових жінок та пацієток з АМК без хронічного стресу не було осіб із низькою опірністю до стресу на відміну від групи хворих з АМК та хронічним стресом, кількість яких становила 42,00 % ($p<0,001$).

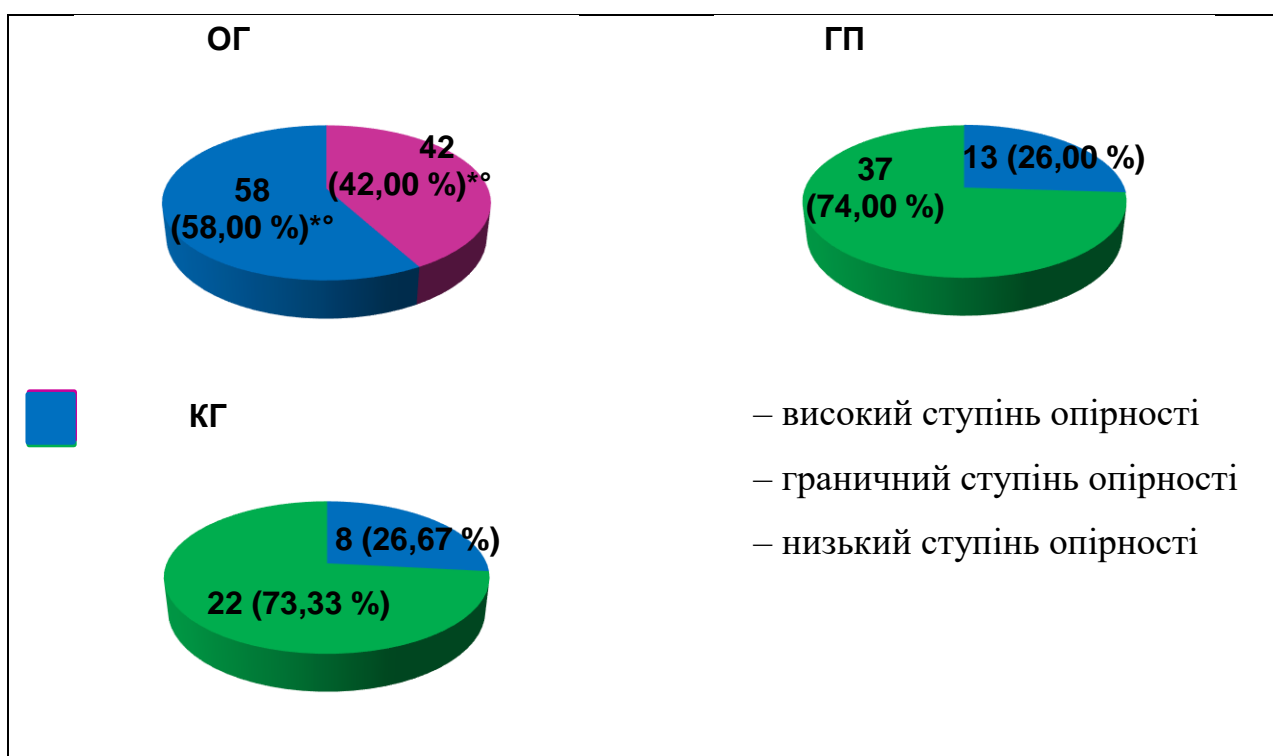


Рис. 5.2. Рівень опірності стресу, встановлений за методикою «Визначення стресостійкості та соціальної адаптації», у обстежених жінок.

Позначення:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p<0,05$).

За результатами аналізу шкали Ч. Д. Спілберга-Ю. Л. Ханіна у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом рівень особистісної тривожності був достовірно вищим ($44,07\pm 1,05$ балів) порівняно з пацієтками з АМК без хронічного стресу ($40,08\pm 1,20$ балів, $p=0,04$) та здоровими жінками

(37,80±1,29 балів, $p<0,001$). Однак, у всіх групах середній показник особистісної тривожності відповідав помірному рівню.

За розподілом осіб за рівнем особистісної тривожності значущих відмінностей між групами не було. В ОГ відмічено найбільше жінок із високим рівнем, в ГП та КГ – помірним. У 47 (47,00 %) хворих з АМК та хронічним стресом констатовано високий рівень особистісної тривожності, 43 (43,00 %) – помірний, 10 (10,00 %) – низький. У пацієток з АМК без хронічного стресу частка обстежених із різними рівнями становила, відповідно, 18 (36,00 %), 28 (56,00 %) та 4 (8,00 %) осіб, у здорових жінок – 9 (30,00 %), 19 (63,33 %) та 2 (6,67 %).

Оцінка середнього показника реактивної тривожності свідчить про його високий рівень у жінок ОГ (48,15±0,85 балів), що було достовірно більше відносно хворих ГП (42,42±1,21 бал, $p<0,001$) та КГ (39,80±1,43 бали, $p<0,001$). В останніх двох групах реактивна тривожність відповідала помірному ступеню.

Частка осіб із високим рівнем реактивної тривожності була найбільшою у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом – 58 (58,00 %) хворих, $p=0,03$ відносно контрольної групи). У 42 (42,00 %) хворих основної групи рівень реактивної тривожності був помірним. В групі порівняння та контрольній групі жінки з помірним рівнем реактивної тривожності становили переважну більшість – 27 (54,00 %) та 19 (63,33 %) осіб, 2 (4,00 %) та 1 (3,33 %) пацієтки мали низький рівень, відповідно, 21 (42,00 %) та 10 (33,34 %) – високий.

Нами встановлено, що у хворих з АМК наявне значуще зниження всіх параметрів функціональних станів (самопочуття, активність, настрої) відносно здорових жінок, що особливо було виражено у пацієток на фоні хронічного психоемоційного стресу (табл. 5.3.). Середнє значення параметру «Самопочуття» у жінок основної групи було на 26,68 % менше порівняно з контрольною групою ($p<0,001$), у пацієток групи порівняння – 12,16 %

($p < 0,01$). У хворих з АМК та хронічним стресом показник параметру «Активність» був на 25,32 % меншим відносно значення здорових жінок ($p < 0,001$), у осіб з АМК без хронічного стресу – на 13,94 % ($p = 0,02$). А зниження параметру «Настрій» у жінок основної групи становило 23,17 % порівняно з контрольною ($p < 0,001$), групи порівняння – 15,51 % ($p = 0,004$).

Таблиця 5.3.

Психоемоційний стан обстежених жінок за методикою “Самопочуття, активність, настрої”, бали ($M \pm m$)

Параметр	ОГ (n=100)	ГП (n=50)	КГ (n=30)
Самопочуття	4,04±0,12* [°]	4,84±0,17*	5,51±0,28
Активність	4,07±0,12* [°]	4,69±0,19*	5,45±0,18
Настрій	4,31±0,13*	4,74±0,17*	5,61±0,24

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

Таким чином, нами встановлено, що серед хворих з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом наявна збільшена частка осіб із підвищеним рівнем психологічного стресу, сприйманого стресу, професійного стресу та низькою опірністю до стресу, більші величини особистісної та реактивної тривожності та зниження показників параметрів «Самопочуття», «Активність» та «Настрій» відносно осіб з аномальними матковими кровотечами без стресу та здорових жінок.

5.2. Лабораторні методи дослідження жінок з АМК на фоні хронічного психоемоційного стресу

Гормональний гомеостаз у жінок з аномальними матковими кровотечами

При дослідженні концентрації гормонів в ранню фолікулярну фазу МЦ отримано наступні результати, наведені в табл. 5.4. Зміни гормонального гомеостазу відмічені у жінок з АМК як на фоні хронічного психоемоційного стресу, так і в умовах без стресу.

Таблиця 5.4.

Концентрація гормонів в сироватці крові у обстежених жінок в фолікулярну фазу менструального циклу (M±m)

Гормон	ОГ (n=100)	ГП (n=50)	КГ (n=30)
Естрадіол, пг/мл	79,55±3,15*°	96,80±3,47*	127,29±5,95
Прогестерон, нг/мл	2,65±0,10*°	3,35±0,11*	4,29±0,40
Лютеїнізуючий гормон, МОд/л	5,28±0,14*°	6,00±0,28	6,78±0,30
Фолікулостимулюючий гормон, МО/л	2,39±0,14*°	3,35±0,20*	4,30±0,23
Тестостерон, нмоль/л	2,00±0,11	1,95±0,18	1,67±0,20
Пролактин, МОд/мл	505,61±15,80*°	392,69±16,30	356,26±25,56
Кортизол, нмоль/л	500,20±12,13*°	332,31±13,32*	273,40±16,35

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ (p<0,05);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП (p<0,05).

Так, встановлено зменшення вмісту естрадіолу, ФСГ, ЛГ та прогестерону в сироватці крові у хворих основної групи та групи порівняння відносно контрольних осіб. Зниження рівня естрадіолу у пацієток основної групи виявлено на 37,50 % (p<0,001), групи порівняння – 23,95 % (p<0,001) порівняно зі здоровими жінками.

Концентрації ФСГ та прогестерону також були у жінок з АМК достовірно меншими, ніж у здорових осіб – на 44,42 % ($p < 0,001$) і 38,32 % ($p < 0,001$) в умовах хронічного психоемоційного стресу, відповідно, та на 22,09 % ($p = 0,001$) і 21,91 % ($p = 0,045$) – у хворих без стресу.

Рівень ЛГ в сироватці крові пацієток основної групи був значуще меншим на 22,12 % ($p < 0,001$), ніж у жінок контрольної групи. Зниження рівня даного гормону у хворих групи порівняння було незначне і становило 11,50 % менше відносно здорових осіб.

Вміст тестостерону у пацієток з АМК в обох групах незначно перевищував показник здорових жінок і достовірно не відрізнявся від нього.

Натомість, встановлено зростання вмісту пролактину та кортизолу у жінок з АМК. Так, відмічено достовірне перевищення концентрації кортизолу у пацієток на фоні хронічного психоемоційного стресу на 82,96 % ($p < 0,001$) відносно здорових пацієток, у осіб з АМК без хронічного стресу – на 21,55 % ($p = 0,007$). Значущі зміни рівня пролактину відмічені лише у хворих основної групи, у яких він був на 41,92 % більшим ($p < 0,001$), ніж в контрольній групі. А у пацієток групи порівняння значення даного гормону перевищувало показник здорових жінок лише на 10,23 % ($p = 0,27$).

Аналіз отриманих середніх значень рівня естрадіолу в лютеїнову фазу МЦ свідчить про зниження його концентрації у пацієток з АМК та хронічним стресом на 23,76 % відносно здорових жінок ($p < 0,001$), у хворих з АМК без хронічного стресу – на 15,70 % ($p < 0,001$; табл. 5.5.).

Рівень прогестерону був найбільш зниженим серед жіночих статевих гормонів у пацієток основної групи – на 46,00 % менше порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), у хворих групи порівняння – на 30,93 % ($p < 0,001$). Відмічено значуще зниження концентрації ЛГ у осіб основної груп відносно здорових жінок на 19,79 % ($p = 0,045$), ФСГ – 12,88 %.

Таблиця 5.5.

Концентрація гормонів в сироватці крові у обстежених жінок в лютеїнову фазу менструального циклу (M±m)

Гормон	ОГ (n=100)	ГП (n=50)	КГ (n=30)
Естрадіол, пг/мл	110,93±3,44*°	122,67±3,68*	145,51±4,19
Прогестерон, нг/мл	11,40±0,63*°	14,58±0,87*	21,11±0,98
Лютеїнізуючий гормон, МОд/л	4,66±0,31*	5,12±0,31	5,81±0,66
Фолікулостимулюючий гормон, МО/л	3,18±0,15	3,37±0,17	3,65±0,33
Тестостерон, нмоль/л	1,39±0,06	1,29±0,10	1,26±0,16
Пролактин, МОд/мл	592,34±26,14*°	471,70±28,83	422,77±38,55

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

Перевищення вмісту пролактину у пацієток з АМК на фоні хронічного стресу становило 40,11 % ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими жінками, хворих з АМК без хронічного стресу – 11,58 %.

Достовірних відмінностей рівня тестостерону в сироватці крові у жінок з АМК, концентрацій ЛГ та пролактину у жінок групи порівняння відносно осіб контрольної групи не встановлено. Слід зазначити, що у хворих з АМК на фоні хронічного стресу вміст естрадіолу та прогестерону був достовірно меншим порівняно з жінками з АМК без хронічного стресу, а пролактину та кортизолу – значуще більшим.

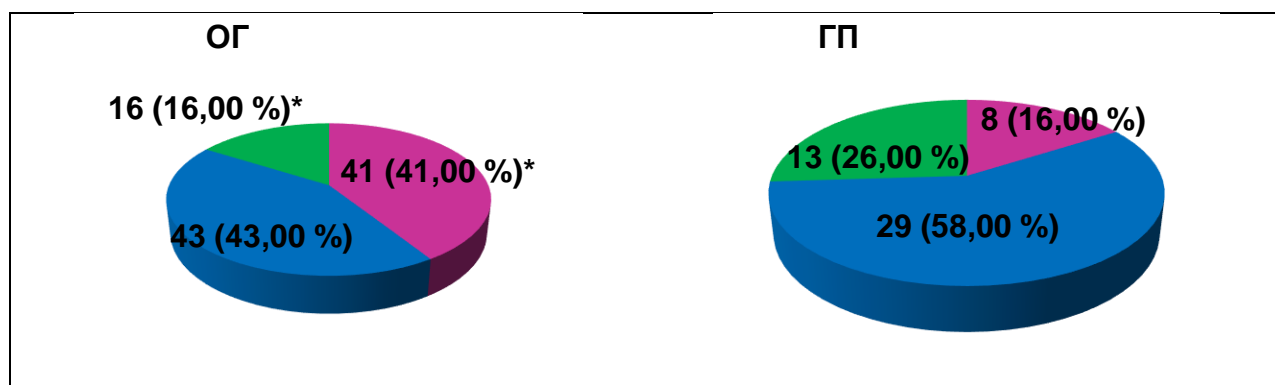
Таким чином, аналіз отриманих результатів концентрацій гормонів в сироватці крові вказує на недостатній рівень естрадіолу, прогестерону, підвищений вміст пролактину у пацієток з аномальними матковими кровотечами в обидві фази менструального циклу, зростання концентрації

кортизолу в фолікулярну фазу циклу. Вказані зміни особливо були виражені у хворих із хронічним психоемоційним стресом. Також у жінок в умовах хронічного стресу відмічено достовірне зниження лютеїнізуючого гормону в обидві фази менструального циклу та фолікулостимулюючого гормону в фолікулярну фазу.

Оцінка вітаміну D у обстежених жінок

При вивченні концентрації вітаміну D в сироватці крові обстежених жінок встановлено, що його рівень був достовірно меншим у пацієток з АМК, ніж у здорових жінок. Так, у хворих з АМК та хронічним стресом відмічено зниження його концентрації на 28,01 % порівняно з особами в контрольній групі ($21,49 \pm 0,76$ нг/мл та $29,85 \pm 1,68$ нг/мл, відповідно ($p < 0,001$)), у жінок з АМК без хронічного стресу – на 13,94 % ($25,69 \pm 1,04$ нг/мл ($p = 0,045$)).

В основній групі кількість жінок з оптимальним вмістом вітаміну D була в 2,29 рази меншою, ніж в контрольній ($\chi^2 = 4,80$, $p = 0,03$), в групі порівняння – в 1,41 рази (рис. 5.6.). Частка осіб із дефіцитом вітаміну D серед хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом перевищувала в 4,10 рази ($\chi^2 = 8,57$, $p = 0,003$) частку серед здорових жінок, та в 2,56 рази – відносно пацієток з АМК без хронічного стресу. Таким чином, розподіл жінок за рівнем вітаміну D достовірно відрізнявся між пацієтками основної та контрольної груп. Значущих відмінностей між частками жінок із різною



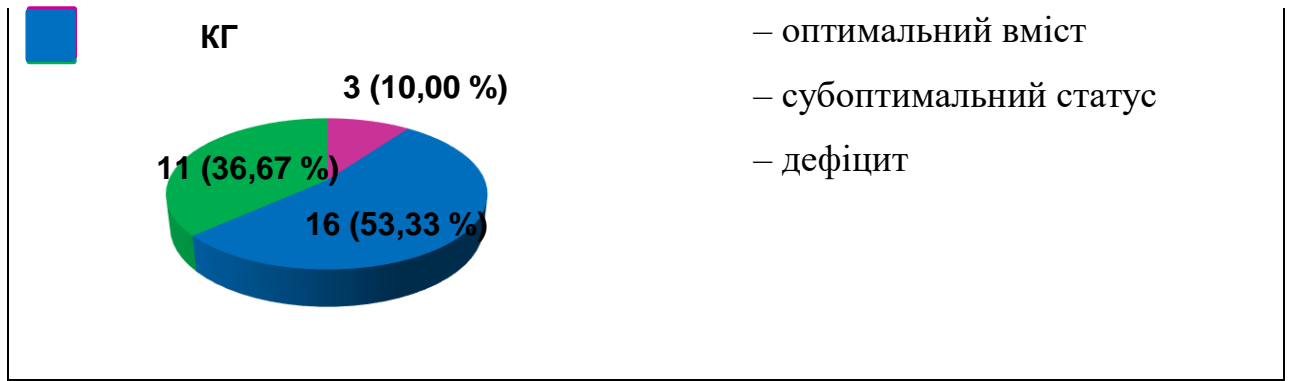


Рис. 5.6. Розподіл жінок за рівнем вітаміну D в сироватці крові у обстежених жінок.

Позначення: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$)

концентрацією вітаміну D між групою порівняння та контрольною групою не встановлено.

Отже, у хворих з аномальними матковими кровотечами відмічається зниження концентрації вітаміну D відносно здорових жінок, яке поглиблюється в умовах хронічного психоемоційного стресу.

Показники залізодефіцитних станів

Аномальні маткові кровотечі привели до розвитку ЗДА у 38 (38,00 %) жінок основної групи та 16 (32,00 %) хворих групи порівняння, що було в 3,80 ($\chi^2=7,13$, $p=0,008$) та 3,20 рази ($\chi^2=3,87$, $p=0,049$) частіше відносно здорових жінок (рис. 5.7.). З них у 11 (11,00 %) та 5 (10,00 %) пацієнок, відповідно, діагностовано ЗДА середнього ступеня тяжкості проти відсутності таких пацієнок серед здорових жінок.

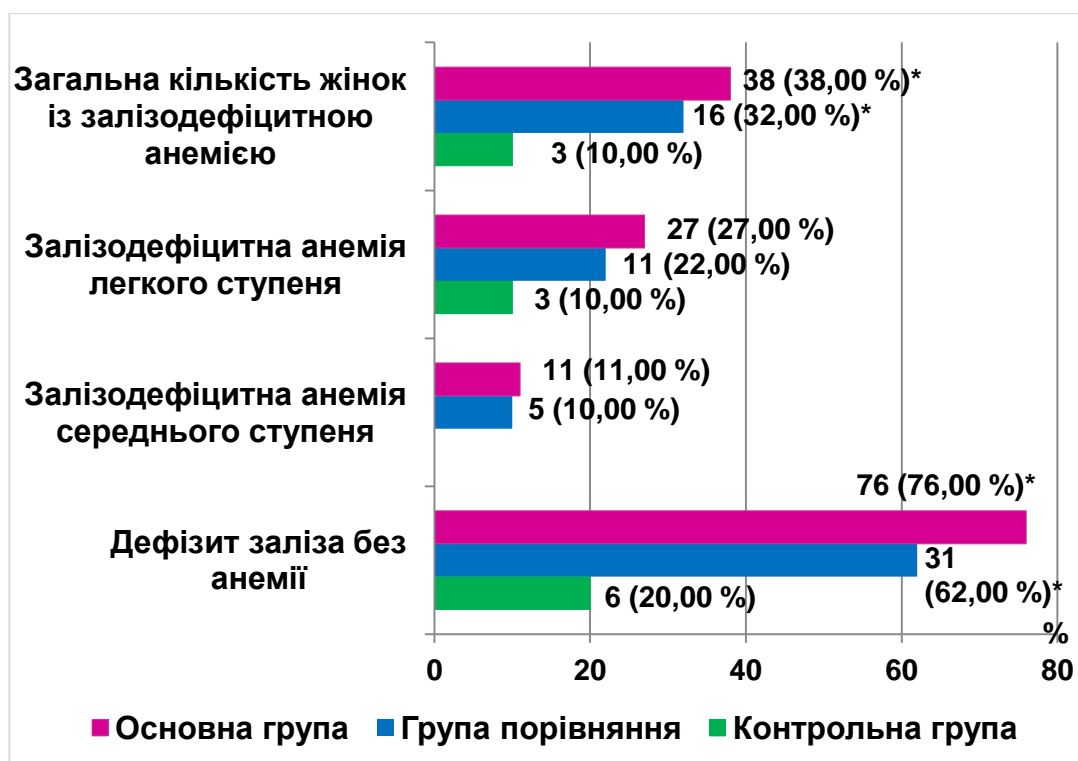


Рис. 5.7. Поширення залізодефіцитної анемії та дефіциту заліза без анемії у обстежених жінок.

Позначення: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$)

Кількість обстежених із дефіцитом заліза сироватки крові без анемії серед хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом була 3,80 рази більшою, ніж серед здорових жінок ($\chi^2=28,72$, $p < 0,001$), 1,23 рази відносно групи порівняння; серед пацієток з АМК без хронічного стресу – в 3,10 рази ($\chi^2=11,67$, $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Таким чином, стан аномальної маткової кровотечі більше, ніж у третині випадків, супроводжується залізодефіцитною анемією, та більш, ніж у половини хворих діагностують дефіцит заліза.

Стан мікробіоценозу піхви

Стани, які констатують патологічні виділення з піхви, виявлено у пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом в 4,10 рази частіше, ніж у здорових жінок (41 (41,00 %) та 3 (10,00 %) осіб, відповідно; $\chi^2=8,57$,

$p=0,003$), без хронічного стресу – в 3,20 рази (16 (32,00 %) пацієток; $\chi^2=3,87$, $p=0,049$). Проте, оцінка скарг пацієток демонструє, що більшість хворих з АМК не вказує на специфічні симптоми патологічного мікробіоценозу піхви (рис. 5.8.). Із загальної кількості обстежених із патологічними вагінальними виділеннями тільки 29 (70,73 %) хворих ОГ та 10 (62,5 %) пацієток групи порівняння мали відповідні скарги проти 3 (100,00 %) жінок КГ.

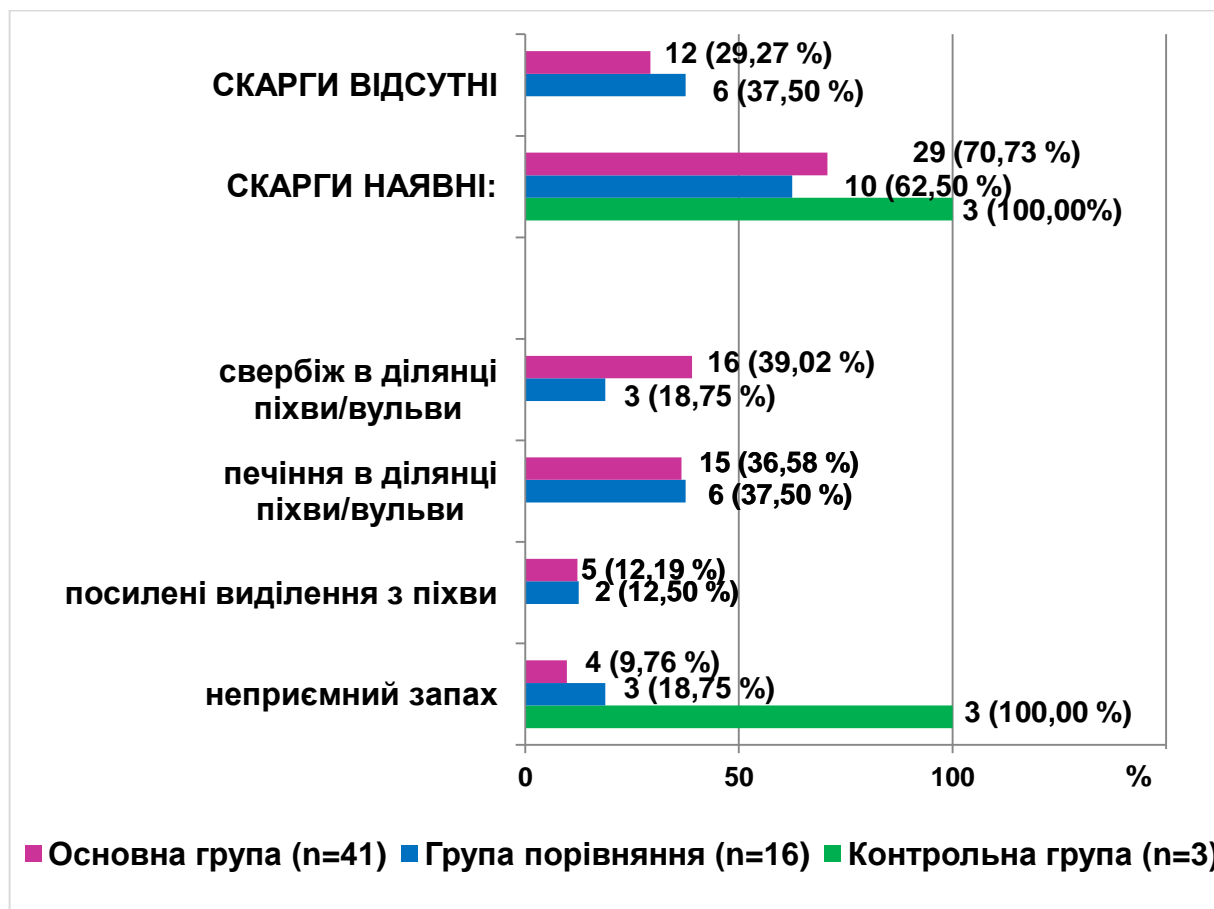


Рис. 5.8. Характер скарг стосовно патологічних вагінальних виділень у жінок із патологічними виділеннями з піхви.

Найбільш поширеними скаргами у обстежених з АМК та хронічним психоемоційним стресом були відчуття печіння та/або поколювання в піхві та вульві (15 (36,58 %) хворих) та біль та свербіж у піхві (16 (39,02 %) пацієток). 11 (11,00 %) хворих основної групи та 5 (10,00 %) пацієток групи порівняння мали дві скарги.

Зміни тканин піхви при огляді в дзеркалах відмічено у 32 (32,00 %) жінок основної групи, 10 (20,00 %) – групи порівняння та 2 (6,67 %) жінок контрольної групи. Вони проявлялись переважно гіперемією тканин стінок піхви у всіх обстежених. У 8 % хворих з АМК із та без хронічного психоемоційного стресу виявлено набряк тканин піхви.

Таким чином, встановлено, що в основній групі стани, пов'язані з патологічними виділеннями з піхви, діагностовано в 1,28 рази частіше, ніж в групі порівняння; біля третини пацієток з АМК із загальної кількості жінок із діагностованими станами, які асоціюються з патологічними вагінальними виділеннями, не мали скарг, пов'язаних із порушенням мікробіоценозу піхви (12 (29,27 %) хворих в основній групі та 6 (37,50 %) осіб в групі порівняння), а також змін слизової оболонки піхви та вульви не виявлено у кожної п'ятої жінки в основній групі (9 (21,95 %) осіб) та кожної третьої – в групі порівняння (6 (37,5 %) пацієток).

Найбільш часто у обстежених всіх груп діагностували кандидозний вульвовагініт – 16 (16,00 %) жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом, 11 (22,00 %) – з АМК без хронічного стресу та 3 (10,00 %) здорових обстежених (табл. 5.9.). Слід звернути увагу на поширення бактеріального вагінозу та хламідіозу серед жінок основної групи (14 (14,00 %) та 9 (9,00 %) осіб, відповідно), що було значно більше, ніж в інших групах.

Два патологічні стани, пов'язані із виділеннями з піхви, встановлено у 10 (10,00 %) хворих основної групи та 1 (2,00 %) – групи порівняння.

Звертає на себе увагу, що інфекції TORCH-групи загалом діагностовано у 14 (14,00 %) осіб з АМК та хронічним стресом проти 3 (6,00 %) жінок з АМК без хронічного стресу та відсутності таких випадків серед здорових жінок. Серед TORCH-інфекцій найбільш часто виявляли *Chlamydia trachomatis*.

Таблиця 5.9.

**Гінекологічна патологія нижнього відділу генітального тракту у
обстежених жінок (абс. ч., %)**

Патологія	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кандидоз	16	16,00	9	18,00	3	10,00
Бактеріальний вагіноз	14	14,00	4	8,00	-	-
Вульвовагініт змішаної етіології	5	5,00	1	2,00	-	-
Аеробний вагініт	2	2,00	1	2,00	-	-
Хламідіоз	9	9,00	1	2,00	-	-
Уреаплазмоз	3	3,00	1	2,00	-	-
Мікоплазмоз	1	1,00	1	2,00	-	-
Генітальний герпес	1	1,00	-	-	-	-

Результати бактеріологічного дослідження виділень із піхви вказують, що у тільки половини жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом виявлено нормальну мікрофлору піхви в достатній концентрації. Так, кількість осіб із достатньою концентрацією *Lactobacillus* spp. в основній групі була в 1,63 рази меншою порівняно з контрольною групою (53 (53,00 %) та 26 (86,67 %) жінок, відповідно; $\chi^2=9,60$, $p=0,002$), та в 1,21 рази – відносно групи порівняння (32 (64,00 %) пацієток), *Vifidobaterium* spp. – в 1,55 (58 (58,00 %) та 27 (90,00 %) обстежених; $\chi^2=9,07$, $p=0,003$) та 1,17 рази (39 (68,00 %) жінок), відповідно. Тоді як частка пацієток із нормальною мікрофлорою в достатній концентрації серед хворих з АМК без хронічного стресу за цими двома мікроорганізмами, хоча і була меншою в 1,35 та 1,33 рази, достовірно не відрізнялась від кількості здорових жінок.

У пацієнток з АМК та хронічним психоемоційним стресом серед патогенної та умовно-патогенної мікрофлори в підвищеній концентрації найбільш часто виявляли *Candida spp.* – 16 (16,00 %) осіб, *Gardnerella vaginalis* – 12 (12,00 %) та *Escherichia coli* – 7 (7,00 %; табл. 5.10.).

Таблиця 5.10.

Поширення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори в підвищеній концентрації у піхвовому вмісті обстежених жінок

(абс. ч., %)

Мікроорганізм	ОГ (n=100)		ГП (n=50)		КГ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Candida spp.</i>	16	16,00	9	18,00	3	10,00
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4	4,00	5	10,00	-	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	12,00	4	8,00	-	-
<i>Atopobium vaginae</i>	2	4,00	1	2,00	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i>	2	2,00	-	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	4	4,00	6	12,00	-	-
<i>Escherichia coli</i>	7	7,00	6	12,00	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	5	5,00	3	6,00	-	-

Таким чином, оцінка складу вагінальної мікрофлори піхви у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом свідчить про наявність патологічних станів, пов'язаних із виділеннями. Зміни мікробіоценозу піхви не супроводжуються скаргами та змінами даних гінекологічного огляду у значної кількості пацієнток.

Особливості якості життя хворих з аномальними матковими кровотечами на фоні хронічного психоемоційного стресу

Аналіз параметрів якості життя опитувальника “The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey” у хворих з АМК свідчить про зниження показників шкал відносно значень здорових жінок, особливо у пацієток на фоні хронічного стресу.

Серед шкал фізичного компоненту здоров'я в основній групі хворих встановлено достовірне зниження величин «Біль», «Фізичне функціонування» та «Загальне здоров'я» на 21,90 %, 22,28 % та 21,64 %, відповідно, відносно показника контрольної групи ($p < 0,001$). Крім того, значення перших двох вказаних шкал у цих пацієток були достовірно меншими, ніж в групі порівняння (табл. 5.11.).

Таблиця 5.11.

Показники фізичного компоненту якості життя згідно опитувальника SF-36 у обстежених жінок, бали ($M \pm m$)

Шкала	ОГ (n=100)	ГП (n=50)	КГ (n=30)
Біль	65,55±2,51*°	75,18±3,25	83,93±3,88
Фізичне функціонування	68,65±2,08*°	76,00±3,08 *	88,33±2,96
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	64,75±2,87	68,50±4,33	75,00±4,92
Загальне здоров'я	56,68±2,09 *	63,96±2,65	72,33±4,01

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p < 0,05$).

У хворих з АМК, які не мали хронічного психоемоційного стресу, встановлено незначне зниження рівня шкал фізичного компоненту здоров'я відносно здорових жінок. Тільки показник шкали «Фізичне функціонування» був достовірно меншим значення контрольної групи на 13,96 % ($p = 0,048$).

Оцінка результатів середніх значень шкал психологічного компоненту здоров'я демонструє більш виражене зменшення всіх параметрів у хворих з АМК в умовах хронічного стресу відносно здорових жінок, ніж шкал фізичного компоненту (табл. 5.12.). У пацієток основної групи встановлено зниження показника шкали «Психічне здоров'я» на 28,06 % ($p<0,001$) відносно контрольної групи, «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» – 36,06 % ($p<0,001$), «Соціальне функціонування» – 32,91 % ($p<0,001$), «Життєва активність» – 31,08 % ($p<0,001$).

Таблиця 5.12.

Показники психологічного компоненту якості життя згідно опитувальника SF-36 у обстежених жінок, бали ($M\pm m$)

Шкала	ОГ (n=100)	ГП (n=50)	КГ (n=30)
Психічне здоров'я	57,75±2,10 *°	67,40±2,99 *	80,27±3,67
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	50,58±1,99 *°	68,70±3,44	79,10±3,87
Соціальне функціонування	49,70±2,03 *°	63,24±3,46	74,07±3,00
Життєва активність	51,92±2,58 *	62,22±4,19	75,33±3,67

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника відносно ГП ($p<0,05$).

У пацієток з АМК без хронічного стресу відмічена схожа тенденція змін шкал психологічного компоненту порівняно зі шкалами фізичного компоненту. Всі параметри психологічного компоненту в групі порівняння були дещо меншими, ніж в контрольній групі за винятком шкали «Психічне здоров'я», величина якої достовірно відрізнялась в меншу сторону на 16,03 % ($p=0,005$).

Крім того, встановлено, що у хворих з АМК на фоні хронічного психоемоційного стресу середні значення шкал «Психічне здоров'я», «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» та «Соціальне функціонування» були значуще меншими відносно пацієток з АМК без хронічного стресу.

Таким чином, у жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу відмічається зниження параметрів якості життя, особливо шкал психологічного компоненту.

Висновки до розділу 5.

Аналіз проведених досліджень вказує на комплекс розладів функціональних процесів в організмі жінок з аномальними матковими кровотечами в репродуктивному віці в умовах хронічного психоемоційного стресу:

1. Зміни психофункціонального стану:
 - підвищений рівень сприйманого стресу (за шкалою PSS-10) в 1,97 рази відносно здорових жінок ($p < 0,001$);
 - підвищений рівень психологічного стресу ($p < 0,001$) відносно пацієток з аномальними матковими кровотечами без стресу та здорових жінок; частка осіб із високим рівнем стресу становила 37,00 % при відсутності таких випадків серед здорових жінок та хворих з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу ($p < 0,001$);
 - збільшення середнього показника професійного стресу на 46,57 % ($p < 0,001$) порівняно із здоровими жінками; високий рівень стресу встановлено у більше половини хворих (54,00 %) проти незначної частки пацієток з аномальними матковими кровотечами без стресу (8,00 %; $p < 0,001$) та відсутності таких випадків серед здорових жінок ($p < 0,001$);
 - у 42,00 % жінок встановлено низьку опірність до стресових ситуацій при відсутності таких випадків у хворих з аномальними матковими

кровотечами без хронічного стресу та здорових осіб ($p < 0,001$); частка пацієнток із граничною опірністю до стресу (58,00 %) є, відповідно, в 2,17 ($\chi^2=7,85$, $p=0,005$) та 2,23 ($\chi^2=12,44$, $p < 0,001$) рази більшою; при цьому, хворих із високою опірністю до стресу не виявлено;

- підвищений рівень особистісної тривожності відносно пацієнток з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу ($p=0,04$) та здорових жінок ($p < 0,001$) за рахунок значної частки осіб із високим рівнем тривожності (47,00 %, 36,00 % та 30,00 %, відповідно);

- високий рівень реактивної тривожності відносно хворих із аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу ($p < 0,001$) та здорових жінок ($p < 0,001$) та значної кількості пацієнток із високим рівнем реактивної тривожності (58,00 %, 42,00 % та 33,33 %), відповідно);

- зниження параметрів психофізіологічного стану, оцінених за допомогою тесту «Самопочуття, активність, настрій», у жінок з аномальними матковими кровотечами, які є значно виражені у хворих із хронічним стресом відносно здорових осіб: параметру «Самопочуття» – на 26,68 % ($p < 0,001$) у пацієнток із стресом та 12,16 % ($p < 0,01$) – без стресу, «Активність» – 25,32 % ($p < 0,001$) та 13,94 % ($p=0,02$), «Настрій» – 23,17 ($p < 0,001$) та 15,51 % ($p=0,004$).

2. Розлади гормонального гомеостазу:

- в фолікулярній фазі менструального циклу відмічаються достовірно зменшення концентрацій естрадіолу, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, прогестерону на 37,50 % ($p < 0,001$), 44,42 % ($p < 0,001$), 22,12 % ($p < 0,001$) та 38,32 % ($p < 0,001$), відповідно, та значуще зростання концентрації пролактину на 41,92 % ($p < 0,001$) та кортизолу на 82,96 % ($p < 0,001$) в сироватці крові. Тоді як у пацієнток із аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу констатовано менш виражені гормональні порушення – значуще зниження вмісту естрадіолу на 23,95 % ($p < 0,001$), фолікулостимулюючого гормону – 22,09 % ($p=0,001$) та

прогестерону – 21,91 % ($p=0,045$) та збільшення кортизолу на 21,55 % ($p=0,007$), наявна тенденція до зниження лютеїнізуючого гормону та збільшення пролактину;

- в лютеїновій фазі менструального циклу відмічена аналогічна тенденція змін концентрації гормонів в сироватці крові у пацієток з аномальними матковими кровотечами з хронічним стресом та без стресу: достовірне зменшення вмісту естрадіолу на 23,76 % ($p<0,001$) та 15,70 % ($p<0,001$), відповідно, прогестерону – 46,00 % ($p<0,001$) та 30,93 % ($p<0,001$). Достовірні зміни концентрації рівня пролактину (зростання на 40,11 % ($p<0,001$)) та лютеїнізуючого гормону (зниження на 19,79 % ($p=0,045$)) констатовано в умовах хронічного психоемоційного стресу.

3. Зміни рівня вітаміну D:

- зниження концентрації вітаміну D на 28,01 % ($p<0,001$), а також зростання кількості жінок із дефіцитом вітаміну D в 4,10 рази ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$) відносно здорових осіб та в 2,56 рази порівняно з пацієтками з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу, у яких його зниження є на рівні 13,94 % ($p=0,045$).

4. Наявність залізодефіцитної анемії у більше, ніж третини пацієнтів (38,00 %); частка пацієток із дефіцитом заліза без анемії є в 3,80 ($\chi^2=28,72$, $p<0,001$) та в 1,23 рази більшою, ніж серед здорових жінок та хворих з аномальними матковими кровотечами без стресу.

5. Порушення мікробіоценозу піхви:

- стани, які констатують патологічні виділення з піхви, виявляють в 4,10 рази частіше, ніж у здорових жінок ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$), та в 1,28 рази відносно хворих з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу;

- найбільш часто діагностують кандидозний вульвовагініт – 16,00 % жінок, бактеріальний вагіноз – 14,00 % та хламідіоз – 9,00 %, у жінок з аномальним матковими кровотечами без стресу виявлено 22,00 % випадків кандидозного вульвовагініту;

- частка пацієнток із достатньою концентрацією *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* є в 1,63 ($\chi^2=9,60$, $p=0,002$) та в 1,55 ($\chi^2=9,07$, $p=0,003$) рази меншою порівняно зі здоровими жінками, відповідно, та в 1,21 та 1,17 рази відносно осіб з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу, у яких кількість таких випадків достовірно не відрізняється відносно здорових жінок.

б. Зміни якості життя хворих:

- зменшення показників психологічного компонента здоров'я є більшими, ніж фізичного компоненту, а саме шкал «Психічне здоров'я», «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом», «Соціальне функціонування» та «Життєва активність» на 28,06 % ($p<0,001$), 36,06 % ($p<0,001$), 32,91 % ($p<0,001$) та 31,08 % ($p<0,001$) відносно здорових жінок; величини перших трьох шкал є достовірно меншими порівняно з хворими з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу;

- достовірне зниження значень фізичного компоненту здоров'я – шкал «Біль», «Фізичне функціонування» та «Загальне здоров'я» на 21,90 %, 22,28 % та 21,64 %, відповідно, відносно показника здорових жінок ($p<0,001$). Крім того, значення перших двох вказаних шкал у цих пацієнток є достовірно меншими, ніж у пацієнток з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу;

- у жінок з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу шкали «Психічне здоров'я», величина якої достовірно відрізняється на 16,03 % ($p=0,005$) та «Фізичне функціонування» є значуще меншим значення контрольної групи на 13,96 % ($p=0,048$).

Основні положення даного розділу викладені у публікаціях автора [54, 57, 106, 55, 56]:

1. Федосюк К В. Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10(54-55):39–41. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.
2. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8(52-53):63–5. DOI: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836.
3. Fedosiuk KV. Assessment of vitamin D level in women with abnormal uterine bleeding and chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1(56):14–7. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2022.258131.
4. Федосюк КВ. Поширення залізодефіцитної анемії у жінок з аномальними матковими кровотечами на фоні хронічного стресу. In: Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference. Modern problems in science; 2022 Mar 15-18: Vancouver, Canada. 2022. p. 160–2. Доступно на: <https://isg-konf.com/modern-problems-in-science/>. DOI: 10.46299/ISG.2022.I.X.
5. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальними матковими кровотечами. В: Матеріали ювілейної конференції. Сучасні напрямки перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики, присвяченої пам'яті професора О. О. Зелінського. 2021 Кві 16-17; Одеса. Вісник морської медицини. 2021;2(91):133–4. DOI: 10.5281/zenodo.5097443.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ОПТИМІЗОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

6.1. Оцінка клінічних параметрів менструального циклу

Аналіз клінічних параметрів МЦ на фоні терапії у пацієток обох груп продемонстрував подібну позитивну динаміку щодо їх корекції. Так, вже через 3 місяці лікування у всіх пацієток встановлено нормальну частоту МЦ

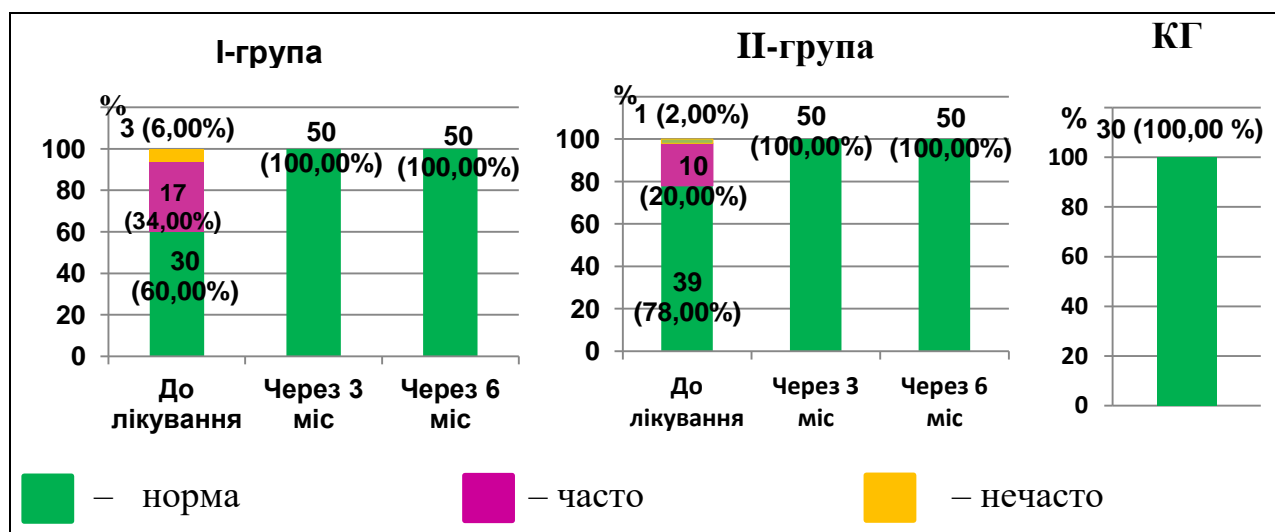


Рис. 6.1. Динаміка частоти менструального циклу на фоні лікування.

Тривала менструація відмічалась через 3 місяці терапії у 4 (8,00 %) та 3 (6,00 %) жінок I та II груп, відповідно, проти 18 (36,00 %) та 13 (26,00 %) осіб до лікування, через 6 місяців – тривалість менструальної кровотечі у всіх хворих відповідала нормі (рис. 6.2.).

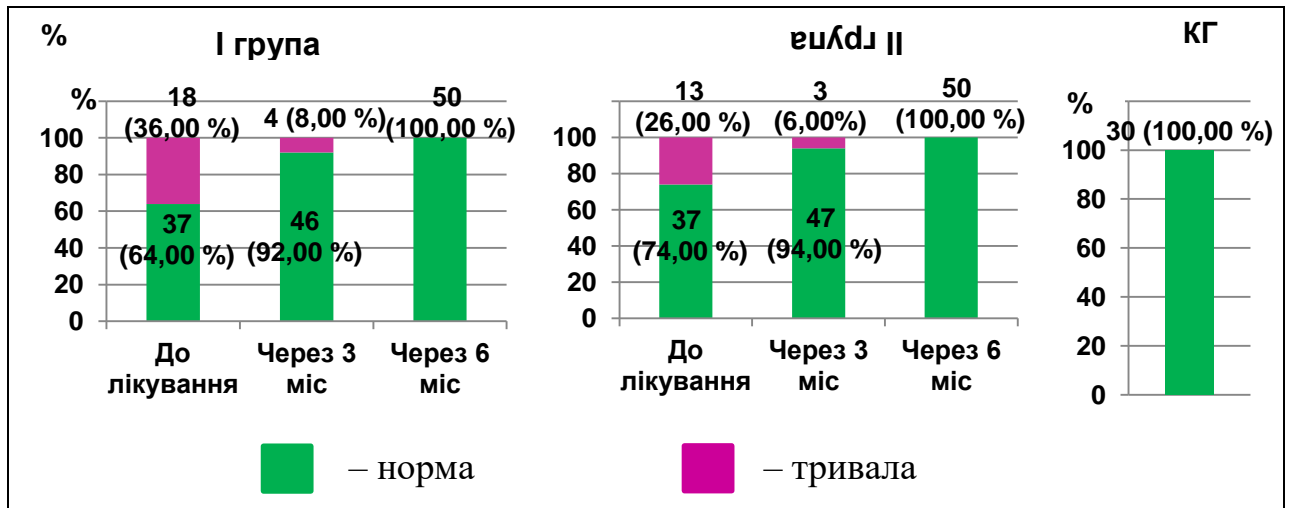


Рис. 6.2. Динаміка тривалості маткової кровотечі на фоні лікування.

Регулярний МЦ через 3 місяці призначення оптимізованого комплексу заходів та стандартного підходу відмічено у 46 (92,00 %) та 43 (86,00 %) пацієнток, відповідно, тоді як до лікування регулярні менструації констатовано у 35 (70,00 %) та 29 (58,00 %) хворих (рис. 6.3). Через 6 місяців лікування у всіх жінок обох груп МЦ був регулярним.

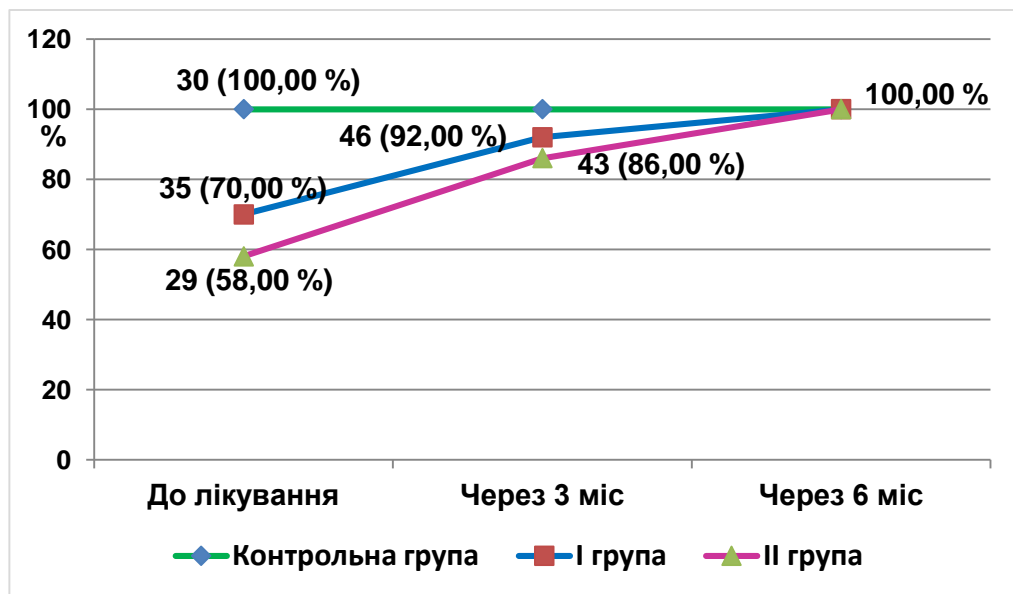


Рис. 6.3. Оцінка регулярності менструального циклу в процесі лікування.

На фоні проведеного лікування протягом 3 місяців в обох групах були відсутні хворі з рясними менструаціями (рис. 6.4). Частка жінок з мізерною крововтратою в I групі становила 5 (10,00 %) пацієнток, в II групі – 8 (16,00 %) хворих навіть після 6 місяців лікування. Всі ці жінки отримували КОК або їм було введено в порожнину матки ЛНГ-ВМС, при застосуванні яких мізерна крововтрата розцінюється як норма.

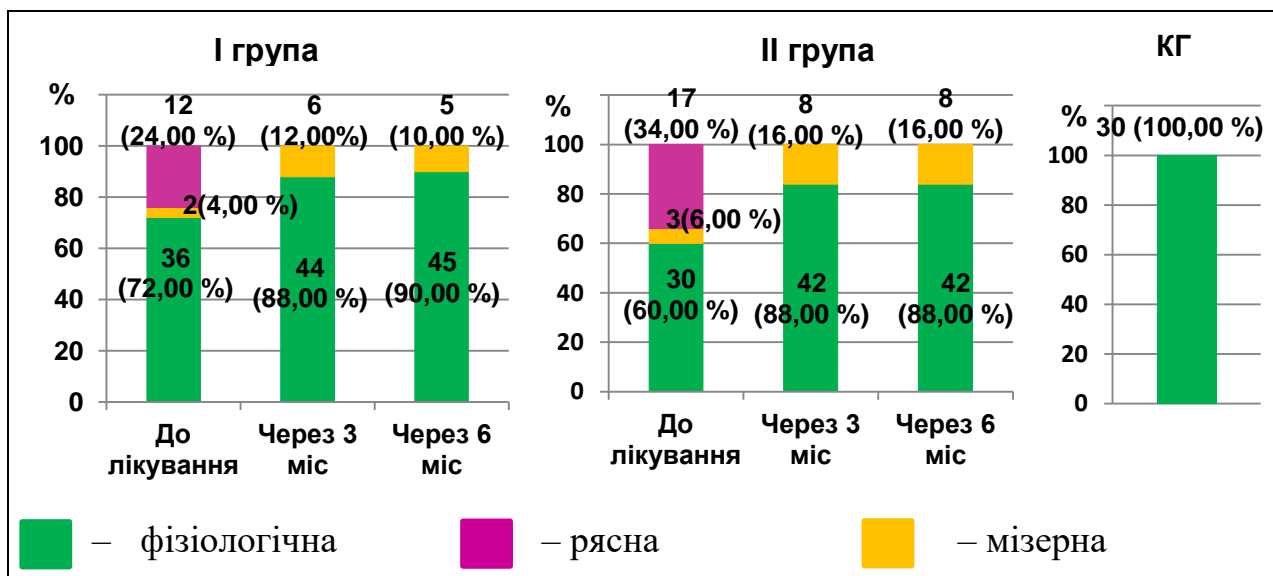


Рис. 6.4. Обсяг крововтрати на фоні лікування.

Циклічні міжменструальні маткові кровотечі через 3 місяці проведеного лікування відмічали по 5 (10,00 %) осіб як в I, так і II групах проти 13 (26,00 %) та 20 (40,00 %) пацієнток до лікування, відповідно (табл. 6.5.). Даний розлад МЦ хворі відмічали в середині циклу. Через 6 місяців терапії міжменструальні кровотечі турбували лише одну пацієнтку (2,00 %) в II групі проти відсутніх таких в I групі.

Таким чином, стандартний та оптимізований підхід є однаково ефективними щодо корекції клінічних параметрів менструального циклу у жінок з аномальними матковими кровотечами в репродуктивному віці в умовах хронічного психоемоційного стресу.

Таблиця 6.5.

Динаміка міжменструальних кровотеч в процесі лікування (абс.ч, %)

Гру- пи	Період	Тип міжменструальної кровотечі					
		Загальна кількість	Випад- кова	Циклічна, всього	Циклічна на почат- ку циклу	Циклічн а в середині циклу	Циклічн а в кінці циклу
I	До лік-ня	16 (32,00 %)	3 (6,00 %)	13 (26,00 %)	1 (2,00 %)	9 (18,00 %)	3 (6,00 %)
	Через 3 міс	5 (10,00 %)	-	5 (10,00 %)	-	5 (10,00 %)	-
II	До лік-ня	22 (44,00 %)	2 (4,00 %)	20 (40,00 %)	3 (6,00 %)	13 (26,00 %)	4 (8,00 %)
	Через 3 міс	5 (10,00 %)	-	5 (10,00 %)	-	5 (10,00 %)	-
	Через 6 міс	-	-	1 (2,00 %)	-	1 (2,00 %)	-

6.2. Особливості психоемоційного стану

Аналіз показників психофункціонального стану показав позитивну динаміку у жінок як на фоні стандартної терапії, так і після запропонованого оптимізованого комплексу заходів. Проте, встановлено певні особливості між групами на фоні лікування.

Відмічено достовірне зниження рівня сприйманого стресу, оціненого за шкалою PPS-10, у жінок на фоні стандартного та оптимізованого комплексу заходів ($p < 0,001$). Однак, динаміка показника у хворих I групи була більш істотною, при чому до лікування він перевищував показник контролю в 1,93 рази ($p < 0,001$), після лікування – в 1,12 рази ($p = 0,065$) і практично відповідав значенню здорових обстежених (рис. 6.6).

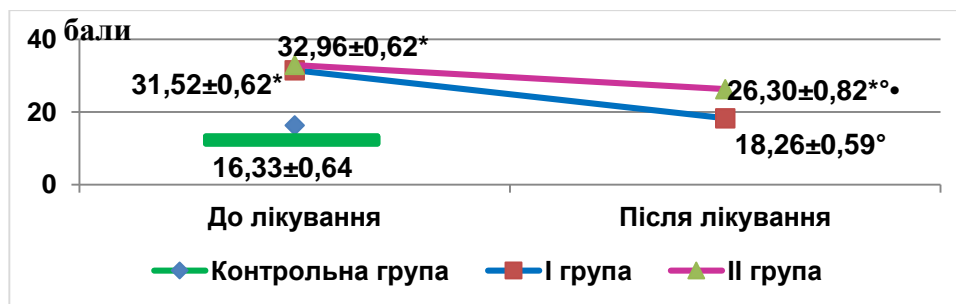


Рис. 6.6. Зміни рівня сприйманого стресу за шкалою PPS-10 на фоні лікування.

Позначення:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника до і після лікування в межах групи ($p < 0,05$);
3. • – достовірність різниці показника після лікування між I і II групами.

Хоча динаміка рівня сприйманого стресу у пацієток II групи була достовірною і знижувалась після лікування, цей показник залишався доволі високим на рівні $26,30 \pm 0,82$ балів, що було більше в 1,61 рази, ніж у здорових жінок ($p < 0,001$) та в 1,44 рази, ніж в I групі ($p < 0,001$).

Середня оцінка психологічного стресу за шкалою Л. Рідера у хворих I та II груп до та після лікування відповідала середньому рівню. Проте, динаміка показника була більш виражена у хворих на фоні оптимізованих заходів, які привели до його зростання з $2,09 \pm 0,07$ до $2,70 \pm 0,06$ балів ($p < 0,001$), а на фоні стандартних – з $2,12 \pm 0,07$ до $2,51 \pm 0,08$ балів. Тим не менш, середнє значення рівня стресу було достовірно меншим за контрольний показник в обох групах на 8,16 % ($p < 0,01$) та 14,63 % ($p < 0,001$), відповідно. Проте, кількість пацієток із низьким рівнем стресу в I групі була в 3,25 рази більшою, ніж в II групі ($\chi^2 = 4,54$, $p = 0,03$), а кількість жінок із високим рівнем – в 7,00 рази меншою (рис. 6.7.).

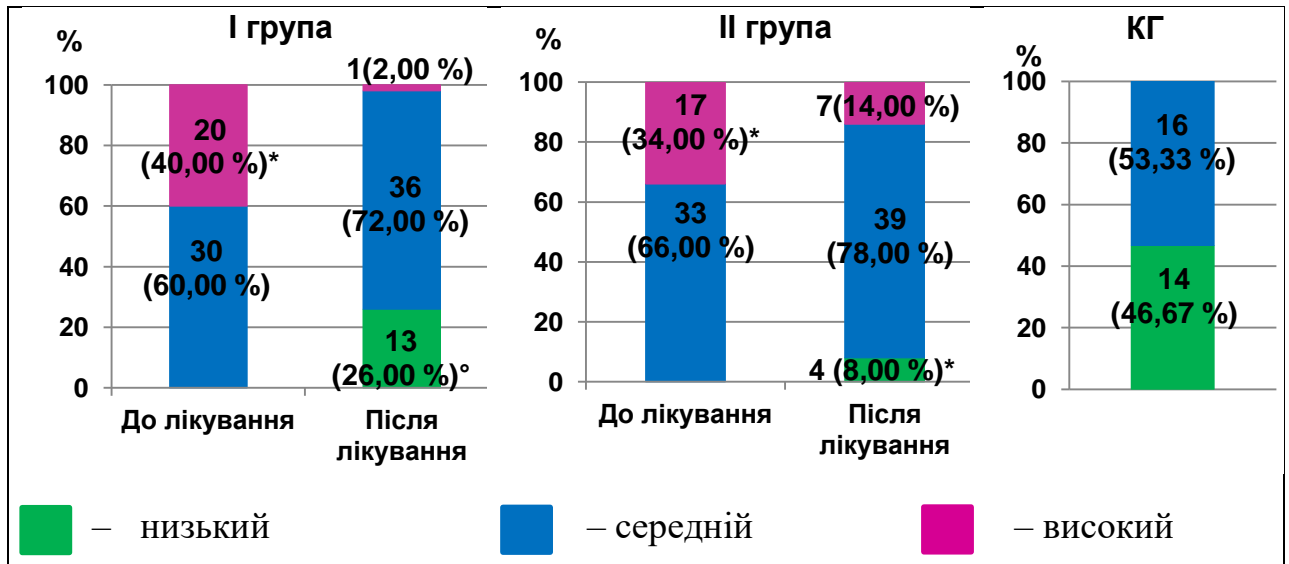


Рис. 6.7. Розподіл жінок за рівнем психологічного стресу за шкалою Л. Рідера на фоні лікування.

Позначення:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- ° – достовірність різниці показника після лікування між I та II групами.

Стандартне лікування жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом не призвело до суттєвої корекції професійного стресу, оціненого за методикою «Оцінка професійного стресу» (рис. 6.8.).

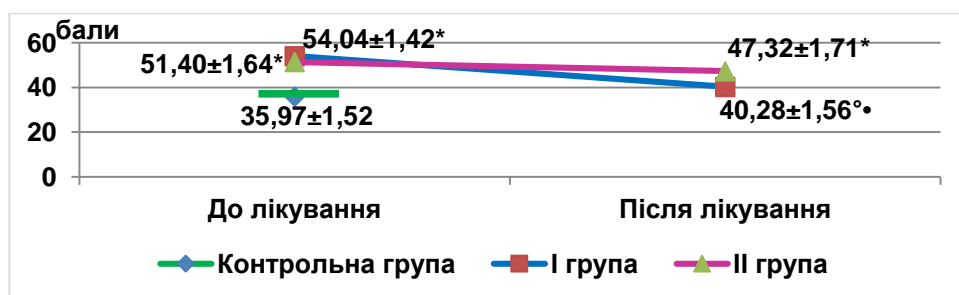


Рис. 6.8. Зміни рівня професійного стресу в динаміці лікування.

Позначення:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- ° – достовірність різниці показника до і після лікування в межах I і II груп ($p < 0,05$);

3. • – достовірність різниці показника після лікування між I і II групами.

Так, в II групі перевищення середнього рівня психологічного стресу до лікування відносно здорових жінок становило 42,89 % ($p < 0,001$), а після лікування – 31,55 % ($p < 0,001$). В I групі пацієток на фоні оптимізованого комплексу заходів відмічено достовірне зниження показника ($p < 0,001$), а його значення до та після лікування було більше величини контрольної групи на 50,24 % ($p < 0,001$) та 11,98 %, відповідно. На фоні терапії відмічено достовірне перевищення рівня професійного стресу у хворих II порівняно з жінками I групи на 17,48 % ($p = 0,005$).

При чому, слід вказати, що жінок із низьким рівнем професійного стресу на фоні оптимізованого комплексу заходів було в 2,25 рази більше, ніж після стандартного лікування ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,04$), а з високим – в 4,25 рази менше ($\chi^2 = 8,68$, $p = 0,003$; рис. 6.9.).

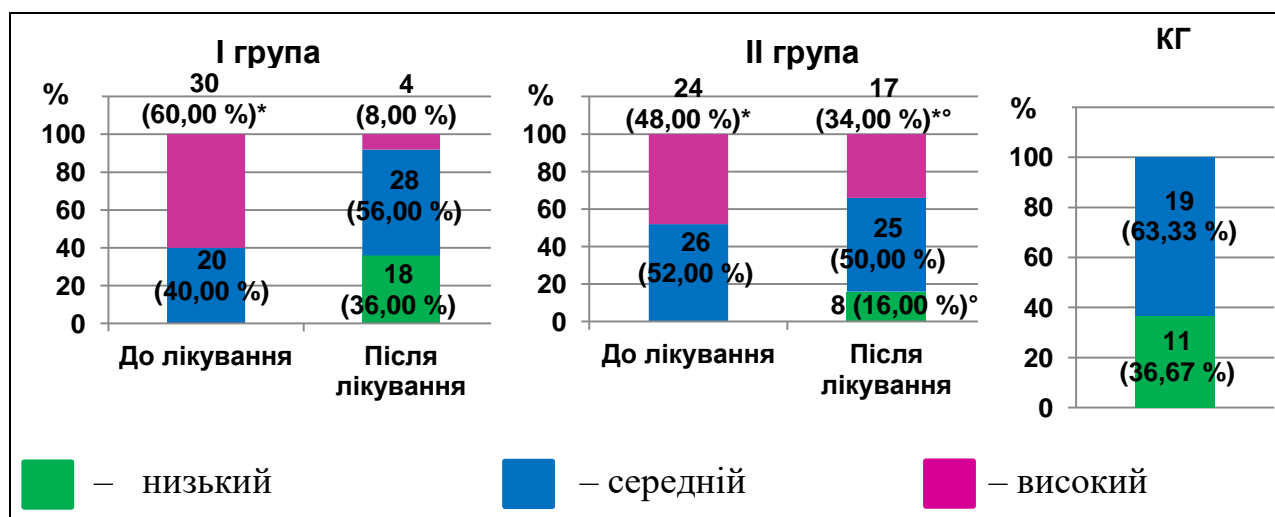


Рис. 6.9. Розподіл жінок за рівнем професійного стресу на фоні лікування.

Позначення:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- ° – достовірність різниці показника після лікування між I та II групами.

Лікування жінок з АМК призвело до зниження рівня особистісної та реактивної тривожності в обох групах. Загалом, динаміка показників була більш виражена щодо значень реактивної тривожності, ніж особистісної. Проте, зменшення середніх значень до та після лікування було більш інтенсивне на фоні оптимізованого комплексу заходів, ніж на фоні стандартного підходу.

Зниження рівня особистісної та реактивної тривожності після проведеного лікування у жінок I групи відповідало показникам контрольної групи, тоді як у хворих II групи було достовірно більшим порівняно із здоровими жінками (табл. 6.10.).

Таблиця 6.10

Середні показники тривожності в динаміці лікування, бали ($M \pm m$)

Тривожність	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Особистісна	43,58±1,29*	39,56±0,98°	44,56±1,66*	42,04±1,39*°	37,80±1,29
Реактивна	49,00±1,28*	39,16±0,96°•	47,30±1,11*	44,86±1,11*	39,80±1,43

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника до та після лікування в межах групи ($p < 0,05$);
3. • – достовірність різниці показника після лікування між I та II групами ($p < 0,05$).

Крім того, частка осіб із високим рівнем особистісної тривожності на фоні оптимізованого комплексу заходів зменшилась з 28 (56,00 %) до 16 (32,00 %), а на фоні стандартного лікування змін практично не відбулось (24 (48,00 %) та 22 (44,00 %) хворих до та після лікування, відповідно). Після

терапії кількість хворих із високим рівнем реактивної тривожності в I групі була в 2,00 рази меншою, ніж в II групі (11 (22,00 %) та 22 (44,00 %) пацієнток, відповідно; $\chi^2=9,58$, $p=0,002$; табл. 6.11.).

Таблиця 6.11.

Розподіл жінок за рівнем особистісної та реактивної тривожності в процесі лікування (абс.ч., %)

Рівень тривожності	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Особистісна тривожність					
Низький	3 (6,00 %)	4 (8,00 %)	7 (14,00 %)	7 (14,00 %)	2 (6,67 %)
Помірний	19 (38,00 %)*	30 (60,00 %)	19 (38,00 %)*	21 (42,00 %)	19 (63,33 %)
Високий	28 (56,00 %)*	16 (32,00 %)	24 (48,00 %)	22 (44,00 %)	9 (30,00%)
Реактивна тривожність					
Низький	-	4 (8,00 %)	-	-	1 (3,33 %)
Помірний	19 (38,00 %)*	35 (70,00 %)	23 (46,00 %)	28 (56,00 %)	19 (63,33 %)
Високий	31 (62,00 %)*	11 (22,00 %) ^o	27 (54,00 %)	22 (44,00 %)	10 (33,34 %)

Примітки:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$);
- ^o – достовірність різниці показника після лікування до II групи ($p<0,05$).

Аналіз параметрів функціонального стану опитувальника «САН» свідчить, що в обох групах пацієнток на фоні терапії відмічено достовірне зростання всіх середніх значень відносно величин до лікування (рис. 6.12). Однак, якщо після заходів оптимізованого комплексу збільшення показників всіх параметрів досягало рівня здорових жінок, то після стандартного лікування тільки середня величина параметру «Активність» достовірно не

відрізнялась від контрольної групи. А показники «Самопочуття» та «Настрій» були достовірно меншими ($p=0,02$ та $p=0,04$, відповідно).

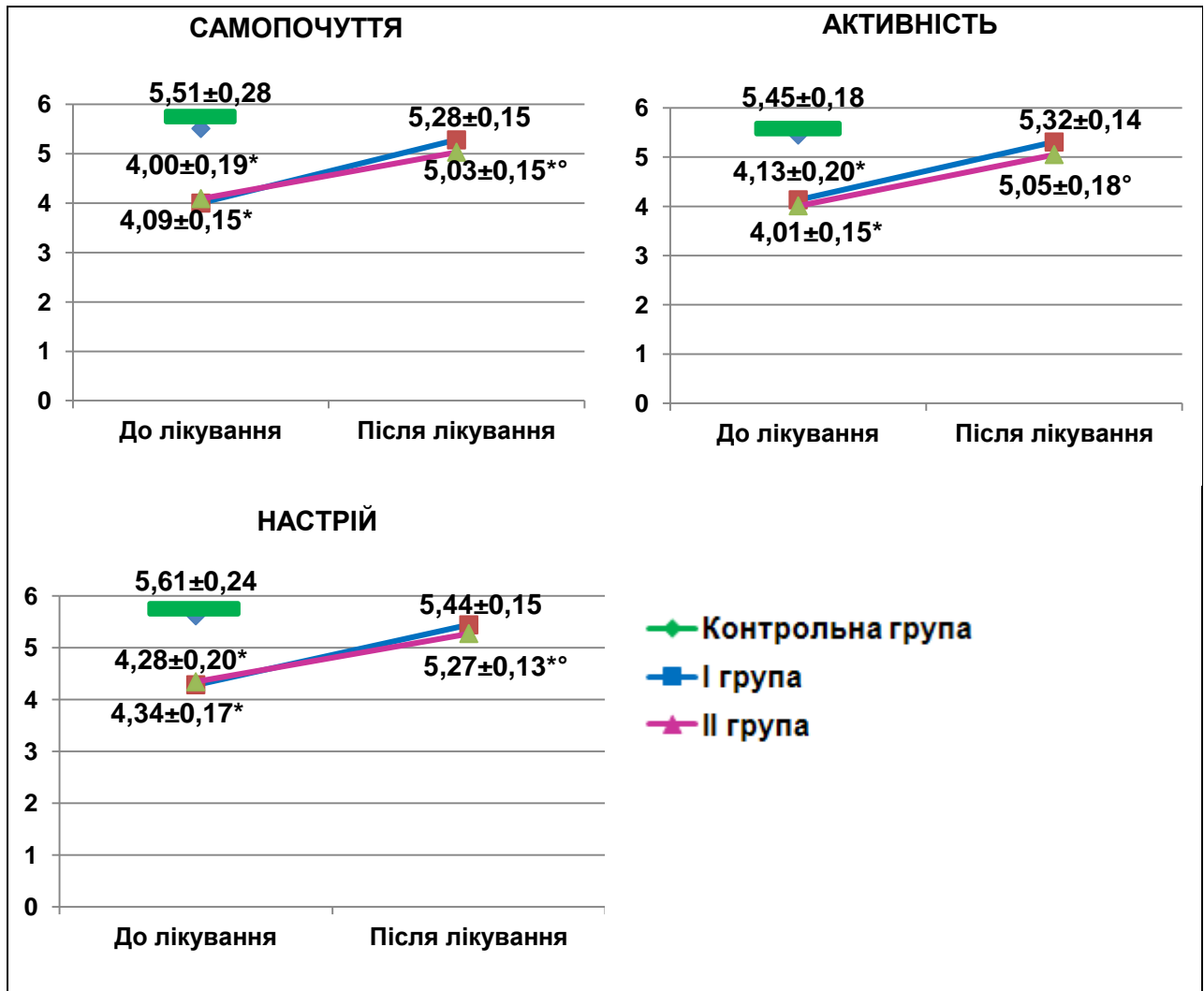


Рис. 6.12. Зміни параметрів психофункціонального стану жінок, оцінених за опитувальником «Самопочуття, активність, настрої» на фоні лікування (бали).

Позначення:

- 1.* – достовірність різниці показника відносно КГ ($p<0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника після лікування між I та II групами.

Отже, стандартний підхід лікування аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку із хронічним психоемоційним стресом свідчить

про недостатню позитивну корекцію їх психофункціонального стану, тоді як оптимізований комплекс заходів є більш результативним стосовно покращення психологічного стану таких пацієнток.

- 6.3. Аналіз змін гормонального гомеостазу, концентрації вітаміну D, залізодефіцитних станів, мікробіоцинозу піхви, параметрів якості життя.

Аналіз змін гормонального гомеостазу

Зміни концентрації естрадіолу, прогестерону, ЛГ, ФСГ в сироватці крові в фолікулярну фазу МЦ на фоні проведеного лікування свідчить про їх істотне зростання відносно показників до лікування в обох групах (табл. 6.13). Рівні прогестерону та ФСГ відповідали нижній межі норми як на фоні стандартного лікування, так і при застосуванні оптимізованого комплексу заходів. Після лікування вміст ЛГ в обох групах хворих, а також естрадіолу в II групі були достовірно нижче показника здорових осіб.

Таблиця 6.13

Концентрація гормонів сироватки крові в I фазі менструального циклу на фоні лікування (M±m)

Гормон	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Естрадіол, пг/мл	77,90 ±4,55*	121,85 ±3,47°	81,19 ±4,38*	116,67 ±3,25*°	127,29 ±5,95
Прогестерон, нг/мл	2,56±0,13*	4,11±0,27°	2,74±0,16*	4,03±0,31°	4,29±0,40
Лютеїнізуючий гормон, МОд/л	5,24 ±0,18*	6,00 ±0,12*°	5,32 ±0,23*	5,94 ±0,15*°	6,78 ±0,30
Фолікулостимулюючий гормон, МО/л	2,31 ±0,19*	4,11 ±0,19°	2,47 ±0,21*	3,95 ±0,18°	4,30 ±0,23

Продовж. табл. 6.13.

Тестостерон, нмоль/л	2,06 ±0,15	1,91 ±0,15	1,95 ±0,17	1,8 ±0,18	1,67 ±0,20
-------------------------	---------------	---------------	---------------	--------------	---------------

Примітки:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- ° – достовірність різниці показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки концентрації пролактину та кортизолу у хворих I та II груп свідчить про достовірне зниження даних гормонів на фоні проведеної терапії (табл. 6.14). Проте, тільки після оптимізованого комплексу заходів вміст гормонів відповідав рівню здорових жінок, а після стандартної терапії концентрація пролактину та кортизолу залишась підвищеною відносно контрольної групи, відповідно, на 17,22 % ($p = 0,049$) та 43,84 % ($p < 0,001$).

Таблиця 6.14.

Концентрація пролактину та кортизолу сироватки крові в лютеїновій фазі менструального циклу на фоні лікування ($M \pm m$)

Гормон	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Пролактин, МОд/мл	511,73 ±19,98*	318,84 ±10,38°	499,48 ±24,67*	417,60 ±14,65*°•	356,26 ±25,56
Кортизол, нмоль/л	512,99 ±17,40*	256,04 ±13,31°	487,41 ±16,88*	393,27 ±14,21*°•	273,40 ±16,35

Примітки:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- ° – достовірність різниці показника до та після лікування ($p < 0,05$);
- – достовірність різниці показника між I та II групами ($p < 0,05$).

Оцінка змін рівня гормонів в лютеїновій фазі МЦ показала, що найбільша динаміка в процесі лікування відбулась стосовно рівня естрадіолу та прогестерону у хворих в обох групах та пролактину у пацієток I групи. Так, відмічено достовірне збільшення естрадіолу та прогестерону та зниження концентрації пролактину відносно значень до лікування як у жінок на фоні стандартного, так і оптимізованого комплексу заходів. Проте, якщо рівень перших двох гормонів у жінок I та II груп відповідав показникам контрольної групи, то вміст пролактину у хворих II групи був збільшений на 33,64 % ($p=0,007$), тоді як в I групі відповідав значенню здорових осіб.

Особливих змін концентрації ФСГ, ЛГ та тестостерону на фоні лікування у жінок двох груп не відмічено, так як їх вміст відповідав показникам осіб контрольної групи (табл. 6.15.). Рівні ФСГ та ЛГ у пацієток до та після стандартного і оптимізованого комплексу заходів знаходились на нижній межі значень здорових осіб.

Таблиця 6.15.

**Концентрація гормонів сироватки крові в лютеїновій фазі
менструального циклу на фоні лікування ($M \pm m$)**

Гормон	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Естрадіол, пг/мл	107,36 $\pm 5,21^*$	136,41 $\pm 3,64^\circ$	114,49 $\pm 4,49^*$	140,08 $\pm 3,89^\circ$	145,51 $\pm 4,19$
Прогестерон, нг/мл	10,50 $\pm 0,94^*$	19,52 $\pm 0,68^\circ$	12,30 $\pm 0,81^*$	20,36 $\pm 0,82^\circ$	21,11 $\pm 0,98$
Лютеїнізуючий гормон, МОд/л	4,61 $\pm 0,32$	5,33 $\pm 0,26$	4,70 $\pm 0,54$	5,23 $\pm 0,29$	5,81 $\pm 0,66$
Фолікулостиму- люючий, МО/л	3,23 $\pm 0,19$	3,30 $\pm 0,22$	3,13 $\pm 0,23$	3,43 $\pm 0,23$	3,65 $\pm 0,33$

Продовж. табл. 6.15.

Тестостерон, нмоль/л	1,43±0,10	1,19±0,07	1,36±0,08	1,22±0,11	1,26±0,16
Пролактин, МОд/мл	604,94 ±27,59*	384,98 ±23,56°	579,75 ±44,66*	564,98 ±30,92*•	422,77 ±38,55

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Аналіз змін концентрації вітаміну D

Оцінка рівня вітаміну D в сироватці крові свідчить про відсутність корекції його значень у хворих, які отримували стандартний комплекс заходів (рис. 6.16). Якщо у них до лікування середнє значення концентрації вітаміну D було меншим за показник здорових жінок на 25,93 % ($p < 0,001$), то після лікування – 23,08 % ($p < 0,001$). У пацієток, яким запропонований оптимізований комплекс заходів, відмічається достовірне збільшення даного вітаміну в динаміці лікування ($p < 0,001$), на що вказує його збільшення з показника меншого на 30,08 % ($p < 0,001$) до перевищення на 18,59 % ($p = 0,002$) після терапії значення здорових осіб.

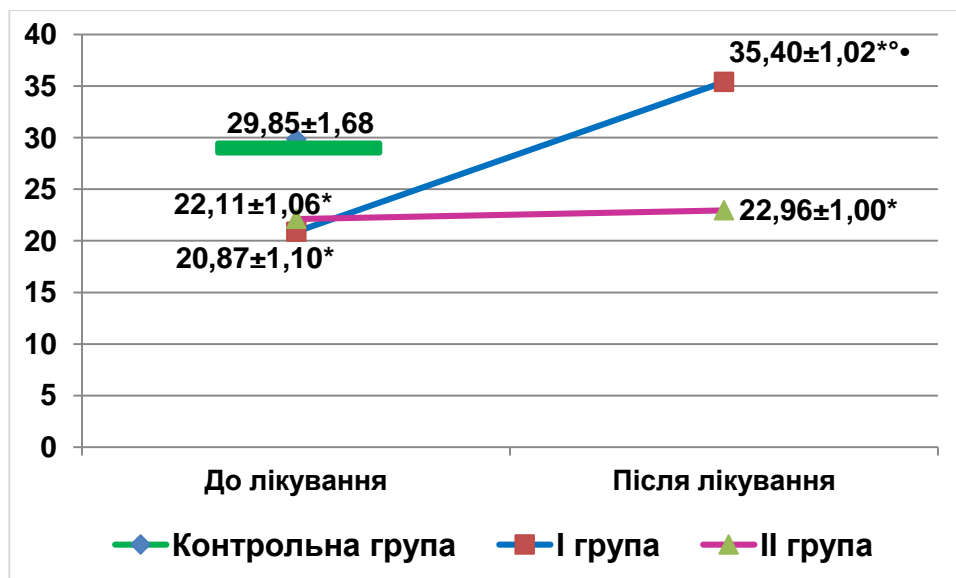


Рис. 6.16. Концентрація вітаміну D в сироватці крові в динаміці лікування.

Позначення:

1. * – достовірність різниці показника відносно контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника після лікування між I та II групами;
3. • – достовірність різниці показника відносно II групи ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що на фоні проведеної терапії кількість жінок з оптимальним рівнем вітаміну D в I групі була в 2,82 рази більшою, ніж в II групі ($\chi^2=14,82$, $p < 0,001$; рис. 6.17.). Решта 19 (38,00 %) осіб в I групі мали субоптимальний стан. Тоді як в II групі у 19 (38,00 %) жінок виявлено дефіцит вітаміну D проти відсутності таких пацієток в I групі ($\chi^2=21,05$, $p < 0,001$).

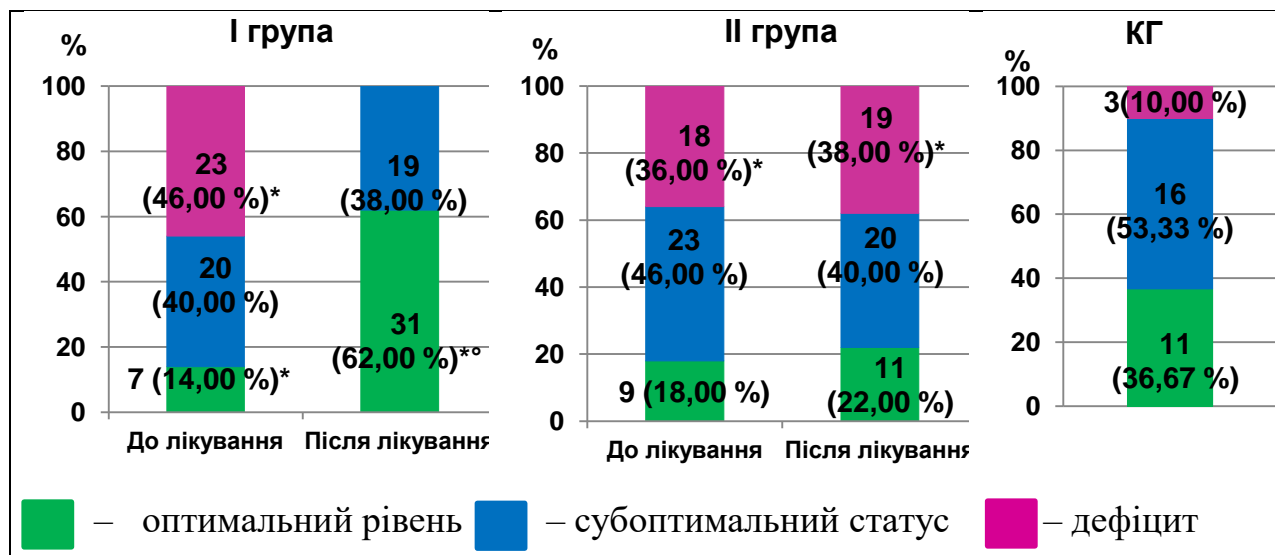


Рис. 6.17. Розподіл жінок за концентрацією вітаміну D на фоні лікування.

Позначення:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- ° – достовірність різниці показника після лікування відносно II групи.

Аналіз змін залізодифіцитних станів

На фоні оптимізованого комплексу заходів частка жінок без залізодефіцитних станів була в 2,63 рази більшою, ніж після стандартної терапії (42 (84,00 %) та 16 (32,00 %) хворих, відповідно; $\chi^2=26,66$, $p < 0,001$), ЗДА легкого ступеня – 3,50 рази меншою ($\chi^2=5,49$, $p=0,02$), а кількість хворих без ЗДА – в 1,28 рази більшою (46 (92,00 %) та 36 (72,00 %) осіб, відповідно; $\chi^2=3,84$, $p=0,02$; табл. 6.18.). При аналізі всіх випадків із ЗДА після лікування встановлено, в II групі хворих це відбулось за рахунок пацієток, у яких виявлено дефіцит заліза без анемії, корекція якого не входить до стандартного лікування. На фоні лікування дефіцит заліза без анемії констатовано в 5,00 рази менше в I групі хворих, ніж в II ($\chi^2=12,33$, $p < 0,001$). Пацієткам II групи не було проведено медикаментозну корекцію даного залізодефіцитного стану.

Таблиця 6.18.

Розподіл жінок за ступенем залізодефіцитної анемії та дефіциту заліза без анемії на фоні лікування (абс. ч, %)

Патологія	І група (n=50)		ІІ група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ЗДА легкого ступеня	17 (34,00%)*	4 (8,00 %)	10 (20,00 %)	14 (28,00 %)	3 (10,00 %)
ЗДА середнього ступеня	5 (10,00 %)	-	6 (12,00 %)	-	-
Дефіцит заліза без ЗДА	40 (80,00%)*	4 (8,00 %) [°]	36 (72,00 %)*	20 (40,00 %)	6 (20,00%)

Примітки:

- * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
- [°] – достовірність різниці показника після лікування відносно ІІ групи ($p < 0,05$).

Таким чином, стандартний підхід до ведення пацієток з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом продемонстрував недостатню корекцію рівнів стрес-індукованих гормонів, вітаміну D та залізодефіцитних станів. Оптимізований підхід є більш ефективним стосовно усунення вказаних порушень.

Оцінка стану мікробіоценозу піхви

На 7 добу лікування відсутність скарг (свербіж та печіння в ділянці піхви/вульви, посилені виділення з піхви, неприємний запах) відмічали 15 (30,00 %) хворих І групи та 10 (20,00 %) – ІІ групи проти 17 (34,00 %) та 12

(24,00 %) осіб до лікування, відповідно. На 10 добу терапії всі пацієнтки обох груп вказані скарги не подавали.

При огляді в дзеркалах на 7 добу лікування гіперемію слизової оболонки піхви та вульви констатовано у 3 (6,00 %) жінок I групи та 5 (10,00 %) – II групи проти 17 (34,00 %) та 15 (30,00 %) обстежених до терапії, відповідно. На 10 добу у всіх пацієнток I групи вказаного симптому не було, тоді як у 3 (6,00 %) хворих II групи він зберігався. набряк тканин піхви на 7 добу не відмічено у всіх осіб I та II груп, який до лікування виявлено у 6 (12,00 %) та 2 (4,00 %) обстежених, відповідно.

За даними бактеріоскопічного аналізу виділень із піхви на 10 добу лікування кандидоз діагностовано у 2 (4,00 %) пацієнток I групи та 1 (2,00 %) – II групи (10 (20,00 %) та 6 (12,00 %) до лікування), на 14 добу у всіх жінок даної патології не встановлено. Бактеріальний вагіноз виявлено на 10 добу тільки у 2 (4,00 %) обстежених II групи проти 7 (14,00 %) осіб в I та II групах в кожній до терапії, на 14 добу даної патології не діагностовано у пацієнток II групи. Вульвовагініт змішаної етіології, який до терапії діагностовано у 4 (8,00 %) жінок I групи та 1 (2,00 %) – II групи, а також аеробний вагініт, який мали до лікування 2 (4,00 %) хворі I групи, на 10 добу терапії не були виявлені.

Нами встановлено відсутність TORCH-інфекцій на фоні лікування у жінок I та II груп.

Проте, частка жінок із достатньою кількістю *Lactobacillus* spp. в піхвовому середовищі на 14 добу лікування серед пацієнток I групи була в 1,27 рази більшою порівняно з II групою ($\chi^2=82,30$, $p<0,001$), *Bifidobacterium* spp. – 1,18 рази ($\chi^2=57,09$, $p<0,001$; табл. 6.19.). Крім того, кількість хворих із достатньою концентрацією молочнокислих бактерій в піхви на фоні лікування в II групи була достовірно меншою порівняно з контрольною групою.

Таким чином, оцінка стану мікробіоцинозу піхви на фоні проведеної стандартної та оптимізованої терапії продемонструвала позитивну динаміку практично з однаковою ефективністю щодо скарг пацієнок, змін слизової оболонки тканин піхви та вульви та вилікування гінекологічних захворювань

Таблиця 6.19.

Частота жінок із достатньою концентрацією молочно-кислих мікроорганізмів у піхві в динаміці лікування (абс. ч., %)

Мікроорганізм	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Lactobacillus spp.	25 (50,00)*	47 (94,00)	28 (56,00)*	37(74,00)* ^o	26 (86,67)
Bifidobacterium spp.	30 (60,00)*	46 (92,00)	28(56,00)*	39(78,00)* ^o	27 (90,00)

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ^o – достовірність різниці показника після лікування відносно II групи ($p < 0,05$).

нижнього відділу генітального тракту, пов'язаних із патологічними виділеннями з піхви. Проте, стандартний комплекс заходів був недостатньо ефективним стосовно відновлення молочнокислої мікрофлори в піхвовому вмісті.

Зміни параметрів якості життя

На фоні проведеного лікування відмічається покращення якості життя у хворих обох груп. Показники шкал фізичного компоненту здоров'я після проведеного комплексу лікувальних заходів досягали значень здорових осіб (табл. 6.20.). Однак, слід відмітити, що на фоні стандартного підходу не відмічено значущої динаміки шкал «Біль» та «Рольове функціонування,

обумовлене фізичним станом» відносно показника до лікування, тоді як величина шкал «Фізичне функціонування» та «Загальне здоров'я» істотно зросли ($p < 0,001$ та $p = 0,01$, відповідно). Оптимізований комплекс заходів сприяв достовірному зростанню всіх шкал порівняно із показниками до лікування.

Таблиця 6.20.

Значення шкал фізичного компоненту здоров'я опитувальника SF-36 на фоні лікування, бали ($M \pm m$)

Шкала	І група (n=50)		ІІ група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Біль	66,16 $\pm 3,56^*$	76,86 $\pm 3,47^\circ$	64,94 $\pm 3,57^*$	73,76 $\pm 3,52$	83,93 $\pm 3,88$
Фізичне функціонування	69,00 $\pm 3,31^*$	85,80 $\pm 2,20^\circ$	68,30 $\pm 2,56^*$	83,20 $\pm 2,45^\circ$	88,33 $\pm 2,96$
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	63,50 $\pm 3,73$	73,50 $\pm 3,87^\circ$	66,00 $\pm 4,39$	70,50 $\pm 3,69$	75,00 $\pm 4,92$
Загальне здоров'я	57,86 $\pm 3,13^*$	72,64 $\pm 3,32^\circ$	55,50 $\pm 2,81^*$	67,24 $\pm 3,02^\circ$	72,33 $\pm 4,01$

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника до та після лікування відносно ІІ групи ($p < 0,05$).

Заслуговує на увагу динаміка змін шкал психологічного компоненту здоров'я (табл. 6.21.). В І та ІІ групах відмічено зростання показників шкал. Проте, у хворих на фоні стандартної терапії показники після лікування були

достовірно меншими відносно середніх значень здорових жінок. Так, величина шкали «Психічне здоров'я» була меншою на 14,34 % відносно контрольної групи ($p=0,018$), «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» – 18,38 % ($p=0,007$), «Соціальне функціонування» – 15,46 % ($p=0,003$), «Життєва активність» – 23,27 % ($p=0,005$). Слід відмітити, що у пацієток II групи не відмічено достовірного зростання середнього значення останньої шкали на фоні лікування.

Таблиця 6.21.

Значення шкал психологічного компоненту здоров'я опитувальника

SF- 36 на фоні лікування, бали ($M \pm m$)

Шкала	I група (n=50)		II група (n=50)		КГ (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Психічне здоров'я	58,10 $\pm 2,72^*$	74,76 $\pm 2,84^\circ$	57,40 $\pm 3,23^*$	68,76 $\pm 3,20^{*\circ}$	80,27 $\pm 3,67$
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	51,88 $\pm 2,41^*$	72,78 $\pm 4,12^\circ$	49,28 $\pm 3,17^*$	64,56 $\pm 3,14^{*\circ}$	79,10 $\pm 3,87$
Соціальне функціонування	50,80 $\pm 2,91^*$	74,48 $\pm 2,21^\circ$	48,60 $\pm 2,84^*$	62,62 $\pm 2,43^{*\bullet}$	74,07 $\pm 3,00$
Життєва активність	52,94 $\pm 3,52^*$	71,70 $\pm 2,76^\circ$	50,90 $\pm 3,80^*$	57,80 $\pm 3,88^{*\bullet}$	75,33 $\pm 3,67$

Примітки:

1. * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$);
2. ° – достовірність різниці показника до та після лікування в I та II групах ($p < 0,05$);
3. • – достовірність різниці показника після лікування відносно II групи ($p < 0,05$).

Після застосування оптимізованого комплексу заходів відбулось значуще збільшення показників шкал, які після лікування досягали значень здорових жінок. Крім того, величини шкал «Життєва активність» та «Соціальне функціонування» на фоні терапії у пацієток I групи були достовірно більшими відносно величин хворих II групи.

Таким чином, на фоні стандартного комплексу заходів у жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу відмічається недостатня позитивна динаміка щодо покращення якості життя, особливо шкал психологічного компоненту, яку констатовано при застосуванні оптимізованого підходу.

Висновки до розділу 6.

Отже, результати виконаного дослідження свідчать про ефективність запропонованого оптимізованого комплексу заходів ведення жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу порівняно з стандартним підходом, незважаючи на те, що обидва види лікування призвели до подібної позитивної динаміки корекції клінічних параметрів менструального циклу. Це демонструють наступні дані:

1. Зниження рівнів стресу та тривожності та покращення психофункціонального стану.

У пацієток на фоні оптимізованого лікування рівні сприйманого стресу та професійного стресу не відрізняються від величин здорових жінок. А кількість жінок із низьким рівнем професійного стресу є в 2,25 рази більшою ($\chi^2=4,21$, $p=0,04$) порівняно з хворими, які отримують стандартну терапію, високим рівнем професійного стресу – в 4,25 рази ($\chi^2=8,68$, $p=0,003$) меншою.

Динаміка зниження рівня психологічного стресу є більш вираженою у пацієток з оптимізованим комплексом заходів, ніж із стандартним, хоча у

хворих обох груп середній показник рівня стресу є достовірно меншим за контрольний показник на 8,16 % ($p < 0,01$) та 14,63 % ($p < 0,001$), відповідно. Проте, на фоні оптимізованого лікування частка жінок із низьким рівнем стресу є в 3,25 рази більшою порівняно з групою із стандартним лікуванням ($\chi^2 = 4,54$, $p = 0,03$), а кількість жінок із високим рівнем – в 7,00 рази меншою.

Відмічено більш інтенсивну динаміку зменшення рівня особистісної та реактивної тривожності на фоні оптимізованого лікування, що відповідає показникам здорових жінок, а частка осіб із високим рівнем реактивної тривожності є в 2,00 рази меншою, порівняно із групою жінок, яким призначено стандартні заходи (22,00 % та 44,00 % пацієток, відповідно; $\chi^2 = 9,58$, $p = 0,002$).

На фоні оптимізованого комплексу заходів відмічено збільшення показників психофункціонального стану, які вивчали за допомогою опитувальника «Самопочуття, активність, настрій», що досягають рівня здорових жінок, то після стандартного лікування тільки середня величина параметру «Активність» достовірно не відрізняється від контрольної групи, а показники «Самопочуття» та «Настрій» є достовірно меншими ($p = 0,02$ та $p = 0,04$, відповідно).

2. Нормалізація концентрації жіночих статевих та стрес-індукованих гормонів сироватки крові.

У жінок після оптимізованого підходу в фолікулярній фазі менструального циклу відмічається корекція вмісту естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого гормону, пролактину та кортизолу до значень здорових жінок, в лютеїновій фазі – нормалізація всіх вказаних гормонів та лютеїнізуючого гормону.

У хворих на фоні стандартних заходів в фолікулярній фазі рівні прогестерону, фолікулостимулюючого гормону, в лютеїновій – естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів достовірно не відрізняються від концентрації здорових жінок. Проте, вміст

пролактину та кортизолу залишається підвищеним в першій фазі менструального циклу на 17,22 % ($p=0,049$) та 43,84 % ($p<0,001$), відповідно, в другій фазі – пролактину – на 34,64 % ($p=0,007$) відносно значень контрольної групи.

3. Корекція рівня вітаміну D.

У жінок на фоні оптимізованих заходів встановлено збільшення рівня вітаміну D із показника меншого за контрольну величину на 30,08 % ($p<0,001$) до перевищення на 18,59 % ($p=0,002$) після терапії значення здорових жінок та відсутність пацієнток із дефіцитом даного вітаміну.

У хворих після стандартного комплексу лікування не виявляється позитивної динаміки концентрації вітаміну D, яка до терапії є на 25,93 % ($p<0,001$) меншою відносно здорових жінок, після лікування – на 23,08 % ($p<0,001$), а дефіцит вітаміну D констатовано у 38,00 % жінок ($\chi^2=21,05$, $p<0,001$ відносно групи жінок з оптимізованим лікуванням). Частка осіб з оптимальним рівнем вітаміну D на фоні оптимізованого підходу є в 2,82 рази більшою, ніж на фоні стандартного ($\chi^2=14,82$, $p<0,001$).

4. Усунення залізодефіцитної анемії та дефіциту заліза.

На фоні оптимізованого комплексу заходів відмічено більшу в 2,63 рази частку жінок без залізодефіцитних станів, ніж після стандартної терапії (84,00 % та 32,00 % хворих, відповідно; $\chi^2=26,66$, $p<0,001$), більше в 1,28 рази кількість пацієнток без залізодефіцитної анемії (92,00 % та 72,00 % осіб, відповідно; $\chi^2=3,84$, $p=0,02$), 5,00 рази – без дефіциту заліза ($\chi^2=12,33$, $p<0,001$).

5. Відновлення нормоценозу піхви.

На фоні стандартного та оптимізованого комплексів заходів відмічено подібну ефективність лікування станів, які пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями з піхви. Однак, на 14 добу лікування кількість пацієнток із достатньою концентрацією *Lactobacillus spp.* після оптимізованого комплексу заходів була в 1,27 рази більшою порівняно із

стандартним підходом ($\chi^2=82,30$, $p<0,001$), *Bifidobacterium spp.* – 1,18 рази ($\chi^2=57,09$, $p<0,001$).

б. Покращення показників якості життя.

У пацієнок на фоні оптимізованого комплексу заходів встановлено позитивну динаміку всіх параметрів шкал фізичного та психологічного компонентів здоров'я, величини яких досягають рівня здорових жінок.

На фоні стандартного підходу не відмічено значущої динаміки шкал «Біль» та «Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом» відносно показника до лікування, а значення шкал психологічного компоненту таких як «Психічне здоров'я», «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом», «Соціальне функціонування» та «Життєва активність» залишаються достовірно меншими, відповідно, на 14,34 % ($p=0,018$), 18,38 % ($p=0,007$), 15,46 % ($p=0,003$) та 23,27 % ($p=0,005$) відносно величин здорових жінок.

Основні положення даного розділу викладені у публікаціях автора [53, 107]:

1. Федосюк КВ. Корекція гормональних порушень у жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу. *Art of medicine*. 2022;2(22):104–8. DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.104.

2. Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;2(57):29–32. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІЖЕНЬ

В структурі гінекологічної патології частота незапальних захворювань жіночої статеві системи у жінок репродуктивного віку становить 71,52 % [99]. Аномальні маткові кровотечі зустрічаються у жінок будь-якого віку та вимагають їх своєчасного виявлення та лікування. Приблизно 30 % жінок репродуктивного віку вказують на хоча би один випадок АМК [159]. Серед АМК особливу роль відводять ТМК, поширення якої за результатами дослідження С. Ding et al. у жінок репродуктивного віку становить на рівні 18,2 % [103]. Проте вважають, що ТМК виникає у 35 % жінок в будь-який період їх життя [88].

Сучасні умови вимагають змін способу життя жінок, яке перебігає в постійних стресових навантаженнях [60]. При цьому часто спостерігається порушення ритму менструацій, що виникає внаслідок розладів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції на фоні стресу [1]. Психоемоційні порушення приводять до гіперпролактинемії [43]. До фізіологічних причин підвищення пролактину відносять стрес, сон, фізичне навантаження, лактація, вагітність. Проте, досліджень психофункціонального стану у пацієток з АМК є поодинокі. Вони стосуються, переважно, вивчення розладів МЦ у жінок, які працюють в напружених умовах [103, 152, 199].

Таким чином, вивчення процесів в організмі жінки з АМК в умовах психоемоційного хронічного стресу є актуальним. Сьогодні відсутні наукові публікації, які висвітлюють детально питання перебігу, особливостей гормонального гомеостазу, психофункціонального стану, мікробіоти піхви, вітаміну D, залізодефіцитних станів саме у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом, а також дослідження якості життя у даної категорії

пацієнок. Розуміння глибоких механізмів, які пов'язані як із менструацією, так із розладами МЦ, зокрема, АМК, дозволить запровадити індивідуальний підхід у таких хворих [98].

Враховуючи актуальність вищевказаного, метою дисертаційної роботи було обґрунтування та розробка оптимізованого комплексу заходів у жінок з АМК, які знаходяться в стані хронічного психоемоційного стресу, на підставі визначення стресових факторів, психофункціонального стану, особливостей гормонального гомеостазу, рівня вітаміну D, заліза крові, мікробіоценозу статевих шляхів та впровадження комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів та підвищення якості життя пацієнок.

На першому етапі наукової роботи з метою вивчення особливостей соціального стану, соматичного, гінекологічного, репродуктивного анамнезу та етіологічних чинників при АМК у жінок репродуктивного віку проведено ретроспективний аналіз 336 пацієнок з АМК та 50 здорових жінок.

Другий етап передбачав дослідження вище вказаних анамнестичних параметрів, а також гормональних змін, психологічного стану пацієнок, мікробіоценозу піхви, рівня вітаміну D, заліза крові та якості життя у жінок з АМК залежно від наявності хронічного психоемоційного стресу. З цією метою проведено клінічне та лабораторне таким групам пацієнтів: основна група – 100 хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом, група порівняння – 50 жінок без АМК та хронічного стресу, контрольна група – 30 здорових жінок без вказаних патологій.

На третьому етапі з метою вивчення ефективності запропонованого комплексу заходів ведення жінок з АМК та хронічним стресом пацієнтки основної групи поділені на I групу (50 осіб), які отримували оптимізований комплекс заходів, та II групу (50 жінок), яким запропоновано стандартний підхід.

За даними дослідження К. Yamamoto et al. 63,6 % студенток із психосоціальним стресом мали рясні менструації, 2,3 % – аменорею, 79,2 % –

ПМС, 62,9 % – нерегулярний менструальний цикл, 2,3 % – тривалість менструальної кровотечі понад 8 днів, 79,2 % – менструальний біль, 5,9 % – МЦ менше 24 днів, 2,3 % – більше 39 днів [207]. У нашому дослідженні ми виявили, що найбільш поширеними порушеннями МЦ у жінок репродуктивного віку з хронічним психогенним стресом є міжменструальна кровотеча (38,00 %), тривала кровотеча (31,00 %), рясна кровотеча (29,00 %), часта кровотеча (27,00 %), у пацієток без хронічного стресу – рясна кровотеча (36,00 %), тривала менструальна кровотеча (34,00 %), міжменструальна кровотеча (30,00 %) та часта кровотеча (26,00 %).

Характер професійної діяльності також може впливати за характеристику МЦ та сприяти виникненню АМК. Було встановлено, що 37,4 % пацієток репродуктивного віку зі стресовими умовами праці (медичні сестри, які мають нічні чергування) повідомляють про нерегулярний менструальний цикл, 7,2 % – АМК (менструальна кровотеча більше 8 днів), 30,3 % – нерегулярний МЦ [152]. Результати дослідження Y. Wang et al. вказують, що при переході на нічну роботу кількість жінок із нормальною тривалістю МЦ зменшується з 81,7 % до 67,8 %. Дані аналізу логістичної регресії свідчать, що саме нічні чергування є єдиним фактором ризику розладу МЦ [199]. ТМК діагностовано у 35,6 % жінок, які працюють в сфері бізнесу, 18,5 % технічного персоналу, 13,5 % службовців, 13,2 % студентів, 11,8 % робочих та 7,5 % працівників сільського господарства [103].

Проведений нами аналіз професійної діяльності підтверджує вище вказані показники. Нами встановлено, що 86,00 % пацієток з АМК та хронічним стресом займалися інтелектуальною діяльністю, що в 1,43 рази більше відносно хворих з АМК без хронічного стресу (60,00 %; $\chi^2=11,41$, $p<0,001$) та в 1,36 рази – здорових жінок (63,33 %; $\chi^2=6,24$, $p=0,01$). За типом зайнятості більшість осіб із хронічним психоемоційним стресом, які мали АМК, були працівниками освіти (вчителі, викладачі) – 32,00 %, системи

охорони здоров'я (лікарі та медичні сестри) – 16,00 %, службовцями – 13,00 %, працівниками банківських установ та ін. 34,00 % хворих в цій групі займали керівну посаду проти 10,00 % ($\chi^2=8,77$, $p=0,003$) та 6,67 % жінок ($\chi^2=7,30$, $p=0,007$), відповідно, регулярно виконували понаднормову роботу – 23,00 % пацієток, що в 2,87 (8,00 %; $\chi^2=4,12$, $p=0,02$) та 6,91 (3,33 %; $\chi^2=4,69$, $p=0,03$) рази більше відносно інших груп. Незбалансований режим праці та відпочинку був у 76,00 % осіб основної групи проти 42,00 % обстежених групи порівняння та 26,67 % – контрольної групи ($\chi^2=22,45$, $p<0,001$).

У хворих репродуктивного віку з АМК відмічається значне поширення гінекологічних захворювань. Так, результати дослідження А. Р. Тен та співавт. свідчать, що частота хронічного цервіциту становить 18 %, міоми матки – 22,5 %, поліпу цервікального каналу – 7,6 %, ендометріозу – 12,8 %, кистоми яєчника 7,6 %, інших розладів МЦ – 30,0 % [50].

Отримані нами результати демонструють, що для хворих з АМК типовим є збільшення кількості випадків гінекологічної патології, яка частіше зустрічається у пацієток на фоні хронічного психоемоційного стресу. Найбільш часто у них діагностовано ПМС (57,00 % осіб) – в 2,19 рази порівняно з особами з АМК без хронічного стресу (26,00 %; $\chi^2=11,65$, $p<0,001$) та 3,42 рази порівняно зі здоровими жінками (16,67 %; $\chi^2=13,48$, $p<0,00$) та альгодисменореєю (41,00 %, 22,00 %, 10,00 %, відповідно) – в 1,86 ($\chi^2=4,50$, $p=0,034$) та 4,10 рази ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$). Кількість випадків лейоміоми матки серед пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом перевищувала показник здорових жінок в 7,21 рази (24,00 % та 3,33 %, відповідно; $\chi^2=5,08$, $p=0,02$), ендометріозу – 3,15 рази (21,00 % та 6,67 %).

Частка хворих лейоміомою матки серед осіб з АМК без хронічного стресу (36,00 %) перевищувала кількість здорових жінок – в 10,81 рази ($\chi^2=9,32$, $p=0,002$), ПМС, альго-дисменореєю та ендометріозом – відповідно, 1,56, 2,20 та 3,30 рази.

Наукові публікації свідчать, що серед екстрагенітальної патології у хворих з АМК діагностовано аутоімунний тиреоїдит в 17,9 % випадків, ожиріння – 15,3 %, хронічний панкреатит – 12,8 %, хронічний гастрит та некалькульозний холецистит – по 10,2 %, артеріальна гіпертензія – 7,6 % [50].

Результати проведеного нами ретроспективного аналізу демонструють, що кількість осіб з екстрагенітальною патологією є в 1,51 рази більшою серед пацієток з АМК (48,21 %) порівняно з жінками без кровотеч (32,00 %; $\chi^2=3,98$, $p=0,046$), однак, достовірного переважання нозологій певних органів та систем нами не встановлено. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту виявлено у 21,43 % хворих з АМК та 10,00 % здорових жінок, хронічну патологію сечовидільної системи – 12,20 % та 8,00 %, гіпертонічну хворобу I-II ст. – 7,74 % та 2,00 %.

За даними проведеного клінічного дослідження нами встановлено подібну тенденцію при вивченні соматичного анамнезу у пацієток з АМК з та без хронічного психоемоційного стресу: частка хворих з АМК та хронічним стресом, у яких констатовано екстрагенітальну патологію, була більшою в 1,89 рази порівняно з контрольною групою (44,00 % та 23,33 % жінок, відповідно). У 13,00 % хворих основної групи та 8,00 % хворих групи порівняння діагностовано дві соматичні патології. Найбільш часто серед осіб всіх груп виявляли хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит, панкреатит, холецистит, виразкова хвороба шлунку). Так, хронічний холецистит встановлено у 7,00 % хворих з АМК та хронічним стресом, 6,00 % пацієток з АМК без хронічного стресу та 3,33 % здорових осіб, хронічний пієлонефрит – 9,00 %, 14,00 % та 3,33 %, відповідно, гіпертонічну хворобу I-II ст. – 9,00 % та 2,00 %.

Проте, в нашому дослідженні виявлено меншу частку осіб з АМК, які мають ожиріння, ніж це вказано у вище згаданих літературних джерелах. Так, за даними ретроспективного аналізу ожиріння I ст. виявлено у 6,55 %

хворих з АМК, II ст. – 0,59 %, за даними клінічного обстеження хворих ожиріння I-II ст. констатовано у 9,00 % пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом та 6,00 % – АМК без хронічного стресу. Однак, наші результати цілком відповідають аналізу екстрагенітальної патології, опублікованому D. Mishra, в якому у жінок з АМК після 40 років до періоду менопаузи частота ожиріння становить 9,30 %, гіпертензії – 6,30 % та патології щитовидної залози – 3,80 % [157].

В багатьох дослідженнях показана перевага структурних причини виникнення АМК над функціональними. Так, у пацієтів 18-45 років показник структурних факторів (PALM) становив 60 % проти органічних (COEIN) – 40 % [161]; у жінок після 40 років і до року після менопаузи частота PALM-причин є на рівні 50,23 % [157]. Найчастішим етіологічним фактором АМК є лейоміома матки. У різних дослідженнях її поширеність становить 30 % [185] – 53,7 % [73], аденоміоз є на другому місці – 23,5 % [73] – 29,66 % [185]. Серед функціональних компонентів причин АМК у жінок репродуктивного періоду найбільше поширення має овуляторна дисфункція – 37,6 % [73]. Але все ж не слід забувати про нечасті причини АМК, наприклад, хоріонкарцинома [183] і кавернозна гемангіома [166].

Аналіз етіологічних чинників АМК іншого дослідження свідчить, що у жінок віком більше 40 років до 1 року до періоду менопаузи причиною АМК були лейоміома – 37,28 %, овуляторна дисфункція – 37,28 %, малігнізація та гіперплазія – 10,16 %, аденоміоз – 8,47 %, ендометріальні причини – 5,5 %, аденоміоз і лейоміома – 4,23 %, поліп ендометрію – 3,81 % [157]. Серед причин АМК у жінок віком 21-60 років після гістеректомії гістологічно аденоміоз підтверджено в 31 % випадків, лейоміому – 25 %, гіперплазію ендометрію – 23 %, поєднання аденоміозу та гіперплазії ендометрію – 11 %, лейоміому та аденоміоз – 6 %, поліп ендометрію – 4 % [180].

Результати нашого дослідження узгоджуються з даними інших вчених. Дані ретроспективного аналізу вказують, що частка PALM-причин становить

66,90 %, COEIN – 33,10 %. Найбільш поширеним етіологічним фактором АМК була лейоміома – 37,50 %. Але у віці до 25 років переважали неструктурні причини, 67,85 % осіб мали порушення овуляції. Слід зазначити, що частота структурних причин (лейоміоми, гіперплазії та поліпів) збільшувалася з віком і була найвищою після 40 років, а розладів овуляції – зменшувалася. Максимальна кількість жінок із розладами овуляції діагностовано у віці до 25 років, аденоміозом – 26-40 років, ендометріального фактора – 31-35 років. Поширеність ТМК у нашому дослідженні (22,02 %) відповідала іншим дослідженням, що свідчить про це на рівні 18,2 % [103] – 22,5 % [202].

Проте, як продемонстровано на другому етапі нашої наукової роботи, у пацієток із хронічним психоемоційним стресом найбільш часто діагностують овуляторну дисфункцію (36,00 %), лейоміому (24,00 %) та аденоміоз (18,00 %), без хронічного стресу – лейоміому (38,00 %), поліпи ендометрію (26,00 %) та аденоміоз (20,00 %). Слід вказати, що кількість випадків овуляторної дисфункції у жінок із хронічним стресом була в 2,57 рази більшою, у пацієток без хронічного стресу ($\chi^2=6,85$, $p=0,009$).

За результатами гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки у жінок з АМК встановлено, що в двох третинах випадків АМК виникають на фоні патології ендометрію та міометрію, серед якої в пацієток репродуктивного віку найбільш часто зустрічаються поліпи ендометрію та хронічний ендометрит, а в періменопаузі – поліпи ендометрію та гіперплазія ендометрію [59]. Слід зазначити, що поліпи ендометрію виникають при АМК, так і у жінок без АМК, причину їх виникнення не завжди з'ясовано [92].

За даними А. Р. Тен и др. у жінок з АМК репродуктивного віку просту неатипону гіперплазію без атипії виявляють в 82,5 % випадків, у 17,9 % – неповну секреторну трансформацію ендометрію, 7,5 % – залозисто-фіброзні поліпи ендометрію [50].

Проведено аналіз біопсій ендометрію у жінок з АМК різної вікової категорії [119]. За результатами гістологічного дослідження у 690 пацієнок віком до 40 років найбільш часто виявляли ендометрій секреторного типу – 26,1 %, поліпи ендометрію – 22,2 %, ендометрій проліферативного типу – 14,4 %, порушення проліферації ендометрію – 8,7 %, хронічний ендометрит – 5,7 %, просту гіперплазію без атипії – 2,61 % та ін. При цьому в 13,2 % випадків зразок тканини для гістологічного дослідження був незадовільним. Серед 4466 жінок віком 40-55 років ендометрій, який відповідає секреторній фазі циклу, виявлено у 17,0 %, поліпи ендометрію – 16,6 %, проліферативний ендометрій – 15,3 %, порушення проліферації ендометрію – 15,1 %, атрофію ендометрію – 7,2 %, хронічний ендометрит – 5,4 %, просту гіперплазію без атипії – 3,2 % та ін. Незадовільним для гістологічного аналізу визнано 14,0 % зразків відібраної тканини [119].

За результатами гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки у пацієнок з АМК в пре- та постменопаузі поліп ендометрію виявляли у 36,24 % та 42,49 % хворих, відповідно, фізіологічний стан ендометрію – 33,56 % та 36,46 %, гіперплазію ендометрію – 12,41 % та 5,58 %, рак ендометрію – 1,01 % та 7,3 %, та ін. [188]. Дослідження М. Abid et al. 119 пацієнок репродуктивного віку з АМК за результатами гістологічного аналізу матеріалу з матки встановило, що у половини пацієнок ендометрій був нормальної структури (51 %), гормональні зміни ендометрію виявлені у 22 %, хронічний ендометрит – 18 %, поліп ендометрію – 8,4 %, гіперплазія ендометрію – 1 % [68]. Хоча вважають, що відповідність доопераційного та післяопераційного гістологічного дослідження ендометрію (після гістеректомії) є помірним – на рівні 79,1 % [70].

Аналіз результатів гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки за даними проведеного нами ретроспективного аналізу карт хворих свідчить, що найчастіше виявляють субмукозну лейоміому матки – 30,36 % та нормальну структуру ендометрію – 27,08 %, серед якої найбільш часто

констатовано ендометрій проліферативного (11,31 %) та перехідного типів (8,93 %), а також гіперплазію ендометрію без атипії – 14,29 %, поліпи ендометрію – 13,39 %, хронічний ендометрит – 12,20 %.

За даними проведеного клінічного дослідження встановлено, що у майже у половини пацієток з АМК та хронічним психоемоційним стресом (41,00 %) ендометрій мав нормальну структуру, що було в 1,71 рази більше, ніж у хворих без хронічного стресу (24,00 %) випадків). Серед патологічних станів тканини, отриманої з порожнини матки, у осіб основної групи та групи порівняння найбільш часто відмічено наявність субмукозної лейоміоми матки (21,00 % та 26,00 % обстежених), поліпів ендометрію – 12,00 % та 26,00 %, відповідно, гіперплазії ендометрію без атипії – по 14,00 %, хронічного ендометриту – 8,00 % та 10,00 %, а також проліферативного ендометрію – 24,00 % та 12,00 %, перехідного – 10,0 % та 6,00 %, секреторного – 7,00 % та 6,00 %, атрофічного – 4,00 % пацієток основної групи. Такі результати узгоджуються з науковими публікаціями інших авторів.

Роль стресу у генезі різних розладів репродуктивної системи вивчалась багатьма науковцями [8, 22, 28, 48, 49]. Проте, нами знайдено тільки одну публікацію стосовно вивчення рівня стресу у пацієток із дисгормональними порушеннями репродуктивної системи в умовах хронічного стресу. Автори досліджували рівень стресу у 64 жінок із вказаною патологією, з них у 14 (21,8 %) діагностовано АМК [18]. Встановлено, що 48,4 % пацієток мали високий рівень психосоціального стресу, 55,7 % – високий рівень стресового навантаження, 54,7 % – високий рівень реактивної тривожності, 65,6 % – особистісної тривожності.

Результати нашого дослідження узгоджуються з цими даними. Нами виявлено, що у жінок з АМК та хронічним психоемоційним стресом констатовано підвищений рівень сприйманого стресу в 1,97 рази відносно здорових жінок ($p < 0,001$), рівня психологічного стресу ($p < 0,001$) відносно

пацієнок з АМК без стресу та здорових жінок. Кількість осіб із високим рівнем стресу становила 37,00 % при відсутності таких випадків серед здорових жінок та хворих без хронічного стресу ($p < 0,001$), виявлено збільшення середнього показника професійного стресу на 46,57 % ($p < 0,001$) порівняно із здоровими жінками. У 42,00 % жінок основної групи встановлено низьку опірність до стресових ситуацій при відсутності таких випадків у хворих групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,001$), частка пацієнок із граничною опірністю до стресу (58,00 %) була, відповідно, в 2,17 ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,005$) та 2,23 ($\chi^2 = 12,44$, $p < 0,001$) рази більшою. Крім того, нами не виявлено хворих в основній групі із високою опірністю до стресу. Також виявлено підвищений рівень особистісної тривожності у групі обстежених з АМК та хронічним психоемоційним стресом відносно пацієнок без хронічного стресу ($p = 0,04$) та здорових жінок ($p < 0,001$) за рахунок значної частки обстежених із високим рівнем тривожності (47,00 %, 36,00 % та 30,00 %, відповідно). В основній групі встановлено високий рівень реактивної тривожності відносно хворих без хронічного стресу ($p < 0,001$) та здорових жінок ($p < 0,001$) та значну кількість хворих із високим рівнем реактивної тривожності (58,00 %, 42,00 % та 33,33 %, відповідно).

Останнім часом підвищується вагомість лабораторної діагностики в генезі причин АМК [4]. Відомо, що у пацієнок із надмірними менструаціями у фолікулярну фазу МЦ встановлено тенденцію до зниження концентрацій ФСГ, ЛГ, прогестерону та до підвищення рівня кортизолу, а значення естрадіолу та пролактину відповідають референтним [12, 13]. В лютеїновій фазі МЦ виявлено тенденцію до зниження концентрації прогестерону та ЛГ та до збільшення рівня кортизолу.

Проте, існують тільки окремі публікації про гормональний гомеостаз у жінок з АМК та хронічним стресом. Так, дослідження С. І. Жук та О.А. Ночвіної свідчать, що у пацієнок із дисгормональними розладами (АМК, первинна дисменорея, ПМС, овуляторний синдром) в сучасних умовах

хронічного стресу в фолікулярну фазу МЦ встановлено достовірно низькі концентрації в сироватці крові ФСГ, естрогену та прогестерону відносно здорових жінок та високі – пролактину та кортизолу, суттєвих змін стосовно вмісту ЛГ, дегідроепіандростерон сульфату, тестостерону, тиреотропного гормону не виявлено [18]. Проте, деякі дослідження вказують, що у 78,3 % пацієток з АМК репродуктивного віку відмічається гіперестрогенемія на фоні гіпопрогестеронемії (75 % випадків) [21].

Вказані дані щодо зміни гормонального фону співпадають з результатами нашого дослідження. Нами виявлено, що у жінок з АМК та хронічним стресом в фолікулярній фазі МЦ відмічається зниження в сироватці крові концентрації естрадіолу, ФСГ, ЛГ, прогестерону на 37,50 % ($p < 0,001$), 44,42 % ($p < 0,001$), 22,12 % ($p < 0,001$) та 38,32 % ($p < 0,001$), відповідно, та зростання вмісту пролактину на 41,92 % ($p < 0,001$) та кортизолу на 82,96 % ($p < 0,001$) в сироватці крові відносно здорових осіб. А у хворих з АМК без хронічного стресу констатовано менш виражені гормональні порушення – значуще зниження вмісту естрадіолу на 23,95 % ($p < 0,001$), ФСГ – 22,09 % ($p = 0,001$) та прогестерону – 21,91 % ($p = 0,045$) та збільшення кортизолу на 21,55 % ($p = 0,007$), відмічена тенденція до зниження ЛГ та збільшення пролактину. В лютеїновій фазі МЦ виявлено подібну динаміку змін рівнів гормонів при АМК – зменшення вмісту естрадіолу на 23,76 % ($p < 0,001$) при хронічному стресі та 15,70 % ($p < 0,001$) – у жінок без хронічного стресу, прогестерону – 46,00 % ($p < 0,001$) та 30,93 % ($p < 0,001$). Також у пацієток з хронічним стресом констатовано достовірне зростання рівня пролактину (на 40,11 % ($p < 0,001$)) та зниження ЛГ (на 19,79 % ($p = 0,045$)).

На сьогодні значна увага надається значенню вітаміну D в генезі гінекологічних захворювань. Широко представлені наукові дані щодо його ролі в розвитку ендометріозу [86, 171], лейоміоми матки [104, 158], дисменореї [66, 125, 173], проліферативних захворювань репродуктивної

системи [62] та ін. З'явилися дослідження, що додаткове вживання вітаміну D у таких хворих значно покращує клінічний перебіг патологій та сприяє зниженню інтенсивності клінічних проявів або їх усунення [111, 153, 170].

Результати досліджень свідчать про роль даного вітаміну у формуванні розвитку мозку, нейрофізіології та поведінки на моделях тварин [105]. Концентрація вітаміну D у жінок репродуктивного віку позитивно асоціюється з рівнем освіти [108], низький рівень – з депресивним станом у дорослих з ожирінням [123]. Існує зворотній зв'язок між концентрацією вітаміну D в сироватці крові та показниками психофункціонального стану, зокрема, рівнем стресу, оціненого за допомогою шкали PSS [89]. Додаткове вживання різних вітамінів, в тому числі вітаміну D, у осіб в стані стресу позитивно позначається на їх самопочутті [124].

Робіт, які демонструють значення вітаміну D в генезі АМК у жінок в умовах хронічного психоемоційного стресу, нами не знайдено. Враховуючи те, що більшість АМК виникають на фоні органічних змін тканин матки, ми порівнюємо результати нашого дослідження з публікаціями стосовно таких патологій, як ендометріоз, лейоміома матки, результати яких свідчать про його знижений рівень [101, 122, 141, 177, 191]. Нами встановлено зниження рівня вітаміну D у жінок з АМК та хронічним стресом на 28,01 % ($p < 0,001$), без стресу – на 13,94 % ($p = 0,045$) відносно здорових жінок. Кількість хворих із дефіцитом вітаміну D серед хворих з АМК та хронічним стресом була більшою в 4,10 рази ($\chi^2 = 8,57$, $p = 0,003$). Таким чином, результати нашого дослідження є подібними з даними наукових публікацій інших авторів.

У підтримці гомеостазу важливу роль надається залізу, істотна потреба якого в організмі жінки пов'язана з менструаціями [156]. Дефіцит заліза має негативний вплив на репродуктивну систему жінки. Такі жінки відмічають погіршення фізичного та психічного самопочуття, розлади МЦ, меншу здатність до зачаття, також у них констатовано більше випадків порушення у фолікулогенезі та схильність до втрат вагітностей [47].

Часто АМК супроводжуються постгеморагічною анемією [30, 37, 84]. Результати дослідження С. Ding et al. вказують, що у 25,2 % жінок з ТМК діагностують ЗДА [103]. Зниження феритину в сироватці крові та наявність ЗДА не завжди корелює з АМК [60].

Поширеність дефіциту заліза без ЗДА становить до 20 % в країнах з нормальним харчуванням [155]. Кількість жінок із дефіцитом заліза приблизно є в 10 раз більшою відносно чоловіків того ж віку. Провідною причиною є гінекологічна патологія, а саме АМК, які виникають на фоні аденоміозу, лейоміоми матки або гіперплазії ендометрію [155, 156]. За результатами дослідження L. A. Bernardi et al. серед 44 жінок віком $37,9 \pm 9,4$ років дефіцит заліза виявлено у 68,2 %, ЗДА – 18,2 %. З них у 35,0 % пацієнок із ТМК діагностовано ЗДА із значно нижчими показниками гемоглобіну ($p=0,015$), гематокриту ($p=0,003$) та феритину ($p=0,012$) порівняно з жінками з фізіологічною менструальною крововтратою [81].

За даними нашого дослідження у 38,00 % хворих з АМК та хронічним психоемоційним стресом та 32,00 % пацієнок з АМК без хронічного стресу діагностовано ЗДА, що було, відповідно, в 3,80 ($\chi^2=7,13$, $p=0,008$) та 3,20 рази ($\chi^2=3,87$, $p=0,049$) частіше порівняно із здоровими жінками. Поширення дефіциту заліза без анемії відмічено у 76,00 % та 62,00 % хворих з АМК, що в 3,80 ($\chi^2=28,72$, $p<0,001$) та 3,10 рази ($\chi^2=11,67$, $p<0,001$) більше відносно здорових осіб (20,00 %).

Відомо, що на стан вагінальної мікрофлори впливають ендогенні (генетика, вік, гормони, вагітність, ожиріння, емоційний стан, імунні особливості) та екзогенні фактори (сексуальна активність, ліки, спринцювання, маткові кровотечі, анатомічні особливості статевих органів, гігієнічні звички, паління) [5]. У хворих із неспецифічним вагінітом відмічається підвищення реактивної тривожності та зміни психоемоційного стану, яке проявляється погіршенням самопочуттям, зниженням активності та настрою [32].

Досліджень, які би висвітлювати тему станів, пов'язаних з патологічними вагінальними виділеннями, у жінок з АМК в умовах хронічного стресу, нами не знайдено. Результати нашого дослідження свідчать, що у даної категорії хворих вони діагностуються в 4,10 рази частіше, ніж у здорових жінок (41,00 % проти 10,00 %; $\chi^2=8,57$, $p=0,003$), та в 3,20 рази (32,00 %; $\chi^2=3,87$, $p=0,049$) відносно хворих з АМК без хронічного стресу. Найбільш поширеними захворюваннями нижнього відділу генітального тракту були кандидозний вульвовагініт – 16,00 % пацієток, бактеріальний вагіноз – 14,00 % та хламідіоз – 9,00 %.

Відомо, що у десятка мільйонів жінок у всьому світі менструації часто та регулярно порушують їх фізичний, психологічний та соціальний стан та асоціюється з негативним сприйняттям, обмеженням соціальної та професійної активності. Це особливо виражено у жінок із ТМК [156]. За даними опитувальника SF-36 саме жінки з ТМК мали гірші параметри якості життя порівняно з жінками з нормальною крововтратою [126]. І, незважаючи на те, що ТМК негативно впливає на життя, тільки 18,9 % осіб звертаються за медичною допомогою [103]. Крім того, ТМК може сприяти виникненню анемії та зниженню якості життя [131]. Тим не менш, жінки з АМК вважають, що питання про якість їх життя, є надзвичайно важливим під час огляду лікаря [149].

За даними S. Kocaoz et al. поширення ТМК серед жінок репродуктивного віку становить 37,9 %. У цих хворих відмічено зниження параметрів якості життя за шкалою SF-36, а достовірні зменшення відмічено стосовно шкал «Фізичне функціонування», «Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом» та «Біль». Виявлено, що рівень феритину та фізична активність значно знижуються із збільшенням тривалості менструації [131]. При вивченні якості життя за шкалою SF-36 у жінок з хронічними АМК встановлено нижчі показники шкал стосовно фізичного і, особливо, психічного станів, а також енергійності [37].

Результати нашого дослідження узгоджуються з даними щодо погіршення якості життя у пацієток з АМК, особливо в умовах хронічного психоемоційного стресу. Нами встановлено, що у цих хворих відмічається більше зниження значень шкал психологічного компоненту, ніж фізичного. Так, середній показник шкали «Психічне здоров'я» був меншим на 28,06 % ($p < 0,001$) відносно здорових жінок, «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» – 36,06 % ($p < 0,001$), «Соціальне функціонування» – 32,91 % ($p < 0,001$) та «Життєва активність» – 31,08 % ($p < 0,001$). Також встановлено, що значення перших трьох шкал були достовірно меншими, ніж у хворих з АМК без хронічного стресу.

Щодо фізичного компоненту здоров'я, то відмічено достовірне зниження значень фізичного компоненту здоров'я – шкал «Біль», «Фізичне функціонування» та «Загальне здоров'я» на 21,90 %, 22,28 % та 21,64 %, відповідно, відносно показника здорових жінок ($p < 0,001$). Крім того, значення перших двох вказаних шкал у цих пацієток були достовірно меншими, ніж у пацієток з АМК без хронічного стресу. У жінок з АМК без хронічного стресу шкали «Психічне здоров'я», величина якої достовірно відрізнялась на 16,03 % ($p = 0,005$) та «Фізичне функціонування» був достовірно меншим значення контрольної групи на 13,96 % ($p = 0,048$).

Методи лікування пацієток з АМК є достатньо ефективними, представлені в багатьох протоколах і можуть застосовуватись лікарями з врахуванням індивідуальних особливостей [35, 114, 159]. Зазвичай призначають КОК (дієногест+естрадіол), синтетичні прогестагени, модулятори прогестеронових рецепторів, встановлення ЛНГ-ВМС, для корекції анемії в схему лікування включають препарати заліза, до хірургічних методів відносять гістероскопію, лапароскопію [21, 35, 159].

Вивчаючи систему гомеостазу крові з використанням методів оцінки кількісної агрегації тромбоцитів, обґрунтовано призначення інгібіторів фібринолізу у хворих з АМК з метою зупинки та профілактики кровотечі, а

циклічне призначення таких препаратів з першого дня менструації також сприяє відновленню психоемоційного стану пацієнток та є більш ефективним щодо рецидивів АМК порівняно з гормональною терапією [30].

Наукові публікації демонструють широкий спектр підходів до лікування ЗДА та дефіциту заліза у хворих з АМК. Аналіз клінічних протоколів 2010-2020 років щодо ведення пацієнток із ТМК показав важливість лікування анемії, проте, є відсутність узгодженості стосовно діагностики та тактики ведення дефіциту заліза та ЗДА у таких пацієнток [147]. Хоча дефіцит заліза без ЗДА згідно рекомендацій не потребує медикаментозної корекції [34], у жінок із чинниками ризику крововтрати (АМК, ТМК), дисгормональними розладами, рецидивуючими запальними процесами слід проводити не тільки усунення етіологічного чинника, але й призначення пероральних препаратів заліза [11, 47]. Крім того, при дефіциті заліза без ЗДА не завжди вдається відновити рівень даного мікроелементу [168]. Тому рекомендують пероральний прийом препаратів заліза в дозі 28-50 мг на добу або 100 мг або в інші дні в дозі 100 мг протягом 25 днів із контрольним визначенням рівня феритину кожні 6-12 місяців [71].

За результатами дослідження Н. Ю. Педаченко та співт. не було виявлено достовірної різниці у рівні вітаміну D між здоровими жінками та пацієнтками з хронічними АМК [37]. Проте, аналізуючи літературні дані, які свідчать про позитивний вплив даного вітаміну на якість життя хворих, додаткове його застосування в комплексному лікуванні привело до значного покращення фізичного функціонування пацієнток.

Мелатонін – це гормон, який синтезується в епіфізі. Він приймає участь в регуляції функції мітохондрій, володіє протизапальною, антиоксидантною, нейропротекторною дією, робить внесок у механізми нормалізації сну та зміцнення імунної системи [176]. Встановлено його роль в багатьох гінекологічних патологіях [64]. Так, виявлено, що дефіцит мелатоніну є прогностично несприятливим чинником виникнення рецидиву патології

ендометрію у жінок в пізньому репродуктивному віці та пременопаузі [20]. За даними огляду літератури встановлено протипухлинний вплив мелатоніну при лейоміомі матки у жінок репродуктивного віку [46]. Препарат активно застосовується в програмах допоміжних репродуктивних технологій для лікування непліддя [63], зокрема, констатовано покращення якості ооцитів у таких пацієнток [33]. У жінок в клімактеричному періоді мелатонін сприяє зменшенню проявів вегето-судинних та психоемоційних розладів [10]. В дослідженнях на щурах доведено, що ін'єкції мелатоніну на фоні іммобілізаційного стресу приводять до покращення ультраструктурного стану нейронів надзорового ядра гіпоталамуса [3].

У лікуванні станів, які пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями, зокрема, бактеріального вагінозу та вагінітів, слід додатково до антибіотикотерапії призначати препарати місцевої дії, молочнокислі бактерії в оптимальній кількості з метою дотримання профілактики вагінального дисбіозу та зниження частоти рецидивів [23, 24, 26, 31] або перорального системного пробіотика [38]. На сьогоднішній день вагінальні супозиторії, які містять хлоргексидин біглюконат, є достатньо ефективним для лікування бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу навіть при застосуванні їх під час менструації [7]. При застосуванні препарату місцевої дії, до складу якого входять тернідазол, неоміцин сульфат, преднізолон, 92,6 % пацієнток із змішаними вагінітами відмічають виражений клінічний ефект, в 96,4 % – позитивний мікробіологічний ефект [39]. Часто використовують препарати, які мають поєднану дію – бактерицидну та формування нормальної мікрофлори [25].

Враховуючи вище вказані результати досліджень та рекомендації нормативних документів, стандартні заходи включали діагностично-лікувальні методи згідно Наказу МОЗ України від 13.04.2016 N 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах»

[35]. Проводили хірургічне лікування структурної патології матки. До терапевтичних заходів віднесли призначення негормональних препаратів (нестероїдні протизапальні препарати, транексанова кислота) та гормональних методів (естрадіол валерат та дієногест в режимі динамічного дозування, дидрогестерон з 5 або 11 днів до 25 дня МЦ, ЛНГ-ВМС) з врахуванням клініки та індивідуального підходу до пацієнтки. Для лікування ЗДА призначали препарат заліза сульфату безводного 320 мг перорально по 1 таблетці 1 раз на добу до нормалізації рівня гемоглобіну. Для корекції дефіциту заліза рекомендували харчування, збагачене залізом [34]. Для лікування станів, пов'язаних з патологічними вагінальними виділеннями, застосовували антибактеріальний препарат метронідазол 500 мг перорально два рази на добу на протязі 7 днів, при виявленні кандидозу – протигрибковий препарат для системного застосування флуконазол в дозі 150 мг перорально одноразово [182].

Оптимізований комплекс заходів представляє стандартний підхід, який був доповнений додатково рекомендаціями стосовно змін способу життя – дотримання режиму праці та відпочинку, уникання стресових ситуацій, помірне фізичне навантаження; призначенням препарату мелатонін 3 мг перорально за 30 хвилин перед сном протягом одного місяця, вітаміну D залежно від його рівня згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів [118], корекцією дефіциту заліза препаратом, який містить 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової по 1 таблетці 1 раз на добу перорально до нормалізації рівня феритину сироватки крові; для лікування станів, які пов'язані з патологічними вагінальними виділеннями, додатково застосовували вагінальні супозиторії, які містять орнідазол 500 мг, неоміцину сульфат 100 мг, міконазолу нітрат 100 мг, преднізолон 3 мг 1 раз на добу протягом 8 днів та пробіотичні капсули з комплексом живих лактобактерій та біфідобактерій двічі на добу після їжі протягом двох тижнів.

Нами встановлено нормалізацію параметрів МЦ у хворих, які отримували стандартні заходи, так і оптимізоване лікування, з однаковою ефективністю.

В I та II групах відмічено, що лікування жінок з АМК призвело до зниження рівня особистої тривожності. Хоча і відмічалось зменшення показника у хворих обох груп, він був достовірно більшим, як у осіб I, так і II групи, відносно здорових жінок. Встановлено більш виражене зменшення рівня реактивної тривожності на фоні проведеного лікування. Однак, після стандартного підходу рівень реактивної тривожності залишався достовірно більшим, ніж в контрольній групі, а після оптимізованих заходів – відповідав рівню здорових жінок.

Рівні сприйманого стресу та професійного стресу знизились більш суттєво у пацієток I групи і досягли показників контрольної групи. Тоді як у хворих II групи на фоні лікування рівень сприйманого стресу був 1,61 рази більшим порівняно із здоровими жінками ($p < 0,001$) та в 1,44 рази – I групою ($p < 0,001$), професійного стресу – на 50,24 % ($p < 0,001$) та 17,48 % ($p = 0,005$) більшим, відповідно. А частка жінок із високим рівнем професійного стресу після проведеного лікування в I групі була в 4,25 рази менше, ніж в II групі (8,00 % та 34,00 %, відповідно; $\chi^2 = 8,68$, $p = 0,003$).

Схожа динаміка відмічена стосовно рівня психологічного стресу. Встановлено, що частка хворих із низьким рівнем стресу на фоні оптимізованого комплексу заходів була в 3,25 рази більшою, ніж в II групі (26,00 % та 8,00 %, відповідно; $\chi^2 = 4,54$, $p = 0,03$), а кількість жінок із високим рівнем – в 7,00 рази меншою (2,00 % та 14,00 %).

В I групі хворих на фоні оптимізованого комплексу заходів відмічається покращення психофункціонального стану, про що свідчить зростання всіх показників опитувальника «САН» до рівня здорових осіб, в II групі пацієток виявлено, що на фоні стандартного лікування середні

значення параметрів «Самопочуття» та «Настрій» були достовірно меншими, ніж в контрольній групі ($p=0,02$ та $p=0,04$, відповідно).

На фоні оптимізованого комплексу заходів у пацієток I групи констатовано нормалізацію концентрації естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ, пролактину та кортизолу до значень здорових жінок. На фоні стандартних заходів відмічено корекцію всіх гормонів, окрім стрес-індукованих – пролактину та кортизолу, вміст яких достовірно перевищував значення контрольної групи.

На фоні стандартного лікування пацієток з АМК та хронічним стресом не виявлено суттєвої динаміки рівня вітаміну D, концентрація якого до лікування була меншою на 25,93 % ($p<0,001$), ніж у здорових осіб, а після лікування – 23,08 % ($p<0,001$), а дефіцит вітаміну D діагностовано у 38,00 % хворих. Тоді як після оптимізованої терапії середній вміст вітаміну D був більшим на 18,59 % ($p=0,002$) величини контрольної групи, а дефіциту вітаміну D не виявлено в жодній хворій.

Оптимізований комплекс заходів сприяв більш суттєвому зниженню кількості осіб із ЗДА та дефіцитом заліза, ніж стандартна терапія. Серед пацієток I групи жінок із ЗДА легкого ступеня було в 3,50 рази менше порівняно з II групою (8,00 % та 28,00 %, відповідно; $\chi^2=5,49$, $p=0,02$), дефіцитом заліза без ЗДА – в 5,00 рази (8,00 % та 40,00 %, $\chi^2=12,33$, $p<0,001$).

Лікування гінекологічних захворювань, які пов'язані з патологічними виділеннями піхви, було достатньо ефективним на фоні стандартного та оптимізованого підходу. Проте, тільки 37 (74,00 %) та 39 (78,00 %) хворих II групи мали достатню концентрацію *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, відповідно, проти 47 (94,00 %) та 46 (92,00 %) пацієток I групи ($p<0,05$).

Покращення якості життя за показниками опитувальника SF-36 констатовано у пацієток I групи, у яких динаміка шкал фізичного та психологічного компонентів здоров'я досягала рівня здорових жінок. У хворих II групи відмічено недостатню корекцію шкал психологічного

компоненту здоров'я, таких як «Психічне здоров'я», «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом», «Соціальне функціонування» та «Життєва активність» були достовірно меншими, відповідно, на 14,34 % ($p=0,018$), 18,38 % ($p=0,007$), 15,46 % ($p=0,003$) та 23,27 % ($p=0,005$) відносно величин здорових жінок.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено результати підвищення якості життя жінок з АМК, які знаходяться в стані хронічного психоемоційного стресу шляхом розробки і впровадження оптимізованого комплексу діагностично-лікувально-профілактичних заходів на підставі вивчення: клінічних параметрів менструального циклу, стресових факторів, психоемоційного стану, особливостей гормонального гомеостазу, рівня вітаміну D, залізодифіцитних станів, мікробіоценозу піхви, параметрів якості життя

1. Серед етіологічних факторів виникнення АМК у жінок репродуктивного віку переважають структурні фактори (66,90 %) відносно функціональних (33,10 %). Встановлено, що найбільш часто серед органічних причин діагностують лейоміому матки (37,50 %), аденоміоз (20,83 %) та гіперплазію ендометрію (14,29 %), серед функціональних – овуляторну дисфункцію (24,11 %). У жінок до 25 років функціональні причини виникнення АМК переважають над органічними, а поширення структурних чинників зростає з віком і більше зустрічається у пацієток старше 40 років.

2. Серед соціальних факторів, які відмічаються достовірно частіше у жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу відносно здорових осіб та хворих з аномальними матковими кровотечами без хронічного стресу, є інтелектуальний тип зайнятості (ВШ=10,61, ДІ=4,17-26,97, $p<0,001$ та ВШ=9,21, ДІ=4,14-20,50, $p<0,001$, відповідно), понаднормова зайнятість (ВШ=8,66, ДІ=1,12-67,09, $p=0,04$ та ВШ=3,43, ДІ=1,12-10,55, $p=0,03$), незбалансований режим праці та відпочинку (ВШ=8,71, ДІ=3,43-22,08,

$p < 0,001$ та $VШ=2,29$, $ДІ=1,11-4,74$, $p=0,02$), робота на керівній посаді ($VШ=7,21$, $ДІ=1,62-32,09$, $p=0,009$ та $VШ=4,64$, $ДІ=1,68-12,76$, $p=0,003$).

3. Найбільш частими відхиленнями клінічних параметрів менструального циклу у обстежених жінок із АМК в стані хронічного психоемоційного стресу є міжменструальні кровотечі (38,00 %), тривала менструальна кровотеча (31,00 %), рясна кровотеча (29,00 %), часта кровотеча (27,00 %).

Серед чинників виникнення АМК в стані хронічного психоемоційного стресу найбільш часто діагностують овуляторну дисфункцію 36,00 % проти 14,00 %; $p=0,009$ у жінок без хронічного психоемоційного стресу, лейоміому 38,00% проти 24,00%, аденоміоз 20,00% проти 18,00% та поліпи ендометрію 26,00% проти 12,00%

4. Психофункціональний стан у обстежених жінок є підвищений в 1,97 рази рівень сприйманого стресу відносно здорових жінок ($p < 0,001$), психологічного стресу ($p < 0,001$), професійного стресу – на 46,57 % ($p < 0,001$), особистісної тривожності та реактивної тривожності ($p < 0,001$), у 42,00 % жінок встановлено низьку опірність до стресових ситуацій при відсутності таких випадків серед здорових осіб ($p < 0,001$).

5. Оцінка гормонального гомеостазу у обстежених жінок демонструє виражені зміни концентрації гормонів відносно здорових осіб: в I та II фазах відмічається зниження концентрації естрадіолу (на 37,50 % ($p < 0,001$) та 23,76 % ($p < 0,001$), відповідно), ФСГ (44,42 % ($p < 0,001$) та 12,88 %), прогестерону (38,32 % ($p < 0,001$) та 46,00 % ($p < 0,001$)), ЛГ (22,12 % ($p < 0,001$) та 19,79 % ($p=0,045$)) та достовірне збільшення пролактину (41,92 % ($p < 0,001$) та 40,11 % ($p < 0,001$)) та кортизолу в I фазу на 82,96 % ($p < 0,001$).

6. У пацієток репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом встановлено зниження концентрації вітаміну D на 28,01 % ($p < 0,001$) та зростання частки осіб із дефіцитом вітаміну D в 4,10 рази ($p=0,003$) відносно здорових жінок.

7. Наявність залізодефіцитної анемії діагностується більше, ніж у 1/3 обстежених жінок з АМК в стані хронічного психоемоційного стресу (38,00 %), а кількість із дефіцитом заліза є в 3,80 рази достовірно більшою ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими жінками.

8. Гінекологічні захворювання, які пов'язані з патологічними виділеннями з піхви, у пацієток з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом виявляють в 4,10 рази частіше, ніж у здорових жінок ($p = 0,003$).

9. При оцінці якості життя у обстежених жінок встановлено його погіршення переважно за рахунок показників психологічного компоненту (зниження показника шкали «Психічне здоров'я» відмічено на 28,06 % ($p < 0,001$), «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» – 36,06 % ($p < 0,001$), «Соціальне функціонування» – 32,91 % ($p < 0,001$), «Життєва активність» – 31,08 % ($p < 0,001$)) та достовірно зменшення значень шкал фізичного компоненту здоров'я «Біль» – на 21,90 %, «Фізичне функціонування» – 22,28 % та «Загальне здоров'я» – 21,64 % відносно показників здорових жінок ($p < 0,001$).

10. Ефективність запропонованого оптимізованого підходу лікувально-діагностичних заходів корегує не тільки клінічні параметри менструального циклу і усуває аномальну маткову кровотечу, але і нормалізує концентрацію жіночих статевих і стрес-індукованих гормонів, сприяє зниженню рівня стресу та тривожності, покращенню психофункціонального стану, відновленню нормального мікробіоценозу піхви, рівня дефіциту D, усуненню залізодефіцитних станів та підвищення якості життя пацієток. При цьому встановлено відносно пацієток із стандартним комплексом заходів більшу в 2,25 рази ($p = 0,04$) частку жінок із низьким рівнем професійного стресу, 3,25 рази ($p = 0,03$) – низьким рівнем психологічного стресу, 1,27 ($p < 0,001$) та 1,18 рази ($p < 0,001$) – з достатньою концентрацією *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, відповідно; меншою кількістю осіб в 2,00 рази ($p = 0,002$)

з високим рівнем реактивної тривожності, 2,63 рази ($p < 0,001$) – без залізодефіцитних станів; відсутністю пацієток із дефіцитом вітаміну D; а також нормалізацію концентрації пролактину та кортизолу та покращення якості життя хворих та підвищення до нормальних значень показників всіх шкал фізичного та психологічного компонентів здоров'я.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок з аномальними матковими кровотечами, які мають інтелектуальним тип зайнятості, понаднормову зайнятість, незбалансований режим праці та відпочинку, слід визначати рівень психологічного стресу або проводити консультацію психолога на наявність хронічного психоемоційного стресу.
2. До діагностичних методів обстеження пацієнток з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом рекомендовано включити визначення рівня вітаміну D в сироватці крові, феритину крові та оцінку якості життя.
3. Жінкам з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом показано дотримання режиму праці та відпочинку, уникання стресових ситуацій, помірне фізичне навантаження, призначення мелатоніну в дозі 3 мг перорально за 30 хвилин перед сном протягом одного місяця.
4. Жінкам з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом рекомендовано при дефіциті вітаміну D призначати 6000 ОД вітаміну D₃ щоденно протягом 8 тижнів до рівня концентрації 30 нг/мл з підтримуючою терапією в подальшому в дозі 2000 ОД щодня, при ожирінні – 10000 ОД та 2000-3000 ОД щоденно, відповідно; при субоптимальній концентрації – 2000 ОД щоденно до рівня 30 нг/мл; при дефіциті заліза крові застосовувати медикаментозну корекцію препаратом, який містить 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової по 1 таблетці 1 раз на добу перорально до нормалізації рівня феритину сироватки крові.

5. При наявності патологічних вагінальних виділень у жінок з аномальними матковими кровотечами та хронічним психоемоційним стресом показано додатково до перорального застосування метронідазолу в дозі 500 мг два рази на добу протягом 7 днів лікування вагінальними супозиторіями, до складу яких входять орнідазол 500 мг, неоміцину сульфат 100 мг (еквівалентно активності 68 000 МО), міконазолу нітрат 100 мг, преднізолон 3 мг 1 раз на добу протягом 8 діб та вживання пробіотичних капсул, які містять комплекс живих лактобактерій та біфідобактерій (*Lactobacillus acidophilus* в концентрації $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus rhamnosus* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus reuteri* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus plantarum* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus fermentum* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО) за схемою по 1 капсулі двічі на добу після їжі протягом двох тижнів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ. Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса. Гинекология. 2020;22(6):6–10.
2. Булах ВП. Стрес та його вплив на організм людини. Медсестринство. 2014;3:10–5.
3. Булик РС, Булик ТС, Сметанюк ОВ. Вплив мелатоніну на стрес-зумовлені ультраструктурні перебудови нейронів надзорового ядра гіпоталамуса щурів. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):25–32. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.4.
4. Бурка ОА, Тутченко ТМ, Шумицький АВ. Роль лабораторних досліджень у діагностиці причин аномальних маткових кровотеч. Здоров'я жінки. 2019; 3(139):49–52.
5. Бурка ОА, Тутченко ТМ. Лабораторна оцінка патології патологічних вагінальних виділень. Здоров'я жінки. 2019;4(140):64–8.
6. Бурка ОВ, Шумицький АВ, Семенюк ЛМ, Колток ОД, Добош ВС, Ісламова ГО. Практичні підходи до обстеження жінок з аномальними вагінальними виділеннями: огляд доказових рекомендацій 2021 р. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 5(61):57–64.
7. Васьків ОВ, Горбатюк ОГ, Григоренко АП, Шатковська АС, Медведєва ВО. Оптимізація лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу і вагінального кандидозу у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2019;2(138):80–4.
8. Вовель БФ, Рагімова АА, Бурчаков ДИ, Кузнецова ІВ. Стрес-зависимые нарушения менструального цикла. Consilium medicum. 2016;18(5): 8–13.

9. Герасимчук ПО, Фіра ДБ, Павлишин АВ. Оцінка якості життя, пов'язаної із здоров'ям в медицині. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;1(7):112–22.
10. Геряк СМ. Можливості мелатоніну в корекції клімактеричних розладів. Акушерство, гінекологія, репродуктологія. 2018;3(31):47.
11. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ, Черняк ОЛ. Современные подходы к профилактике и лечению анемии у женщин с аномальными маточными кровотечениям. Акушерство. Гінекологія. Генетика [Інтернет]. 2020 [цитовано 2022 Тра 31];6(1). Доступно на: https://biaktina.ua/wp-content/uploads/AGG_1-2020_Grishhenko.pdf.
12. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ. Новые паттерны лечения нарушений менструального цикла – унификация метода. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):26–32.
13. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ. Патогенетическое обоснование преимуществ и длительности фитоселективной терапии нарушений менструального цикла. Репродуктивна ендокринологія. 2019;4(48):13–21.
14. Децик ОЗ. Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. Галиц. лікар. вісн. 2011;18(2):5–8.
15. Дикке ГБ. Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях. Медицинский совет. 2018;21:168–72. DOI: /10.21518/2079-701X-2018-21-168-172.
16. Довлетханова ЭР, Прилепская ВН. Эстрадиол валерат и диеногест в гормональной контрацепции. Приемлемость и эффективность в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2018;13:34–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-34-38.
17. Ефименко ОА, Родионова ИА. Гемостаз и женские половые гормоны. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1(39):21–6.

18. Жук СІ, Ночвіна ОА. Профілактика та корекція дисгормональних порушень репродуктивної системи у сучасних умовах хронічного стресу. *Здоров'я жінки*. 2020;8(154):17–23.
19. Коваленко ВМ, Сіренко ЮМ, Радченко ГД. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. *Артериальная гипертензия*. 2014;4(36):9–19.
20. Корниенко СМ. Патология эндометрия и мелатонин у женщин в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузе. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017;28:150–3.
21. Корчинська ОО, Созанська МА. Сучасні аспекти ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами. Україна. *Здоров'я нації*. 2021;3(65):127–32.
22. Косей НВ, Регеда ІС, Яроцкая НВ, Горохова АА. Стресовое бесплодие. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;5(31):12–21.
23. Косей НВ, Регеда СІ, Гламазда МІ, Васильченко ЛА. Сучасні можливості лікування та профілактики рецидивного перебігу кандидозного вульвовагініту в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;5(61):77–81.
24. Косилова СЄ. Досвід лікування рецидивного неспецифічного вульвовагініту. 2017;9(125):92–6.
25. Кравченко ОВ. Проблемні питання діагностики та лікування вульвовагінітів змішаної бактеріально-кандидозної етіології. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;1(57):43–6.
26. Кравченко ОВ. Сучасна пробіотична система Флоріка: можливості використання в акушерстві та гінекології (оглядова стаття). *Здоров'я жінки*. 2018;10(136):38–40.
27. Крупа ВВ, Мальцева КС. Соціальний стрес та превалюючі стресори серед студентів бакалаврату НаУКМА. *Наукові записки НаУКМА. Соціологія*. 2019;2:62–73.

28. Кузнецова ИВ, Бурчакова МН, Бурчаков ДИ, Хаджиева НХ, Филиппова НГ. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. *Здоров'я жінки*. 2018;10(136):68–72.
29. Кузнецова ИВ. Гормональная контрацепция как метод лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями. *Медицинский совет*. 2017;20:182–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-182-187.
30. Кузьмина Ю, Кузьміна ОА. Сучасні принципи ведення жінок з аномальними матковими кровотечениями з урахуванням стану системи згортання крові. *Міжнародний медичний журнал*. 2020;3:34–40.
31. Лахно ИВ. Применение влагалищной формы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* – обоснованный выбор в лечении вагинальных инфекций. *Здоров'я жінки*. 2018;8(134):90–2.
32. Луценко НС, Мазур ОД, Евтерева ЕА, Потєбня ВЮ. Возможности комплексного подхода к диагностике и лечению неспецифического вагинита. *Здоров'я жінки*. 2018;2(128):85–8.
33. Малачинська МЙ, Вереснюк НС. Вплив мелатоніну на овуляцію та якість ооцитів на етапі планування сім'ї. *Ліки України*. 2019;7(233):67–70.
34. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 N 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії». [Інтернет]. Київ, 2015 [цитовано 2022 Тра 31]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>.
35. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 N 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечениях». [Інтернет]. Київ, 2016 [цитовано 2022 Тра 31]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
36. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вітамін D-статус в патогенезі розвитку захворювань дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018(1):25–31.

37. Педаченко НЮ, Тутченко ТМ, Тухтарян РА. Хронічні аномальні маткові кровотечі та якість життя жінки. Як суттєво покращити результат? Репродуктивна ендокринологія. 2020;1(51):14–22.
38. Пирогова ВІ, Козловський ІВ. Комплексне лікування жінок з бактеріальним вагінозом. Здоров'я жінки. 2019;6(142):74–9.
39. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Фейта ЮР, Малачинська МЙ, Кузь НМ. Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами. Здоров'я жінки. 2018;6(132):42–8.
40. Подольський ВлВ, Подольський ВВ. Психосоматична характеристика реалізації механізмів психологічного захисту у жінок фертильного віку. Здоров'я жінки. 2018;3(129):114–7.
41. Райгородский Д. Я., редактор. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. Самара: Издательский Дом “БАХРАХ-М”; 2001. 672 с.
42. Резолюція I Українського форуму експертів з аномальних маткових кровотеч: 20 квітня 2021 р. відбувся Український форум експертів з аномальних маткових кровотеч. [Інтернет]. 2021 Гру [цитовано 2022 Тра 31];(62):64–74. Доступно на: <http://reproduct-endo.com/article/view/249873>.
43. Рыкова ОВ. Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики. Репродуктивна ендокринологія. 2016;2(28):102–6.
44. Синчихин СП, Костенко ЕВ, Степанян ЛВ. Алгоритм ведения пациенток в периоде менопаузального перехода с рецидивом аномального маточного кровотечения, ассоциированного с доброкачественными пролиферативными изменениями эндометрия. Гинекология. 2020;22(3):49–54.
45. Ситнік ПО. Аномальна маткова кровотеча: сучасний аналіз етіопатогенезу, діагностики та лікування. Український медичний часопис. 2021;4(144):1–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.213540.

46. Соколов БИ, Юзько ОМ. Потенційний вплив мелатоніну на розвиток міоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5):45–50. DOI: 10.26693/jmbs06.05.045.
47. Татарчук ТФ, Косей НВ, Захаренко НФ, Павлова КС. Причини та наслідки дефіциту заліза без анемії в практиці гінеколога. Репродуктивна ендокринологія. 2020;6(56):13–7.
48. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СИ, Яроцкая НВ, Горохова АА. Роль гиперпролактинемии в генезе стресс-индуцированного бесплодия и возможности ее коррекции. Здоров'я жінки. 2017;6(122):31–9.
49. Татарчук ТФ, Косей НВ, Тутченко ТН. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы. Здоров'я жінки. 2016; 3(109):18–23.
50. Тен АН, Обоскалова ТА, Лаврентьева ИВ, Воронцова АВ. Особенности ведения женщин различных возрастных групп с аномальными маточными кровотечениями. Пермский медицинский журнал. 2016;XXXIII(5):32–7.
51. Федосюк КВ. Аналіз причин аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання; 2021 Жов 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 11–2.
52. Федосюк КВ. Клінічні особливості аномальних маткових кровотеч у жінок в стані хронічного стресу. In: Conference proceedings of International scientific and practice conference. Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects; 2021 Feb 26-27; Lublin. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publising"; 2021. p. 140–2. DOI: 10.30525/978-9934-26-038-4-38.
53. Федосюк КВ. Корекція гормональних порушень у жінок з аномальними матковими кровотечениями в умовах хронічного психоемоційного стресу. Art of medicine. 2022;2(22):104–8. DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.104.

54. Федосюк КВ. Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10(54-55):39–41. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.
55. Федосюк КВ. Поширення залізодефіцитної анемії у жінок з аномальними матковими кровотечами на фоні хронічного стресу. In: Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference. Modern problems in science; 2022 Mar 15-18: Vancouver, Canada. 2022. p. 160–2. Доступно на: <https://isg-konf.com/modern-problems-in-science/>. DOI: 10.46299/ISG.2022.I.X.
56. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальними матковими кровотечами. В: Матеріали ювілейної конференції. Сучасні напрямки перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики, присвяченої пам'яті професора О. О. Зелінського. 2021 Кві 16-17; Одеса. Вісник морської медицини. 2021;2(91):133–4. DOI: 10.5281/zenodo.5097443.
57. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8(52-53):63–5. DOI: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836.
58. Ходжаева АС. Оптимизация лечебной тактики у больных с аномальными маточными кровотечениями на фоне доброкачественных гиперпластических процессов матки. Гинекология. 2019;21(2):55–7. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190383.
59. Чернуха ГЕ, Иванов ИА, Эфендиева ЗН, Думановская МР, Асатуров АВ. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения. Гинекология. 2018;20(2):14–7.
60. Чернуха ГЕ, Ильина ЛМ, Иванов ИА. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология. 2018;20(4):4–8.

61. Чернуха ГЕ, Ильина ЛМ. Воспаление – биологическая основа обильного менструального кровотечения, дисменореи и нарушения ЦНС. Комплексное решение проблемы. Медицинский Совет. 2015;XX:20–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-20-27.
62. Шурпяк СО. Менеджмент дефіциту вітаміну D з дисгормональними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів. Здоров'я жінки. 2018;4(130):14–8.
63. Юзько ВО, Юзько ОМ. Порівняльна характеристика пацієнок із безпліддям при застосуванні мелатоніну в комплексній підготовці до програм допоміжних репродуктивних технологій. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):149–56. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.23.
64. Яроцкая НВ, Занько ЕВ. Возможности применения мелатонина в гинекологии. Репродуктивна ендокринологія. 2017;2(34):96–101.
65. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A) – Pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Apr;40:68–81. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
66. Abdi F, Amjadi MA, Zaheri F, Rahnemaei FA. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. Obstet Gynecol Sci. 2021 Jan;64(1):13–26. DOI: 10.5468/ogs.20205.
67. Abdi F, Ozgoli G, Rahnemaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. Obstet Gynecol Sci. 2019 Mar;62(2):73–86. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.2.73.
68. Abid M, Hashmi AA, Malik B, Haroon S, Faridi N, Edhi MM, et al. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. BMC Womens Health [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2022 May 31];14:132. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4231191/pdf/12905_2014_Article_132.pdf. DOI: 10.1186/s12905-014-0132-7.

69. Abreu-Sánchez A, Parra-Fernández ML, Onieva-Zafra MD, Fernández-Martínez E. Perception of Menstrual Normality and Abnormality in Spanish Female Nursing Students. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Sep 3 [cited 2022 May 31];17(17):6432. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7504309/pdf/ijerph-17-06432.pdf>. DOI: 10.3390/ijerph17176432.
70. Al Nemer AM, Al Bayat MI, Al Qahtani NH. The accuracy of endometrial sampling for the diagnosis of patterns of endometrial pathology in women presenting with abnormal uterine bleeding. More conservative therapeutic approaches. *Saudi Med J*. 2019;40(8):815–9. DOI: 10.15537/smj.2019.8.24449.
71. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):107–13. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582.
72. Als Salman M, Albarak A, Busaleh F, Alshaikh S, Alluwaim M, Busaleh M, et al. Heavy menstrual bleeding awareness among Saudi female population and clinical implications. *Health Sci Rep* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2022 May 31];4(1):e244. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877709/pdf/HSR2-4-e244.pdf>. DOI: 10.1002/hsr2.244.
73. Ansari A, Urooj U. Study of causes behind abnormal uterine bleeding according to PALM-COEIN classification at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2020 Jan;70(1):154–7. DOI: 10.5455/JPMA.2749.
74. Anwer S, Manzar MD, Alghadir AH, Salahuddin M, Abdul Hameed U. Psychometric Analysis of the Perceived Stress Scale Among Healthy University Students. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Oct 19;16:2389–96. DOI: 10.2147/NDT.S268582.
75. Arab A, Golpour-Hamedani S, Rafie N. The Association Between Vitamin D and Premenstrual Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Current Literature. *J Am Coll Nutr.* 2019 Sep-Oct;38(7):648–56. DOI: 10.1080/07315724.2019.1566036.
76. Arslan S, Akdevelioğlu Y. The Relationship Between Female Reproductive Functions and Vitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2018 Aug;37(6):546–51. DOI: 10.1080/07315724.2018.1431160.
77. Bahamondes L, Ali M. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders. *F1000Prime Rep [Internet].* 2015 Mar 3 [cited 2022 May 31];7:33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371378/>. DOI: 10.12703/P7-33.
78. Bakhtiari-Dovvombaygi H, Izadi S, Zare M, Asgari Hassanlouei E, Dinpanah H, Ahmadi-Soleimani SM, et al. Vitamin D3 administration prevents memory deficit and alteration of biochemical parameters induced by unpredictable chronic mild stress in rats. *Sci Rep [Internet].* 2021 Aug 11 [cited 2022 May 31];11(1):16271. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8357828/>. DOI: 10.1038/s41598-021-95850-6.
79. Bakhtiari-Dovvombaygi H, Izadi S, Zare Moghaddam M, Hashemzahi M, Hosseini M, Azhdari-Zarmehri H, et al. Beneficial effects of vitamin D on anxiety and depression-like behaviors induced by unpredictable chronic mild stress by suppression of brain oxidative stress and neuroinflammation in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021 Apr;394(4):655–67. DOI: 10.1007/s00210-020-02002-0.
80. Batra S, Khanna A, Shukla RC. Power Doppler sonography – A supplement to hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: Redefining diagnostic strategies. *Indian J Cancer [Internet].* 2021 Mar 21 [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.indianjcancer.com/preprintarticle.asp?id=311633>. DOI: 10.4103/ijc.IJC_676_19.
81. Bernardi LA, Ghant MS, Andrade C, Recht H, Marsh EE. The association between subjective assessment of menstrual bleeding and measures of iron

- deficiency anemia in premenopausal African-American women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2022 May 31];16(1):50. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-016-0329-z#citeas>. DOI: 10.1186/s12905-016-0329-z.
82. Berz K, McCambridge T. Amenorrhea in the Female Athlete: What to Do and When to Worry. *Pediatr Ann* [Internet]. 2016 Mar [cited 2022 May 31];45(3):e97-e102. Available from: https://journals.healio.com/doi/10.3928/00904481-20160210-03?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. DOI: 10.3928/00904481-20160210-03.
83. Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, 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 Jul;50(1):32–9. DOI: 10.1002/uog.17352.
84. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):152–9. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
85. Bruinvels G, Burden R, Brown N, Richards T, Pedlar C. The Prevalence and Impact of Heavy Menstrual Bleeding (Menorrhagia) in Elite and Non-Elite Athletes. *PLoS One* [Internet]. 2016 Feb 22 [cited 2022 May 31];11(2):e0149881. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149881>. DOI: 10.1371/journal.pone.0149881.
86. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, Dridi D, Roncella E, Vercellini P. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: Results of a Case-Control Study. *Reprod Sci*. 2019 Feb;26(2):172–7. DOI: 10.1177/1933719118766259.

87. Bull JR, Rowland SP, Scherwitzl EB, Scherwitzl R, Danielsson KG, Harper J. Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles. *npj Digit. Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 31];2:83. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41746-019-0152-7#citeas>. DOI: 10.1038/s41746-019-0152-7.
88. Calaf J, Cancelo MJ, Andeyro M, Jiménez JM, Perelló J, Correa M, et al. Development and Psychometric Validation of a Screening Questionnaire to Detect Excessive Menstrual Blood Loss That Interferes in Quality of Life: The SAMANTA Questionnaire. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Jul;29(7):1021–31. DOI: 10.1089/jwh.2018.7446.
89. Chen L, Zhu H, Harshfield GA, Treiber FA, Pollock JS, Pollock D, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Mental Health and Psychosocial Stress in Young Adults. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 May 31];12(7):1938. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1938>. DOI: 10.3390/nu12071938.
90. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. *Biol Reprod*. 2019 Dec 24;101(6):1155–66. DOI: 10.1093/biolre/iory231.
91. Chu TW, Jhao JY, Lin TJ, Lin TW, Wang CL, Chang HS, et al. Vitamin D in gynecological diseases. *J Chin Med Assoc*. 2021 Nov 1;84(11):1054–9. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000607.
92. Clark TJ, Middleton LJ, Cooper NA, Diwakar L, Denny E, Smith P, et al. A randomised controlled trial of Outpatient versus inpatient Polyp Treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(61):1–194. DOI: 10.3310/hta19610.
93. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983;24:385–96.
94. Cooper NA, Clark TJ, Middleton L, Diwakar L, Smith P, Denny E, et al. Outpatient versus inpatient uterine polyp treatment for abnormal uterine bleeding: randomised controlled non-inferiority study. *BMJ* [Internet]. 2015 Mar 23 [cited

- 2022 May 31];350:h1398. Available from: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1398.long>. DOI: 10.1136/bmj.h1398.
95. Cooper NA, Middleton L, Smith P, Denny E, Stobert L, Daniels J, et al. A patient-preference cohort study of office versus inpatient uterine polyp treatment for abnormal uterine bleeding. *Gynecol Surg*. 2016;13(4):313–22. DOI: 10.1007/s10397-016-0946-4.
96. Côté I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*. 2002 Oct;100(4):683–7. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02094-x.
97. Côté I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb;188(2):343–8. DOI: 10.1067/mob.2003.92.
98. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Nov;223(5):624–64. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.06.004.
99. da Silva ATM, Menezes CL, de Sousa Santos EF, Margarido PFR, Baracat EC, de Abreu LC, et al. Referral gynecological ambulatory clinic: principal diagnosis and distribution in health services. *BMC Women's Health* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 31];18:8. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-017-0498-4#citeas>. DOI: 10.1186/s12905-017-0498-4.
100. Davies J, Kadir RA. Endometrial haemostasis and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Dec;13(4):289–99. DOI: 10.1007/s11154-012-9226-4.
101. Delbandi AA, Torab M, Abdollahi E, Khodaverdi S, Rokhgireh S, Moradi Z, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for endometriosis in Iranian women. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 May 31];143:103266. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016503782030187X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103266.

102. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J Midwifery Womens Health*. 2016 May;61(3):376–9. DOI: 10.1111/jmwh.12440.
103. Ding C, Wang J, Cao Y, Pan Y, Lu X, Weiwei Wang W. et al. Heavy menstrual bleeding among women aged 18-50 years living in Beijing, China: prevalence, risk factors, and impact on daily life. *BMC Womens Health* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 31];19(1):27. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-019-0726-1#citeas>. DOI: 10.1186/s12905-019-0726-1.
104. Elkafas H, Badary O, Elmorsy E, Kamel R, Yang Q, Al-Hendy A. Endocrine-Disrupting Chemicals and Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Uterine Fibroids. *J Adv Pharm Res*. 2021 Spring;5(2):260–75. DOI: 10.21608/aprh.2021.66748.1124.
105. Eyles DW. Vitamin D: Brain and Behavior. *JBMR Plus* [Internet]. 2020 Oct 18 [cited 2022 May 31];5(1):e10419. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm4.10419>. DOI: 10.1002/jbm4.10419.
106. Fedosiuk KV. Assessment of vitamin D level in women with abnormal uterine bleeding and chronic psychogenic stress. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;1(56):14–7. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2022.258131.
107. Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;2(57):29–32. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803.
108. Finco A, Centini G, Lazzeri L, Zupi E. Surgical management of abnormal uterine bleeding in fertile age women. *Womens Health (Lond)*. 2015 Jul;11(4):513–25. DOI: 10.2217/whe.15.12.
109. Frazier LA, Davaalkham D, Ninjin B, Janes C, Hoover RN, Troisi R. Vitamin D deficiency in reproductive age Mongolian women: a cross sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:1–6. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.011.

110. Garcia AL. Office-based Approach to Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Dec;62(4):712–26. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000477.
111. Grandi G, Del Savio MC, Melotti C, Feliciello L, Facchinetti F. Vitamin D and green tea extracts for the treatment of uterine fibroids in late reproductive life: a pilot, prospective, daily-diary based study. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Jan;38(1):63–7. DOI: 10.1080/09513590.2021.1991909.
112. Groves NJ, Zhou M, Jhaveri DJ, McGrath JJ, Burne THJ. Adult vitamin D deficiency exacerbates impairments caused by social stress in BALB/c and C57BL/6 mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Dec;86:53–63. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.003.
113. Handa U, Bansal C, Aggarwal P, Huria A, Mohan H. Diagnostic Utility of Endometrial Aspiration Cytology in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *J Midlife Health*. 2018 Jul-Sep;9(3):140–4. DOI: 10.4103/jmh.JMH_80_18.
114. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]; 2021 May 24 [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
115. Henry C, Ekeroma A, Filoche S. Barriers to seeking consultation for abnormal uterine bleeding: systematic review of qualitative research. *BMC Womens Health* [Internet]. 2020 Jun 12 [cited 2022 May 31];20(1):123. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-020-00986-8#citeas>. DOI: 10.1186/s12905-020-00986-8.
116. Henry C, Jefferies R, Ekeroma A, Filoche S. Beyond the numbers—understanding women's experiences of accessing care for abnormal uterine bleeding (AUB): a qualitative study. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Nov 17 [cited 2022 May 31];10(11):e041853. Available from:

<https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e041853>. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041853.

117. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:734–9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x.

118. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.

119. Husain S, Al Hammad RS, Alduhaysh AK, AlBatly MM, Alrikabi A. Pathological spectrum of endometrial biopsies in Saudi women with abnormal uterine bleeding: A retrospective study of 13-years. *Saudi Med J*. 2021 Mar;42(3):270–9. DOI: 10.15537/smj.2021.42.3.20200814.

120. Jin B, Qian L, Fu X, Zhu J, Shu J. Influence of vitamin D supplementation on lipid levels in polycystic ovary syndrome patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res [Internet]*. 2020 Aug [cited 2022 May 31];48(8):300060520935313. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060520935313?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. DOI: 10.1177/0300060520935313.

121. Kahveci B, Budak MS, Ege S, Obut M, Bağlı I, Oğlak SC, et al. PALM-COEIN classification system of FIGO vs the classic terminology in patients with abnormal uterine bleeding. *Ginekol Pol*. 2021;92(4):257–61. DOI: 10.5603/GP.a2021.0011.

122. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanasaki F, Schizas D, Samartzis EP, Kolibianakis EM, et al. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2020 Jun;19(2):109–21. DOI: 10.1007/s42000-019-00166-w.

123. Kamalzadeh L, Saghafi M, Mortazavi SS, Jolfaei AG. Vitamin D deficiency and depression in obese adults: a comparative observational study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2022 May 31];21(1):599. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-021-03586-4#citeas>. DOI: 10.1186/s12888-021-03586-4.
124. Kaplan BJ, Rucklidge JJ, Romijn AR, Dolph M. A randomised trial of nutrient supplements to minimise psychological stress after a natural disaster. *Psychiatry Res*. 2015 Aug 30;228(3):373–9. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.080.
125. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;57(1):58–63. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.12.009.
126. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):52–7. DOI: 10.1111/aogs.12292.
127. Kaur N, Chahal JS, Bandlish U, Kaul R, Mardi K, Kaur H. Correlation between cytological and histopathological examination of the endometrium in abnormal uterine bleeding. *J Cytol*. 2014 Jul;31(3):144–8. DOI: 10.4103/0970-9371.145645.
128. Kaveh M, Sadegi K, Salarzaei M, Parooei F. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in evaluating the endometrial polyps in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020 Sep;15(3):403–15. DOI: 10.5114/wiitm.2020.93791.
129. Kiran A, Geary RS, Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Bansi-Matharu L, Shakespeare J, et al. Sociodemographic differences in symptom severity and duration among women referred to secondary care for menorrhagia in England and Wales: a cohort study from the National Heavy Menstrual Bleeding Audit. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2022 May 31];8(2):e018444. Available from:

<https://bmjopen.bmj.com/content/8/2/e018444.long>. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018444.

130. Ko JKY, Lao TT, Cheung VYT. Pictorial Blood Loss Assessment Chart for evaluating heavy menstrual bleeding in Asian women. *Hong Kong Med J*. 2021 Dec;27(6):399–404. DOI: 10.12809/hkmj208743.

131. Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci*. 2019 Mar-Apr;35(2):365–70. DOI: 10.12669/pjms.35.2.644.

132. Kolhe S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health*. 2018 Mar;10:127–36. DOI: 10.2147/IJWH.S98579.

133. Kollipaka R, Arounassalame B, Lakshminarayanan S. Does psychosocial stress influence menstrual abnormalities in medical students? *J Obstet Gynaecol*. 2013 Jul;33(5):489–93. DOI: 10.3109/01443615.2013.782272.

134. Laberge P, Leyland N, Murji A, Fortin C, Martyn P, Vilos G, et al. Endometrial ablation in the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Apr;37(4):362–79. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30288-7.

135. Lam C, Anderson B, Lopes V, Schulkin J, Matteson K. Assessing Abnormal Uterine Bleeding: Are Physicians Taking a Meaningful Clinical History? *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Jul;26(7):762–7. DOI: 10.1089/jwh.2016.6155.

136. Lee EH. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2012 Dec;6(4):121–7. DOI: 10.1016/j.anr.2012.08.004.

137. Lee JHS, Cheng EOL, Choi KM, Ngu SF, Cheung RYK; Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020 Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists guideline on investigations of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Hong Kong Med J*. 2020 Dec;26(6):520–5. DOI: 10.12809/hkmj208897.

138. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):4–8.
139. Liu X, Zhao Y, Li J, Dai J, Wang X, Wang S. Factor Structure of the 10-Item Perceived Stress Scale and Measurement Invariance Across Genders Among Chinese Adolescents. *Front Psychol* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2022 May 31];11:537. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.00537/full>. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00537.
140. Long S. Endometrial Biopsy: Indications and Technique. *Prim Care*. 2021 Dec;48(4):555–67. DOI: 10.1016/j.pop.2021.07.003.
141. Lopez A, Cruz ML, Chompre G, Hernández S, Isidro RA, Flores I, et al. Influence of Stress on the Vitamin D-Vitamin D Receptor System, Macrophages, and the Local Inflammatory Milieu in Endometriosis. *Reprod Sci*. 2020 Dec;27(12):2175–86. DOI: 10.1007/s43032-020-00235-1.
142. Lukes AS, Baker J, Eder S, Adomako TL. Daily menstrual blood loss and quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2012 Sep;8(5):503–11. DOI: 10.2217/whe.12.36.
143. Madhra M, Fraser IS, Munro MG, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding: advantages of formal classification to patients, clinicians and researchers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jul;93(7):619–25. DOI: 10.1111/aogs.12390.
144. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health* [Internet]. 2018 Aug 22 [cited 2022 May 31];18(1):142. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-018-0627-8>. DOI: 10.1186/s12905-018-0627-8.
145. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health* [Internet]. 2020 Feb 10 [cited 2022 May 31];20(1):24. Available from:

<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-020-0887-y>.

DOI: 10.1186/s12905-020-0887-y.

146. Maheux-Lacroix S, Li F, Laberge PY, Abbott J. Imaging for Polyps and Leiomyomas in Women With Abnormal Uterine Bleeding: A Systematic Review.

Obstet Gynecol. 2016 Dec;128(6):1425–36. DOI:

10.1097/AOG.0000000000001776.

147. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in

Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):201–25. DOI:

10.1007/s12325-020-01564-y.

148. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019 Feb;94(2):326–35. DOI:

10.1016/j.mayocp.2018.12.012.

149. Matteson KA, Clark MA. Questioning our questions: do frequently asked questions adequately cover the aspects of women's lives most affected by

abnormal uterine bleeding? Opinions of women with abnormal uterine bleeding participating in focus group discussions. *Women Health.* 2010 Mar;50(2):195–211.

DOI: 10.1080/03630241003705037.

150. Matteson KA, Zaluski KM. Menstrual Health as a Part of Preventive Health Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Sep;46(3):441–53. DOI:

10.1016/j.ogc.2019.04.004.

151. Matteson KA. Menstrual questionnaires for clinical and research use. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:44–54. DOI:

10.1016/j.bpobgyn.2016.09.009.

152. Mayama M, Umazume T, Watari H, Nishiguchi S, Moromizato T, Watari T. Frequency of night shift and menstrual cycle characteristics in Japanese nurses

working under two or three rotating shifts. *J Occup Health [Internet].* 2020 Jan

[cited 2022 May 31];62(1):e12180. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1348-9585.12180>.

DOI:

10.1002/1348-9585.12180.

153. Mehdizadehkashi A, Rokhgireh S, Tahermanesh K, Eslahi N, Minaeian S, Samimi M. The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2021 Jul;37(7):640–5. DOI: 10.1080/09513590.2021.1878138.

154. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.

155. Milman N. Anemia—still a major health problem in many parts of the world. *Ann Hematol*. 2011;90(4):369–77.

156. Mintz J, Mirza J, Young E, Bauckman K. Iron Therapeutics in Women's Health: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2022 May 31];13(12):449. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/12/449>. DOI: 10.3390/ph13120449.

157. 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 Apr;67(2):119–125. DOI: 10.1007/s13224-016-0925-8.

158. Mohammadi R, Tabrizi R, Hessami K, Ashari H, Nowrouzi-Sohrabi P, Hosseini-Bensenjan M, et al. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2022 May 31];18(1):85. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-020-00644-6>. DOI: 10.1186/s12958-020-00644-6.

159. 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 Dec;143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666.

160. 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 Apr;40:3–22. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011.

161. Mutakha GS, Mwaliko E, Kirwa P. Clinical bleeding patterns and management techniques of abnormal uterine bleeding at a teaching and referral hospital in Western Kenya. *PLoS One* [Internet]. 2020 Dec 2 [cited 2022 May 31];15(12):e0243166. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243166>. DOI: 10.1371/journal.pone.0243166.

162. Nama A, Kochar S, Suthar N, Kumar A, Solanki K. Accuracy of Karman endometrial aspiration in comparison to conventional D and C in women with AUB at tertiary care hospital in North West Rajasthan. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jul 30;9(7):3496–3501. DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_291_20.

163. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2018 Jul 30 [cited 2022 May 31];19(1):135. Available from: <https://bmcprimcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-018-0817-3#citeas>. DOI: 10.1186/s12875-018-0817-3.

164. Nergiz S, Demircan-Sezer S, Küçük M, Yüksel H, Odabaşı AR, Altinkaya SO. Comparison of diagnostic methods for evaluation of postmenopausal bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(3):292–7.

165. Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, et al. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2018 Nov;16(11):665–78.

166. Pal S, Bose K, Chakrabarti S, Sikder M. Haemangiomas of uterine cervix: a rare cause of post-coital bleeding – a case report. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2019;18(1):153–5. DOI: 10.3329/bjms.v18i1.39568.

167. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec;28(14):1366–79. DOI: 10.1177/0956462417727194.
168. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1585–94. DOI: 10.3945/ajcn.114.103366. Додати в Р2
169. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–27.
170. Porcaro G, Santamaria A, Giordano D, Angelozzi P. Vitamin D plus epigallocatechin gallate: a novel promising approach for uterine myomas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(6):3344–51. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20702.
171. Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jul;302(1):141–52. DOI: 10.1007/s00404-020-05576-5.
172. 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 Jan;39(1):67–73. DOI: 10.15537/smj.2018.1.21438.
173. Rahnemaei FA, Gholamrezaei A, Afrakhteh M, Zayeri F, Vafa MR, Rashidi A, et al. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol Sci*. 2021 Jul;64(4):353–63. DOI: 10.5468/ogs.20316.
174. Rajabi-Naeeni M, Dolatian M, Qorbani M, Vaezi AA. Effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on psychological distress in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. *Brain Behav [Internet]*. 2021 Nov [cited 2022 May 31];11(11):e2342. Available

from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.2342>. DOI: 10.1002/brb3.2342.

175. Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options – a review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2021 Oct;30(5):278–87. DOI: 10.1080/13645706.2021.1948867.

176. Richards GA, Bentley A, Gopalan PD, Brannigan L, Paruk F. Is there a role for melatonin in the ICU? *South Afr J Crit Care [Internet]*. 2021 Aug 6 [cited 2022 May 31];37(2):10.7196/SAJCC.2021.v37i2.490. Available from: <http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/438>. DOI: 10.7196/SAJCC.2021.v37i2.490.

177. Sabry M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health*. 2013;5:93–100. DOI: 10.2147/IJWH.S38800.

178. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab [Internet]*. 2020 Oct 14 [cited May 31];18(4):e106694. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijem-106694.html>. DOI: 10.5812/ijem.106694.

179. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle – a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4971–5. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4971.

180. Sawke NG, Sawke GK, Jain H. Histopathology findings in patients presenting with menorrhagia: A study of 100 hysterectomy specimen. *J Midlife Health*. 2015 Oct-Dec;6(4):160–3. DOI: 10.4103/0976-7800.172299.

181. Sedaghat K, Naderian R, Pakdel R, Bandegi AR, Ghods Z. Regulatory effect of vitamin D on pro-inflammatory cytokines and anti-oxidative enzymes dysregulations due to chronic mild stress in the rat hippocampus and prefrontal cortical area. *Mol Biol Rep*. 2021 Dec;48(12):7865–73. DOI: 10.1007/s11033-021-06810-2.

182. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD and AIDS*. 2018;29(13):1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451.
183. Shiun Chat AC, Draman N, Yusoff SM, Muhamad R. Non-gestational choriocarcinoma as a cause of heavy menstrual bleeding-potential: Primary care detection. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(4):755–9. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46637.
184. Shubham D, Kawthalkar AS. Critical evaluation of the PALM-COEIN classification system among women with abnormal uterine bleeding in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 May;141(2):217–21. DOI: 10.1002/ijgo.12388.
185. Singh K, Agarwal C, Pujani M, Raychaudhuri S, Sharma N, Chauhan V, 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 Jul-Sep;10(3):147–52. DOI: 10.4103/jmh.JMH_128_18.
186. Singh P. Abnormal Uterine Bleeding – evaluation by Endometrial Aspiration. *J Midlife Health*. 2018 Jan-Mar;9(1):32–5. DOI: 10.4103/jmh.JMH_109_17.
187. Sinha P, Yadav N, Gupta U. Use of Hysteroscopy in Abnormal Uterine Bleeding: An Edge Over Histopathological Examination. *J Obstet Gynaecol India*. 2018 Feb;68(1):45–50. DOI: 10.1007/s13224-017-1065-5.
188. Soja M, Masternak M, Piwowarczyk I, Janas Ł, Szyłło K, Nowak M. Analysis of the results of invasive diagnostic procedures in patients referred to gynecologic department due to abnormal uterine bleeding. *Prz Menopauzalny*. 2020 Dec;19(4):155–9. DOI: 10.5114/pm.2020.101942.

189. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005 May;14(4):316–23. DOI: 10.1089/jwh.2005.14.316.
190. Su S, Yang X, Su Q, Zhao Y. Prevalence and knowledge of heavy menstrual bleeding among gynecology outpatients by scanning a WeChat QR Code. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2022 May 31];15(4):e0229123. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229123>. DOI: 10.1371/journal.pone.0229123.
191. Suneja A, Faridi F, Bhatt S, Guleria K, Mehndiratta M, Sharma R. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Symptomatic Uterine Leiomyoma in Women with Hypovitaminosis D. *J Midlife Health*. 2021;12(1):53–60. DOI:10.4103/jmh.JMH_90_19.
192. Taheri R, Mesbah Ardekani F, Raeisi Shahraki H, Heidarzadeh-Esfahani N, Hajiahmadi S. Nutritional Status and Anthropometric Indices in relation to Menstrual Disorders: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Metab* [Internet]. 2020 Nov 23 [cited 2022 May 31];2020:5980685. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jnme/2020/5980685/>. DOI: 10.1155/2020/5980685.
193. Tanko NM, Linkov F, Bapayeva G, Ukybassova T, Kaiyrlykyzy A, Aimagambetova G, et al. Pipelle Endometrial Biopsy for Abnormal Uterine Bleeding in Daily Clinical Practice: Why the Approach to Patients Should Be Personalized? *J Pers Med* [Internet]. 2021 Sep 28 [cited 2022 May 31];11(10):970. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/10/970>. DOI: 10.3390/jpm11100970.
194. Thakur M, Maharjan M, Tuladhar H, Dwa Y, Bhandari S, Maskey S, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 May 30;58(225):333–7. DOI: 10.31729/jnma.5033.

195. Töz E, Sancı M, Özcan A, Beyan E, İnan AH. Comparison of classic terminology with the FIGO PALM-COEIN system for classification of the underlying causes of abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Jun;133(3):325–8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.09.033.
196. Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, Paschopoulos M. Comparative retrospective study on transvaginal sonography versus office hysteroscopy in the diagnosis of endometrial pathology among different subgroups. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Feb;47(2):669–78. DOI: 10.1111/jog.14580.
197. Vergara D, Catherino WH, Trojano G, Tinelli A. Vitamin D: Mechanism of Action and Biological Effects in Uterine Fibroids. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2022 May 31];13(2):597. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/597>. DOI: 10.3390/nu13020597.
198. Wang L, Lv S, Li F, Yu X, Bai E, Yang X. Vitamin D Deficiency Is Associated With Metabolic Risk Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study in Shaanxi China. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2022 May 31];11:171. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00171/full>. DOI: 10.3389/fendo.2020.00171.
199. Wang Y, Gu F, Deng M, Guo L, Lu C, Zhou C, et al. Rotating shift work and menstrual characteristics in a cohort of Chinese nurses. *BMC Womens Health* [Internet]. 2016 May 4 [cited 2022 May 31];16:24. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-016-0301-y>. DOI: 10.1186/s12905-016-0301-y.
200. Ware JE, Kosinski M, editors. SF-36 physical and mental health summary scales: a manual for users of Version 1. 2d ed. Lincoln, RI.: QualityMetric Incorporated; 2001. 238 p.
201. Ware JE, Sherbourn CD. The MOS SF-item short form health surf (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med. Care*. 1992;30:473–83.

202. Weisberg E, McGeehan K, Fraser IS. Effect of perceptions of menstrual blood loss and menstrual pain on women's quality of life. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21(6):431-435. DOI: 10.1080/13625187.2016.1225034.
203. Wheeler KC, Goldstein SR. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Mar;60(1):11–7. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000257.
204. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:54–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012.
205. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). [Internet]. 2021 [cited 2022 May 31]. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
206. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137.
207. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol.* 2009;28(3):129–36. DOI: 10.2114/jpa2.28.129.
208. Yarmolinskaya M, Denisova A, Tkachenko N, Ivashenko T, Bespalova O, Tolibova G, et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(sup1):40–3. DOI: 10.1080/09513590.2021.2006516.
209. Zeynali M, Haghghian HK. Is there a relationship between serum vitamin D with dysmenorrhea pain in young women? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Nov;48(9):711–4. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.03.002.

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

7. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8(52-53):63–5. DOI: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836.
8. Федосюк КВ. Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10(54-55):39–41. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.
9. Fedosiuk KV. Assessment of vitamin D level in women with abnormal uterine bleeding and chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1(56):14–7. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2022.258131.
10. Федосюк КВ. Корекція гормональних порушень у жінок з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного психоемоційного стресу. Art of medicine. 2022;2(22):104–8. DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.104.
11. Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):29–32. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Федосюк КВ. Клінічні особливості аномальних маткових кровотеч у жінок в стані хронічного стресу. In: Conference proceedings of International scientific and practice conference. Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects; 2021 Feb 26-27; Lublin. Lublin: Izdevnieciba “Baltija Publising”; 2021. p. 140–2. DOI: 10.30525/978-9934-26-038-4-38.
6. Федосюк КВ. Психофункціональний стан жінок з аномальними матковими кровотечами. В: Матеріали ювілейної конференції. Сучасні

напрямки перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики, присвяченої пам'яті професора О. О. Зелінського. 2021 Кві 16-17; Одеса. Вісник морської медицини. 2021;2(91):133–4. DOI: 10.5281/zenodo.5097443.

7. Федосюк КВ. Аналіз причин аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання; 2021 Жов 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 11–2.

8. Федосюк КВ. Поширення залізодефіцитної анемії у жінок з аномальними матковими кровотечами на фоні хронічного стресу. In: Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference. Modern problems in science; 2022 Mar 15-18: Vancouver, Canada. 2022. p. 160–2. Доступно на: <https://isg-konf.com/modern-problems-in-science/>. DOI: 10.46299/ISG.2022.I.X.

Продовж. Дод. А

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені на:

- Міжнародній науково-практичній конференції “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” (Люблін, Польща, 26-27 лютого 2021, форма участі – публікація тез);
- XV з’їзді акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 21-22 жовтня 2021; форма участі – публікація тез);
- Ювілейній конференції «Сучасні напрями перинатальної та репродуктивної медицини: від теорії інноваційного пошуку до практики», присвяченій пам’яті професора О. О. Зелінського (Одеса, 17-17 квітня 2021; форма участі – публікація тез);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль 8-9 квітня, 2021; форма участі – стендова доповідь)
- регіональній науково-практичній конференції «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії. Зимова школа живої хірургії» (Яремче, 26 листопада 2021; форма участі – стендова доповідь);
- X Міжнародній науково-практичній конференції “Modern problems in science” (Ванкувер, Канада, 15-18 березня 2022; форма участі – публікація тез).

Додаток Б


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор комунального
 некомерційного підприємства «Обласний
 клінічний перинатальний центр Івано-
 Франківської обласної ради»
 Ю. М. Павлушинський
 « 15 » Вересня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація лікування аномальних маткових кровотеч у жінок із хронічним психоємційним стресом.
2. Установа, що пропонує впровадження: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.
3. Джерело інформації: Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):29-32.
4. Впроваджено в лікувальну роботу комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради».
5. Термін впровадження: з 01.06.2022-31.08.2022.
6. Загальна кількість спостережень: 32
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Медвигінська директор
Важко І.В.

« 15 » Вересня 2022 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор державного закладу
 «Прикарпатський центр репродукції
 людини» МОЗ України
 І. С. Головчак
 «01» вересня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація лікування аномальних маткових кровотеч у жінок із хронічним психоемоційним стресом.
2. Установа, що пропонує впровадження: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.
3. Джерело інформації: Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):29-32.
4. Впроваджено в лікувальну роботу державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України
5. Термін впровадження: з 01.06.2022-31.08.2022.
6. Загальна кількість спостережень: 27
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор державного закладу
 «Прикарпатський центр репродукції
 людини» МОЗ України

«01» вересня 2022 р.


 І. В. Воробій