

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

Кваліфікована наукова праця
на правах рукопису

ІЩАК ОЛЕГ МІКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.17/.5-06:618.11-005.1

ДИСЕРТАЦІЯ
**РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ
ЯЄЧНИКА**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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



Іщак О. М.

Київ - 2023

АНОТАЦІЯ

Іщак О.М. Репродуктивне здоров'я жінок після апоплексії яєчника. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування безпліддя та зниження частоти репродуктивних втрат у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. Для реалізації поставленої мети були визначені наступні завдання: оцінити вплив апоплексії яєчника на стан оваріального резерву, чинники ризику та корелятивні залежності; встановити клінічні та дисгормональні прояви гіпофункції яєчників після апоплексії; показати роль аутоімунного компонента в генезі гіпофункції яєчників після апоплексії; представити вплив гіпофункції яєчника після апоплексії на функціональний стан щитоподібної залози; з'ясувати результатів морфологічних досліджень під час біопсії гіпофункціонуючих яєчників після апоплексії; провести кореляційний аналіз між показниками стимуляції яєчників після апоплексії; удосконалити та оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікування безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії; оцінити перебіг вагітності та пологів у жінок після апоплексії яєчника; провести оцінку ефективності удосконаленого нами алгоритму прегравідарної підготовки у жінок після апоплексії яєчника. Об'єкт дослідження: порушення репродуктивного здоров'я та репродуктивні втрати. Предмет дослідження: клінічний перебіг раннього та віддаленого періодів після апоплексії яєчника,

акушерські та перинатальні результати розродження в жінок після апоплексії яєчника. Методи дослідження: клінічні інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Встановлено нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок після апоплексії яєчника, які полягають у порушенні оваріального резерву у вигляді зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника. Науково обґрунтовано, що провідною причиною безпліддя після апоплексії яєчника є розвиток оваріальної гіпофункції з відповідними дисгормональними змінами: збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллерова гормону. Крім цього, суттєве значення має й аутоімунний компонент у вигляді гіпогонадізму (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшенням об'єму яєчників до 2 см^3 ; наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах (від 11,4 до 17,5 Од/мл), а також розвиток аутоімунного тиреоїдиту. При кореляційному аналізі показників стимуляції яєчників після їх апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією естрадіолу в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендогенний генез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Показано «помірний» зв'язок між розміром фолікулів ($p=0,040$), а також повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією фолікулостимулюючого гормону після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропнів і тривалістю стимуляції яєчників. Отримані результати дозволили розширити і доповнити теоретичні

уявлення про етіопатогенез порушень репродуктивної функції після апоплексії яєчника та виявлені найбільш прогностично значимі клініко-лабораторні чинники гіпофункції яєчників. Показана тенденція до більш обтяженого перебігу вагітностей у вигляді високої частоти загрози переривання; загостренням хронічної інфекційної патології; прееклампсії; репродуктивних втрат; аномалій пологової діяльності та гіпотонічних кровотеч. На підставі отриманих даних науково обґрунтовано необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів в жінок після апоплексії яєчника з метою підвищення ефективності лікування безпліддя та зниження рівня репродуктивних втрат. Провідними чинниками негативного впливу апоплексії яєчника на стан оваріального резерву є вік жінок (старше 35 років), повторні оперативні втручання з приводу апоплексії яєчника та використання ушивання яєчника під час зупинки кровотечі. Встановлено пряму корелятивну залежність між станом оваріального резерву та віком жінок ($p=0,73$); кількістю оперативних втручань ($p=0,84$) та обсягом ушивання яєчника ($p=0,79$). Представлені основні клінічні прояви гіпофункції яєчників після апоплексії: у 80,4% олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними матковими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складає $3,3 \pm 0,3$ року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя – 69,9% відповідно. Отримані результати дозволили розробити патогенетично обґрунтований підхід до тактики ведення жінок з безпліддям внаслідок гіпофункції яєчників після апоплексії. При цьому ефективність удосконаленого алгоритму складає 31,3%, а у 50,0% пацієнток вагітність настає після першої спроби екстракорпорального запліднення з донацією ооцитів. Встановлено порівняльні аспекти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із безпліддям після апоплексії яєчника. Удосконалений алгоритм діагностичних та ліку-

вально-профілактичних заходів в жінок після апоплексії яєчника дозволяє підвищити ефективність лікування безпліддя та знизити частоту репродуктивних втрат. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров'я та репродуктивних втрат в жінок після апоплексії яєчника. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу репродуктивного періоду, вагітності, пологів і стану новонароджених. На I етапі в дослідження було включено 140 жінок (1 група), з них 65 хворих з анемічною формою апоплексії яєчника, що вперше піддалися лапароскопічним операціям (1.1 підгрупа). Цих пацієнток було розподілено на дві підгрупи залежно від використаного під час операції методу гемостазу. До 1.1.1 підгрупи увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою біполярної коагуляції, до 1.1.2 підгрупи – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була зупинена за допомогою накладення швів. Включення хворих до підгрупи відбувалося за допомогою «сліпого» методу. На II етапі було обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників після оперативного лікування апоплексії яєчника у віці від 18 до 40 років (середній вік – $33,1 \pm 2,9$ року) – 2 група. Підгрупу контролю склали: 2.К.1 – 15 здорових фертильних жінок аналогічної вікової групи для оцінки гормональних параметрів; 2.К.2 – 15 жінок зі своєчасною менопаузою для оцінки антиоваріальних антитіл. На III етапі дослідження було розподілено на три частини. В першій частині був здійснений ретроспективний аналіз 6 530 історій пологів, з яких виділено 62 історії пологів породіль, що мали в анамнезі оперативне лікування апоплексії яєчника. Контрольна 3 група (n=60) сформована шляхом випадкової вибірки з історій пологів породіль, що не мали в анамнезі апоплексії яєчника. Друга частина включала лабораторне вивчення параметрів системи гемостазу пацієнток

у віці від 18 до 35 років ($n=82$ – 4 група) в гострий період апоплексії яєчника до оперативного втручання: протромбіновий час, тромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси, чинник Віллебранда, антитромбін III, агрегатограма. В третій частині проведено клініко-лабораторне обстеження жінок у віці від 18 до 35 років ($n=112$ – 5 група), що перенесли оперативне лікування з приводу геморагічної форми апоплексії яєчника, яких було розподілено на дві підгрупи (в рамках проспективного відкритого рандомізованого порівняльного дослідження в паралельних групах). Підгрупа 5.1 ($n=30$) – порівняння, представлена хворими, які в периопераційному періоді отримували стандартну терапію: антибіотики в профілактичних дозах під час ввідного наркозу, інфузійну терапію, анальгетики, антианемічні препарати. Підгрупа 5.2 ($n=82$) – основна, представлена пацієнтками, яким після хірургічного втручання додатково до стандартного лікування проводилися реабілітаційні заходи щодо розробленого алгоритму. На кожному етапі була відповідно контрольна група.

Результати проведених досліджень свідчать, що апоплексія яєчника негативно впливає на стан оваріального резерву: зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму, і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника. Серед провідних чинників негативного впливу апоплексії яєчника на стан оваріального резерву є вік жінок (старше 35 років), повторні оперативні втручання з приводу апоплексії яєчника та використання ушивання яєчника під час зупинки кровотечі. Встановлено пряму корелятивну залежність між станом оваріального резерву та віком жінок ($p=0,73$); кількістю оперативних втручань ($p=0,84$) та обсягом ушивання яєчника ($p=0,79$). Для оцінки

стану оваріального резерву у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно проводити динамічну оцінку вмісту анти-мюллєрова гормону та числа антральних фолікулів впродовж шести менструальних циклів після операції. Гіпофункція яєчників після їх апоплексії клінічно проявляється у 80,4% олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними матковими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складають $3,3 \pm 0,3$ року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя – 69,9% відповідно. Дисгормональні зміни гіпофункції яєчника після їх апоплексії характеризуються збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллєрова гормону. У 21,2% жінок з гіпофункцією яєчників після їх апоплексії має місце аутоімунний генез, що підтверджується гіпогонадізмом (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшенням об'єму яєчників до 2 см^3 ; наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах (від 11,4 до 17,5 Од/мл). У 10,4% жінок з гіпофункцією яєчників після їх апоплексії мають місце діагностичні критерії аутоімунного тиреоїдиту у поєднанні з маніфестним або стійким субклінічним гіпотиреозом, збільшенням об'єму щитоподібної залози і ехографічними ознаками (зниження ехогенності). При оцінці результатів біопсії гіпофункціонуючих яєчників після їх апоплексії встановлено збереження примордіальних фолікулів у 36,6%; наявності одного або декількох жовтих тіл – у 7,0% та фолікулярних кіст – у 5,6% випадках. При кореляційному аналізі стимуляції яєчників після їх апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією естрадіолу в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендогенний генез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Встановлено «помірний» зв'язок між

розміром фолікулів ($p=0,040$), а також повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією фолікулостимулюючого гормону після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропінів і тривалістю стимуляції яєчників. З метою ранньої діагностики гіпофункції яєчників після їх апоплексії необхідно динамічна оцінка клінічних (характер менструальної функції); ендокринологічних (функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, наднирковозалозної і тиреоїдної систем); рівень аутоантитіл до антигенів яєчників; гемостазіологічних (стан системного гемостазу) та ехографічних (об'єм яєчників та стан ендометрія). При необхідності стимуляції овуляції у жінок із гіпофункцією яєчників після їх апоплексії слід додатково (крім агоністів гонадотропін-релізінг гормону) використовувати високі дози етинілестрадіолу (в залежності від рівня естрадіолу) у поєднанні із антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота – 75 мг/добу та еноксапарин натрію – 20 мг/добу). Ефективність удосконаленого алгоритму лікування безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників після їх апоплексії складає 31,3%, при цьому у 50,0% пацієнток вагітність настає після першої спроби екстракорпорального запліднення з донацією ооцитів. Перебіг вагітності та пологів у жінок після апоплексії яєчників характеризується високою частотою загрози переривання (54,8%); загостренням хронічної інфекційної патології (51,6%), преєклампсії (38,7%), репродуктивних втрат (29,0%); аномаліями пологової діяльності (11,2%) та гіпотонічними кровотечами (14,5%). До комплексу прегравідарної підготовки у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно додатково включати ацетилсаліцилову кислоту – 75 мг/добу, еноксапарин натрію – 20 мг/добу та аргінін – 400 мг/добу протягом 2-3 циклів до настання вагітності. Використання удосконаленого нами алгоритму прегравідарної підготовки дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат (з 29,0 до 8,6%); аномалій пологової діяльності (з 11,2 до 4,3%) та акушерських

кровотеч (з 14,5 до 4,3%), а також попередити розвиток середньо-тяжких та тяжких форм прееклампсії.

Ключові слова: апоплексія яєчника, репродуктивне здоров'я, безпліддя, невиношування.

ANNOTATION

Ishchak O.M. Reproductive health of women after the ovarian apoplexy. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2023.

Dissertation work is devoted to the increase of efficiency of diagnostics and treatment of infertility and decline of frequency of genesial losses for women with the apoplexy of ovary in anamnesis on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. For realization of the put purpose the followings tasks were certain: to estimate influence of ovarian apoplexy on the state of ovarian reserve, risk factors and correlative dependences; to set the clinical and dishormonal displays of hypofunction of ovaries after an apoplexy; to rotin a role to the autoimmune component in genesis of hypofunction of ovaries after an apoplexy; to present influence of hypofunction of ovary after an apoplexy on the functional state of thyroid; to find out results of morphological researches during the biopsy of hypofunctioning ovaries after an apoplexy; to conduct a cross-correlation analysis between the indexes of stimulation of ovaries after an apoplexy; to perfect and estimate efficiency of the improved algorithm of treatment of infertility for women with hypofunction of ovaries after an apoplexy; to estimate motion of pregnancy and births for women after the apoplexy of ovary; to conduct the estimation of efficiency of the algorithm of

pregravid preparation improved by us for women after the apoplexy of ovary. Research object: violation of reproductive health and genesial losses. Article of research: clinical motion of early and remote periods after the ovarian apoplexy, obstetric and perinatal results of delivery for women after the ovarian apoplexy. Research methods: clinical instrumental, endocrinology, biochemical, functional, morphological and statistical.

The new aspects of pathogeny of infertility are set for women after ovarian apoplexy, which consist in violation of ovarian reserve as a decline of level of antimullerian hormone and number of antral follicles, which takes place due to a hemorrhage in strome and local ischemia of parenchima of ovary with subsequent development of inflammation and scarring. In the comparative aspect of decline of ovarian reserve anymore expressed (on 8%) for women with the pain form of ovarian apoplexy. Scientifically grounded, that leading reason of infertility after the ovarian apoplexy is development of ovarian hypofunction with the proper dishormonal changes: by the increase of level of follicle-stimulating and luteinizing hormones on a background diminishing of content of estradiol, general testosterone and to the antimullerian hormone. Except for it, a autoimmune component has a substantial value as hypogonadism (follicle-stimulating hormone > 40 IU/l; estradiol < 80 pmole/l), diminishing of volume of ovaries of to 2 cm^3 ; by the presence of autoantibodies to the antigens of ovaries in diagnostic titles (from 11.4 to 17.5 U/ml), and also development of autoimmune thyroiditis. At the cross-correlation analysis of indexes of stimulation of ovaries after their apoplexy «strong» dependence is set between the diameter of maximal follicle by the maximal concentration of estradiol in blood ($p=0.61$) which confirms endogenous genesis of high levels of estradiol and testifies to the normal function of the got follicles. «Moderate» connection is rotined between the size of follicles ($p=0.040$), and also complete absence of any inter-communication with the concentration of follicle-stimulating hormone after

suppression of gonadotropic function of hypophysis, by the dose of exogenous gonadotropins and duration of stimulation of ovaries. The got results allowed to extend and complement theoretical presentations about etiopathogenesis violations of genesial function after the ovarian apoplexy and discovered most predictively meaningful clinical-and-laboratory factors of hypofunction of ovaries. The rotined tendency is to more burdened motion of pregnancies as high-purity of threat of breaking; sharpening of chronic infectious pathology; preeclampsia; genesial losses; anomalies of childbirth and low blood pressure bleeding. On the basis of findings scientifically grounded necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women after the apoplexy of ovary with the purpose of increase of efficiency of treatment of infertility and decline of level of genesial losses. The leading factors of negative influence of ovarian apoplexy on the state of ovarian reserve is age of women (more senior 35 years), repeated operative interferences concerning the ovarian apoplexy and use of inseaming of ovary during the stop of bleeding. Direct correlative dependence is set between the state of ovarian reserve and age of women ($p=0.73$); by the amount of operative interferences ($p=0.84$) and volume of inseaming of ovary ($p=0.79$). The basic clinical displays of hypofunction of ovaries are presented after apoplexy: in by a 80.4% oligomenorrhea; in 10.5% – disfunctional uterine bleeding and in 9.1% – second amenorrhea. Makes the middle terms of origin of hypofunction of ovaries 3.3 ± 0.3 after operative treatment of ovarian apoplexy, and frequency of development of infertility – 69.9% respectively. The got results allowed to develop the nosotropic grounded going near tactic of conduct of women with infertility as a result of hypofunction of ovaries after an apoplexy. Thus efficiency of the improved algorithm is 31.3%, and in 50.0% patients pregnancy comes after the maiden attempt of vitro fertilization from oocytes donation. The comparative aspects of obstetric and perinatal complications are set for women with infertility after the ovarian apoplexy.

Improved algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women after the ovarian apoplexy allow you to promote efficiency of treatment of infertility and reduce frequency of gynecological losses. Findings are an independent job of candidate for a degree performance. An author is independently analyse scientific literature and patent information on issue of reproductive health and gynecological losses for women after the ovarian apoplexy. The special programs of supervisions, to which a map behaves with the detailed determination of basic clinical features of motion of gynecological period, pregnancy, births and state of new-born, are developed. On I the stage of researches 140 women were plugged in research (1 group). From them – 65 patients with the anaemic form of ovarian apoplexy, that first added to the laparoscopic operations (1.1 sub-group). These patients were up-diffused on two sub-groups depending on the method to hemostasis used during an operation. In a 1.1.1 sub-group entered 35 patients, hemostasis which carried out by bipolar coagulation, in a 1.1.2 sub-group – 30 patients, bleeding from an ovary in which was shut-down by imposition of guy-sutures. In that or other sub-group patients were taken away by a «blind» method. On a II stage 100 patients were inspected with hypofunction of ovaries after operative treatment of ovarian apoplexy in age from 18 to 40 years (middle age – in 33.1 ± 2.9 , 2 groups). A control sub-group was made: 2.C.1 – 15 healthy fertility women of the analogical age-related group for the estimation of hormonal parameters; 2.C.2 – 15 women are with timely menopause for the estimation of antiovarian antibodies. On the III stage was conducted at parts of researches. In a first part a retrospective analysis was carried out 6 530 histories of births, which 62 histories of births of women in labor which had in anamnesis operative treatment of ovarian apoplexy are abstracted from. A control 3 group (n=60) is formed by a random sample from histories of births of women in labor which did not have an ovarian apoplexy in anamnesis. Second parts included the laboratory study of parameters of the

system to hemostasis of patients in age from 18 to 35 years (n=82 are 4 groups) in a sharp period of ovarian apoplexy to operative interference: prothrombin hour, thrombin hour, international normalized relation, Fibrinogenum, soluble fibrin-monomeric complexes, factor of Villebranda, antithrombin III, aggregogram. In third parts it is conducted clinical-and-laboratory inspection of women in age from 18 to 35 years (n=112 is a 5 group), which carried operative treatment concerning the hemorrhagic form of ovarian apoplexy, which were up-diffused on two sub-groups (within the framework of the prospective opened randomized comparative research in parallel groups). Sub-group 5.1 (n=30) is comparison, presented by patients which in peers operating period got standard therapy: antibiotics in prophylactic doses during introductory anesthesia, infusion therapy, analgetics, antianaemic preparations. Sub-group 5.2 (n=82) – basic, presented by patients which after surgical interference additionally to standard treatment rehabilitation measures were conducted on the developed algorithm. There was accordingly a control group on every stage.

The results of the conducted researches testify that ovarian apoplexy turns out negative influence on the state of ovarian reserve: decline of level of antimullerian hormone and number of antral follicles, which takes place due to a hemorrhage in strome and local ischemia of parenchima of ovary with subsequent development of inflammation and scarring. In the comparative aspect of decline of ovarian reserve anymore expressed (on 8%) for women with the pain form of apoplexy of ovary. Among the leading factors of negative influence of ovarian apoplexy there is age of women (more senior 35 years) on the state of ovarian reserve, repeated operative interferences concerning the apoplexy of ovary and use of inseaming of ovary during the stop of bleeding. Direct correlative dependence is set between the state of ovarian reserve and age of women ($p=0.73$); by the amount of operative interferences ($p=0.84$) and volume of inseaming of ovary ($p=0.79$). For the

estimation of the state of ovarian reserve for women after operative treatment of ovarian apoplexy it is necessary to conduct the dynamic estimation of content of antimullerian hormone and number of antral follicles during six menstrual cycles after an operation. Hypofunction of ovaries after their apoplexy clinically shows up in by a 80.4% oligomenorrhea; in 10.5% – disfunctional uterine bleeding and in 9.1% – second amenorrhea. Makes the middle terms of origin of hypofunction of ovaries 3.3 ± 0.3 after operative treatment of ovarian apoplexy, and frequency of development of infertility – 69.9% respectively. The dishormonal changes of hypofunction of ovaries after their apoplexy are characterized by the increase of level of follicle-stimulating and luteinizing hormones on a background diminishing of content of estradiol, general testosterone and to the antimullerian hormone. In 21.2% women with hypofunction of ovaries autoimmune genesis which is confirmed hypogonadism (follicle-stimulating hormone > 40 IU/l; estradiol < 80 pmole/l) takes place after their apoplexy, diminishing of volume of ovaries of to 2 cm^3 ; by the presence of autoantibodies to the antigens of ovaries in diagnostic titles (from 11.4 to 17.5 U/ml). In 10.4% women with hypofunction of ovaries after their apoplexy the diagnostic criteria of autoimmune thyroiditis take place in combination with manifest or by a proof subclinical thyroprivia, increase of volume of thyroid and echographic signs (decline of echogenicity). At the estimation of results of biopsy of hypofunctioning ovaries after their apoplexy the maintainance of primordial follicles is set in 36.6%; to the presence of one or a few yellow bodies – in 7.0% and follicle cysts – in 5.6% cases. At the cross-correlation analysis of stimulation of ovaries after their apoplexy «strong» dependence is set between the diameter of maximal follicle by the maximal concentration of estradiol in blood ($p=0.61$) which confirms endogenous genesis of high levels of estradiol and testifies to the normal function of the got follicles. «Moderate» connection is set between the size of follicles ($p=0.040$), and also complete absence of any intercommunication with

the concentration of follicle-stimulating hormone after suppression of gonadotropic function of hypophysis, by the dose of exogenous gonadotropins and duration of stimulation of ovaries. With the purpose of early diagnostics of hypofunction of ovaries after their apoplexy it is necessary dynamic estimation of clinical (character of menstrual function); endocrinology (functional state of hypothalamo-pituitary-ovarian, adrenal gland and thyroid systems); a level of autoantibodies is to the antigens of ovaries; hemostasiological (state system to hemostasis) and echographic (volume of ovaries and state to endometrium). At a necessity stimulation of ovulation for women from hypofunction ovaries after their apoplexy it follows additionally (except for the agonists of gonadotropin-releasing hormone) to use the high doses of ethinylestradiol (depending on the level of estradiol) in combination from antiplatelet agents (acetylsalicylic acid – 75 mg/day and to enoxaparin sodium – 20 mg/day). Efficiency of the improved algorithm of treatment of infertility for women with hypofunction of ovaries after their apoplexy is 31.3%, here in 50.0% patients pregnancy comes after the maiden attempt in vitro fertilization from oocytes donation. Motion of pregnancy and births for women after the ovarian apoplexy is characterized by high-frequency of threat of breaking (54,8%); sharpening of chronic infectious pathology (51.6%); preeclampsia (38.7%); genesial losses (29,0%); by the anomalies of childbirth (11.2%) and low blood pressure bleeding (14.5%). To the complex of pregravid preparation for women after operative treatment of ovarian apoplexy it is necessary additionally to include acetylsalicylic acid – 75 mg/day, enoxaparin sodium – 20 mg/day and arginine – 400 mg/day during 2-3 cycles to the offensive of pregnancy. The use of the algorithm of pregravid preparation improved by us allows to reduce frequency of genesial losses (from 29.0 to 8,6%); anomalies of childbirth (from 11.2 to 4.3%) and obstetric bleeding (from 14.5 to 4.3%), and also to warn development middling heavy and heavy forms of preeclampsia.

Keywords: ovarian apoplexy; reproductive health; infertility; miscarriage.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Іщак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017;10:119–22.
2. Іщак ОМ. Віддалені наслідки апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):92–7.
3. Іщак ОМ. Клінічні аспекти різних форм апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2018;1:92–5.
4. Іщак ОМ, Семків МР. Репродуктивна функція жінок з апоплексією яєчника. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1(21):80–3. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*
5. Іщак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2(22):48–51. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*
6. Іщак ОМ, Семків МР, Хміль МС. Вплив хірургічного втручання на пацієнток з апоплексією яєчника в аспекті збереження оваріального резерву та поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;3(92):66–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*
7. Іщак ОМ. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2018;4:75–7.
8. Іщак ОМ. Анемічна форма апоплексії яєчника: діагностика та тактика ведення. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(1):108–16.
9. Іщак ОМ. Апоплексія яєчника як фактор ризику порушень репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(2):87–92.

10. Іщак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з апоплексією яєчника на фоні гіперандрогенії різного генезу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):126–31.

11. Іщак ОМ. Особливості оваріального резерву у жінок із апоплексією яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:90–6.

12. Іщак ОМ. Вагітність та пологи у жінок із апоплексією в анамнезі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:26–9.

13. Іщак ОМ. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій після різних операцій на яєчниках. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:119–26.

14. Іщак ОМ. Вплив органозберігаючих операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:51–7.

15. Іщак ОМ. Плацентарна дисфункція у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:86–90.

16. Іщак ОМ. Перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду в пацієнток після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:42–6.

17. Іщак ОМ. Особливості гемостазу у пацієнток до та після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:71–4.

18. Іщак ОМ. Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:93–8.

19. Іщак ОМ. Стан оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1:27–32.

20. Іщак ОМ. Вплив апоплексії яєчника на акушерські на перинатальні наслідки розродження. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;2:20–8.

21. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти віддалених наслідків апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:85–94.

22. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:12–6.

23. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Golyanovskiy OV. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(6):1355–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

24. Salmanov AG, Ishchak OM, Kuzomenska ML, Golianovsky OV. Surgical site infection after cesarean section in Ukraine: results a multicenter study. Wiad. Lek. 2021;74(4):934–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

25. Salmanov AG, Ishchak OM, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(9, p. 1):2025–32. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

26. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Kolesnik AV. Healthcare-associated tubo-ovairian infectious in Ukraine: Results of multicenter study (2020-2022). Wiad Lek. 2022;75(8 p.2):2003–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

27. Іщак ОМ. Обґрунтування реабілітації жінок після апоплексії яєчника. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені

П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 21 листопада 2017 року, м. Київ. 2017;28(3):193.

28. Іщак ОМ. Тактика ведення жінок з різними формами апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2018;31(1):203.

29. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти апоплексії яєчника. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 7 червня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг. 2018;31(2):173.

30. Іщак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 30 жовтня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг. 2018;31(3):150.

31. Іщак ОМ. Вплив апоплексії яєчників на стан оваріального резерву. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів. 2019;35:164.

32. Іщак ОМ. Особливості гестаційного періоду у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі. В: Збірник наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон. 2019;36:113.

33. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти у жінок після різних операцій на яєчниках. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя. 2020;37:138.

34. Іщак ОМ. Менструальна функція жінок після органозберігаючих операцій на яєчниках. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2020;38:108.

35. Іщак ОМ. Сучасні ризики розвитку плацентарної дисфункції у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород. 2020;39:105.

36. Іщак ОМ. Особливості функціонального стану яєчників після оперативного лікування апоплексії яєчника В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя. 2021;1:85.

37. Іщак ОМ. Гестаційні ускладнення у жінок після апоплексії яєчника. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир. 2021;2:73.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА	34
1.1 Сучасний стан проблеми апоплексії яєчника	34
1.2 Значення системи гемостазу в генезі апоплексії яєчника	42
1.3 Сучасна хірургія яєчників і збереження оваріального резерву	46
1.4 Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника	55
1.5 Реабілітаційні заходи у жінок, прооперованих з приводу апоплексії яєчника	65
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	68
2.1 Перший етап досліджень	68
2.1.1 Групи пацієнток	68
2.1.2 Методи дослідження	69
2.2 Другий етап досліджень	73
2.2.1 Групи пацієнток	73
2.2.2 Методи обстеження	73
2.2.3 Характеристика використовуваних методів лікування	76
2.3 Третій етап досліджень	77
2.3.1 Групи пацієнток	77
2.3.2 Методи дослідження	79
РОЗДІЛ 3	
ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА В АСПЕКТІ ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я	83
3.1 Клінічна характеристика жінок	83
3.2 Результати хірургічного лікування апоплексії яєчника	97

3.3 Результати дослідження оваріального резерву хворих з апоплексією яєчника	109
3.4 Віддалені результати хірургічного лікування хворих з анемічною формою апоплексії яєчника	118
РОЗДІЛ 4	
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ГІПОФУНКЦІЄЮ ЯЄЧНИКІВ	
ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА	123
4.1 Клінічна характеристика жінок	123
4.2 Результати ендокринологічних досліджень	134
4.3 Результати інструментальних методів дослідження	139
4.4 Особливості стимуляції овуляції та донації ооцитів	144
РОЗДІЛ 5	
ТАКТИКА ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК	
ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА	166
5.1 Ретроспективний аналіз вагітності та пологів	167
5.2 Клінічна характеристика жінок в проспективній частині	171
5.3 Клінічна ефективність загальноприйнятої тактики	181
5.4 Ефективність вдосконаленого алгоритму	191
РОЗДІЛ 6	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	204
ВИСНОВКИ.....	240
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	243
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	244
ДОДАТКИ.....	278

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

17-ОП – 17-оксипрогестерон
АІТ – аутоімунний тиреоїдит
АМГ – антимюллерів гормон
АПТЧ – активований парціальний тромбопластиновий час
АТ – артеріальний тиск
АТ-овар. – аутоантитіла до антигенів яєчника
АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази
АФАЯ – анемічна форма апоплексії яєчника
АФС – антифосфоліпідний синдром
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
АЯ – апоплексія яєчника
БФАЯ – больова форма апоплексії яєчника
ВР – відносний ризик
ГЗСГ – глобулін, що зв'язує статеві гормони
ГФАЯ – геморагічна форма апоплексії яєчника
ГЯ – гіпофункція яєчників
ДГА-С – дегідроепіандростерона сульфат
ДІ – довірчий інтервал
Е2 – естрадіол
ЕЕ2 – етинілестрадіол
ІВА – індекс вільних андрогенів
ІМТ – індекс маси тіла
ІП – індекс пульсації
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР – індекс резистентності
ІФА – імуноферментний аналіз
К – кортизол

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

ОР – оваріальний резерв

П – прогестерон

ПІ – протромбінів індекс

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

Т – тестостерон

Т4 – тироксин

Т4 віль. – вільний тироксин

ТВУЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження

ТЕЗГ – тестостерон-естрадіол-зв'язуючий глобулін

Тзаг. – тестостерон загальний

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЧАФ – число антральних фолікулів

ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів

ОР – відношення шансів

α ФСГ – фолітропін-альфа

ВСТУП

Актуальність проблеми

В даний час проблема апоплексії яєчника (АЯ) є однією з найбільш актуальних в сучасній репродуктології. Не дивлячись на впровадження в медичну практику нових технологій, своєчасна діагностика даної патології нерідко залишається скрутною, а відсутність ефективних реабілітаційних заходів призводить до серйозних порушень репродуктивного здоров'я [8, 31].

На сьогоднішній день АЯ є одним з невідкладних станів, що найчастіше зустрічаються в гінекологічній практиці та вимагають термінового хірургічного втручання [68, 97]. Ця патологія зустрічається, переважно, у молодому віці, має не лише медичне, але й соціальне значення, що диктує необхідність пошуку таких методів хірургічного лікування, які б дозволили максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку вираженого спайкового процесу в черевній порожнині і, таким чином, зберегти репродуктивну функцію жінки. Важливе значення для даної категорії пацієнток має і косметичний результат операції.

Впровадження в клінічну практику ендоскопічних методик дозволило істотно змінити діагностичну і лікувальну тактику при багатьох гінекологічних захворюваннях, особливо при станах, що супроводжуються внутрішньочеревними кровотечами – АЯ [19, 97].

В умовах сьогодення в літературі проблема АЯ досить широко освітлена. В той же час, існує ще цілий ряд не повністю вирішених питань: розвиток АЯ після використання гормональних препаратів; повторна АЯ і, особливо, клінічний перебіг вагітності і пологів у жінок, що мали в анамнезі дану патологію. Отже, в даний час проблема репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли АЯ, вирішена не повністю, що диктує необхідність проведення досліджень в даному науковому напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025 рр.

Мета і завдання дослідження

Мета наукової роботи – підвищення ефективності діагностики і лікування безпліддя та зниження частоти репродуктивних втрат у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Оцінити вплив апоплексії яєчника на стан оваріального резерву, чинники ризику та корелятивні залежності.
2. Встановити клінічні та дисгормональні прояви гіпофункції яєчників після апоплексії.
3. Показати роль аутоімунного компоненту в генезі гіпофункції яєчників після апоплексії.
4. Представити вплив гіпофункції яєчника після апоплексії на функціональний стан щитоподібної залози.
5. З'ясувати результати морфологічних досліджень під час біопсії гіпофункціонуючих яєчників після апоплексії.
6. Провести кореляційний аналіз між показниками стимуляції яєчників після апоплексії.
7. Удосконалити та оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікування безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії.
8. Оцінити перебіг вагітності та пологів у жінок після апоплексії яєчника.

9. Провести оцінку ефективності удосконаленого нами алгоритму прегравідарної підготовки у жінок після апоплексії яєчника.

Об'єкт дослідження: порушення репродуктивного здоров'я та репродуктивні втрати.

Предмет дослідження: клінічний перебіг раннього та віддаленого періодів після апоплексії яєчника, акушерські та перинатальні результати розродження в жінок після апоплексії яєчника.

Методи дослідження: клінічні інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок після апоплексії яєчника, які полягають у порушенні оваріального резерву у вигляді зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника.

Науково обгрунтовано, що провідною причиною безпліддя після апоплексії яєчника є розвиток оваріальної гіпофункції з відповідними дисгормональними змінами: збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллерова гормону. Крім цього, суттєве значення має й аутоімунний компонент у вигляді гіпогонадізму (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшення об'єму яєчників до 2 см^3 , наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах (від 11,4 до 17,5 Од/мл), а також розвиток аутоімунного тиреоїдиту.

При кореляційному аналізі стимуляції яєчників після апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула

і максимальною концентрацією естрадіолу в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендогенний генез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Показано «помірний» зв'язок між розміром фолікулів ($p=0,040$), а також повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією фолікулостимулюючого гормону після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропнів і тривалістю стимуляції яєчників.

Отримані результати дозволили розширити і доповнити теоретичні уявлення про етіопатогенез порушень репродуктивної функції після апоплексії яєчника та виявлені найбільш прогностично значимі клініко-лабораторні чинники гіпофункції яєчників.

Показана тенденція до більш обтяженого перебігу вагітностей у вигляді високої частоти загрози переривання; загостренням хронічної інфекційної патології; прееклампсії; репродуктивних втрат; аномалій пологової діяльності та гіпотонічних кровотеч.

На підставі отриманих даних науково обґрунтовано необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів в жінок після апоплексії яєчника з метою підвищення ефективності лікування безпліддя та зниження рівня репродуктивних втрат.

Практична значущість роботи

Провідними чинниками негативного впливу апоплексії яєчника на стан оваріального резерву є вік жінок (старше 35 років), повторні оперативні втручання з приводу апоплексії яєчника та використання ушивання яєчника під час зупинки кровотечі. Встановлено пряму корелятивну залежність між станом оваріального резерву та віком жінок ($p=0,73$), кількістю оперативних втручань ($p=0,84$) та обсягом ушивання яєчника ($p=0,79$).

Представлені основні клінічні прояви гіпофункції яєчників після апоплексії: у 80,4% олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними

матковими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складають $3,3 \pm 0,3$ року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя – 69,9% відповідно.

Отримані результати дозволили розробити патогенетично обґрунтований підхід до тактики ведення жінок з безпліддям внаслідок гіпофункції яєчників після апоплексії. При цьому ефективність удосконаленого алгоритму складає 31,3%, а у 50,0% пацієнток вагітність настає після першої спроби екстракорпорального запліднення з донацією ооцитів.

Встановлено порівняльні аспекти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із безпліддям після апоплексії яєчника.

Удосконалений алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок після апоплексії яєчника дозволяє підвищити ефективність лікування безпліддя та знизити частоту репродуктивних втрат.

Впровадження результатів дослідження

Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (2023 р.).

Результати дослідження використовуються в практичній роботі КНП «Київський міський пологовий будинок № 2» та КНП «Тернопільська клінічна міська лікарня № 2», у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автор самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров'я та репродуктивних втрат в жінок після апоплексії яєчника.

Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу репродуктивного періоду, вагітності, пологів і стану новонароджених. На I етапі досліджень в дослідження було включено 140 жінок (1 група), з них 65 хворих з анемічною формою апоплексії яєчника (АФАЯ), що вперше піддалися лапароскопічним операціям (1.1 підгрупа). Цих пацієнток було розподілено на дві підгрупи залежно від використаного під час операції методу гемостазу. У 1.1.1 підгрупу увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою біполярної коагуляції, в 1.1.2 підгрупу – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була зупинена за допомогою накладення швів. Включення хворих до підгрупи відбувалося за допомогою «сліпого» методу. На II етапі було обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників (ГЯ) після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік – $33,1 \pm 2,9$ року) (2 група). Підгрупу контролю склали: 2.К.1 – 15 здорових фертильних жінок аналогічної вікової групи для оцінки гормональних параметрів; 2.К.2 – 15 жінок зі своєчасною менопаузою для оцінки антиоваріальних антитіл. На III етапі було проведене при частини досліджень. В першій частині був здійснений ретроспективний аналіз 6 530 історій пологів, з яких виділено 62 історії пологів породіль, що мали в анамнезі оперативне лікування АЯ (3 група). Контрольна 3 група (n=60) сформована шляхом випадкової вибірки з історій пологів породіль, які не мали в анамнезі АЯ. Друга частина включала лабораторне вивчення параметрів системи гемостазу пацієнток у віці від 18 до 35 років (n=82 – 4 група) в гострий період АЯ до оперативного втручання: протромбіновий час, тромбіновий час, МНВ, фібриноген, АПТЧ, розчинні фібрин-мономерні комплекси, чинник Віллебранда, антитромбін III, агрегатограма. В третій частині проведено клініко-лабораторне обстеження жінок у віці від 18 до 35 років (n=112 – 5 група), що перенесли оперативне лікування з приводу геморагічної форми апоплексії яєчника (ГФАЯ), яких було розподілено на дві підгрупи (в рам-

ках проспективного відкритого рандомізованого порівняльного дослідження в паралельних групах). Підгрупа 5.1 (n=30) – порівняння, представлена хворими, які в периопераційному періоді отримували стандартну терапію: антибіотики в профілактичних дозах під час ввідного наркозу, інфузійну терапію, анальгетики, антианемічні препарати. Підгрупа 5.2 (n=82) – основна, представлена пацієнтками, яким після хірургічного втручання додатково до стандартного лікування проводилися реабілітаційні заходи щодо розробленого алгоритму. На кожному етапі була сформована, відповідно, контрольна група.

Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (21 листопада 2017 року, м. Київ), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький; 7 червня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг; 30 жовтня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг; 21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів; 12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон), науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя; 12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький), науково-практичному

школі-семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород; 24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя; 22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 37 робіт, з яких 26 статей в наукових провідних фахових журналах та збірниках, з них 7 – у виданнях, індексованих у базі даних Scopus, 11 тез на науково-практичних конференціях, симпозіумах та семінарах.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 285 сторінках друкованого тексту (основний текст розташований на 243 сторінках, список використаних джерел розташований на 34 окремих сторінках), складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми репродуктивного здоров'я жінок після апоплексії яєчника, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів; висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 318 джерел, з яких 134 – кирилицею і 184 – латиною. Робота ілюстрована 52 таблицями та 13 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

1.1 Сучасний стан проблеми апоплексії яєчника

Апоплексія яєчника – раптовий крововилив в яєчник, що супроводжується порушенням цілісності його тканини. Розрізняють дві форми апоплексії: больову і геморагічну (анемічну) [89]. В останньому випадку цей патологічний процес супроводжується крововиливом у черевну порожнину внаслідок розриву судин граафова пухирця, строми яєчника, жовтого тіла, кісти жовтого тіла або фолікулярної кісти [66, 68, 92, 114, 186, 250]. У Міжнародній класифікації хвороб ВООЗ (МКБ-10) апоплексії яєчника відповідають дві нозологічні одиниці: N83.0 – геморагічна фолікулярна кіста яєчника і N83.1 – геморагічна кіста жовтого тіла [11]. Стосовно класифікації апоплексії яєчника, останнім часом були внесені деякі зміни. Так, донедавна було прийнято виділяти больову, анемічну (геморагічну) і змішану форму апоплексії яєчника залежно від клінічної форми. Оскільки різний ступінь кровотечі спостерігають в усіх випадках апоплексії яєчника, такий розподіл на вищезгадані форми не зовсім правомірний, у зв'язку з чим у сучасній літературі геморагічну форму вказаної ургентної патології стали також класифікувати за величиною крововтрати на легкий (крововтрата 100-150 мл), середній (крововтрата 150-500 мл) і важкий (більше 500 мл) ступінь апоплексії яєчника [12, 20]. Частота АЯ серед усіх гінекологічних захворювань коливається від 0,3% до 3%, частота резекції яєчника як операції, що травмує орган, при апоплексії сягає 59,0%, екстреного хірургічного втручання потребують майже половина пацієнток [11, 35, 41, 199, 285]. У структурі гострої гінекологічної патології апоплексії належить третє місце (після ектопічної вагітності та гострих запальних захворювань придатків матки) –

близько 18%, а в структурі причин внутрішньочеревної кровотечі – друге (після ектопічної вагітності), хоча її доля не перевищує 2,5% [19, 133, 176].

Незважаючи на уявну простоту і досить детальну вивченість клінічної картини АЯ, частота діагностичних помилок при цій патології досить висока і складає 2,1-24,0% [11, 36]. Проблема збереження репродуктивної функції жінок, а також поліпшення їх якості життя, набуває нині великої соціальної і медичної значущості, що обумовлено відсутністю чітких уявлень про стан здоров'я після виконаних гінекологічних операцій, особливо у молодому віці. Нині, незважаючи на колосальний прогрес в пізнанні тонких механізмів репродукції, питання впливу перенесеної АЯ і проведеного лікування на фертильність набувають першочергового значення. Рецидиви захворювання, за літературними даними, спостерігаються майже у 40% хворих, кістозні утворення оперованих яєчників і злуковий процес органів малого таза – понад 50% [8, 13, 122, 277].

Більшість вчених єдина у виділенні статевого акту, фізичного навантаження і стресу як головних провокуючих чинників цього ургентного стану [80, 127, 128, 197, 218], проте вони не можуть бути безпосередньою причиною крововиливу в яєчник. Діючи на тлі гормонального дисбалансу за наявності оваріальних анатомічних змін у вигляді кістозного жовтого тіла, мультифолікулярної структури, персистуючого фолікула і за наявності склерозованих змінених судин, провокуючі чинники призводять до підвищення тиску в судинах внаслідок кровонаповнення тазових органів і викликають порушення їх цілісності [7, 114, 217, 225].

Клінічна картина при апоплексії яєчника не має патогномонічних ознак, вона зумовлена характером і об'ємом крововтрати, що робить діагностику апоплексії одним з важких завдань сучасної гінекології [19].

Найбільш поширеною помилкою є неправильна постановка діагнозу, зокрема гострого апендициту [11, 19]. Діагностика апоплексії яєчника ґрунтується на ретельному зборі анамнезу, фізикальному обстеженні і лабораторно-інструментальних методах дослідження [19, 65, 83]. Неінвазивним, безпечним і досить інформативним методом, що дозволяє виявити патологічний процес в яєчниках, залишається ультразвукове дослідження [2, 21, 69, 210].

Апоплексія яєчника може бути спровокована широко відомими екзогенними (фізична напруга бурхливий статевий акт) та ендогенними (хронічний стрес, аномалії і порушення положення статевих органів, у тому числі матки, механічне здавлювання судин органів малого таза, об'ємні утворення яєчника, злуковий процес органів малого таза) чинниками, проте існують дослідження, які встановлюють наявність характерних морфологічних особливостей сполучної тканини яєчника пацієнток з апоплексією: різній експресії колагену I і III типів в стромі жовтого тіла [22, 23, 78, 110, 308].

На окрему увагу заслуговує теорія апоплексії яєчника, що розвинулася на тлі варикозного розширення яєчникових вен, причинами формування якого, на думку дослідників, може слугувати прийом оральних контрацептивів, важке фізичне навантаження, надлишок естрогену [245]. На думку дослідників, в процесі менструальної функції створюються сприятливі для розвитку розриву яєчника умови, такі як овуляція, щедра васкуляризація тканин жовтого тіла, гіперемія яєчника – ці зміни супроводжуються застоєм крові в цих органах з їх розширенням і склерозуванням. Сама тканина яєчника зазнає запальних змін, стінки судин стають більш проникними, утворюючи безліч дрібних кіст. Варикозне розширення яєчникових вен як наслідок таких порушень може привести до утворення гематоми в області яєчника, при розриві якої виникає кровотеча в черевну порожнину [19, 74, 129, 204, 262]. Можна припустити, що розвиток

гематоми сприяє «стрибку» тиску в яєчнику, що може спровокувати розрив судин органу.

У науковій літературі зустрічаються публікації, що демонструють роль протеаз, протеїнкіназ в механізмі формування АЯ. Так, L.D. Rüssel та співавтори (2015) виявили, що експресія протеаз супроводжується порушенням фолікулогенезу – накопиченням антральних фолікулів і розвитком кістознозмінених яєчників [267]. Цей патологічний стан є предиктором АЯ. Крім того, протеїнкіназа JNK (Jun N – terminal kinase), відома як протеїнкіназа SAPK (Stress activated proteinkinase), що активується стресом, за її здатністю фосфорилювання у відповідь на вплив стресових чинників (запалення, температурний, осмотичний стрес) належить до сімейства мітоген-активованих протеїнкіназ MAPK (Mitogen activated protein kinase) і регулює різні клітинні процеси, включаючи проліферацію, а також процеси міжклітинної адгезії з формуванням перифокальних спайок.

Складність пояснення формування АЯ зумовлена фізіологічними циклічними змінами в органах малого таза у жінок фертильного віку [26]. Важливим чинником формування АЯ є оцінка овуляторної функції яєчника. Враховуючи, що яєчник відповідальний за зростання і розвиток фолікулів, овуляцію і стероїдогенез, в основі розвитку АЯ лежать процеси відсутності овуляції. Так, при аналізі морфології оваріальної тканини, отриманої при проведенні хірургічного втручання, зумовленого інтраперитонеальною кровотечею, було підтверджено наявність кровотечі з лютеїнізованого неовульованого фолікула, а також встановлено переважання ановуляторних циклів за типом гіперестрогенної ановуляції з формуванням фолікулярних кіст у пацієнток з анемічною формою АЯ, при цьому дисфункція яєчників за наявності овуляторних циклів лежить в основі больової форми захворювання [26, 27, 49, 316].

Багато авторів вирішальну роль у виникненні крововиливу в яєчник відводять порушенню гормонального фону [20, 122, 213]. Головна причина розриву яєчника – надмірне збільшення концентрації і співвідношення статевих гормонів гіпофіза, що призводить до інтенсивного кровопостачання яєчників. При стресах, несприятливих умовах життя порушується нейроендокринна регуляція репродуктивної системи [36]. Крім того, в процесі дисгормонального балансу в тканини яєчника запускається біохімічний каскад, включаючи вироблення стероїдних гормонів, простагландинів ПГЕ2, протеаз, цитокінів, що ініціюють локальну прозапальну реакцію. Такий процес служить предиктором формування фолікулярних кіст і АЯ [169, 267]. Гормональний дисбаланс зумовлений стресовим чинником і, як наслідок, гіперпродукцією пролактину, надниркових залозистих гормонів, які можуть стати причиною виникнення мультифолікулярного типу будови яєчників з подальшою реалізацією в АЯ [87, 102, 317].

Крім того, генез апоплексії яєчника криється в недостатності лютеїнової фази яєчника, а також тривалому прийомі антикоагулянтів. Гормональний дисбаланс в генезі апоплексії яєчника, за даними Т.Ф. Татарчук та співавторів (2020), який зумовлений стресовим чинником, призводить до гіперкортицизму і гіперпролактинемії [119]. Як наголошує Л.М. Семенюк (2018, 2019), стрес запускає процес дисфункції яєчників як реакцію на порушений баланс між рівнями гормонів ендокринної та екзокринної систем у жінок репродуктивного віку [111, 278]. Гіперпродукція вказаних гормонів є причиною виникнення мультифолікулярного типу будови яєчників з подальшою реалізацією апоплексії яєчника. Ці порушення лежать в основі ендогенної оваріальної гіперстимуляції. Гіперпролактинемія, що виявляється, свідчить про дефіцит дофамінергічної активності базального гіпоталамуса як патогенетичного чинника розриву яєчника. У пацієток з апоплексією яєчника значиме

підвищення кортизолу і дегідроепіандростерону вочевидь свідчить про наднирковий залозистий генез гіперандрогенії [8, 12, 121, 128, 259]. Крім того, досить висока частота абдомінальних оперативних втручань у них в анамнезі є свідченням вже наявного злукового процесу в черевній порожнині [28, 67, 99, 207, 239].

Сучасні дані щодо стану імунної системи в аспекті патогенезу нозології, що вивчається, наголошують, що визначення ембріо-специфічних антитіл як маркера стану імунної системи дозволяє виділити два стани при апоплексії яєчника: гіперреактивність при первинній гострій оваріальній патології та абсолютну гіпореактивність при рецидиві [68, 122, 159].

Встановлено також, що ризик розвитку ретенційних кіст яєчників, а значить і АЯ, підвищений у жінок з високим індексом маси тіла [86, 258]. Метаболічні, імунологічні зміни і гормональна дисфункція є чинниками гемостазіологічних порушень, що провокують гіперкоагуляцію або кровотечу. На думку Г.В. Коршунова та співавторів (2017), порушення в судинній ланці гемостазу при АЯ можна обґрунтувати активацією системної запальної відповіді, що призводить до склерозування судин яєчника [71]. Інфекційний чинник і запальна відповідь з розвитком склеротичного процесу в судинній стінці яєчника є предикторами запуску механізму АЯ, при цьому об'єм крововтрати прямо пропорційний ступеню інфікованості пацієнток [32, 269, 273, 295].

Нереалізована репродуктивна функція у жінок з апоплексією яєчника зумовлена високою частотою артіфіційного абортів у цієї групи пацієнток [122]. Переривання вагітності на тлі наявних гормональних порушень і запальних змін яєчників при невиконаній репродуктивній функції призводить до патологічних змін гомеостазу [106]. Щодо вибору подальшої тактики ведення пацієнток думки вчених розходяться,

найбільш дискутабельними є питання методу оперативного втручання і показань для консервативного лікування [11, 95, 287].

Загрозлива життю внутрішньочеревна кровотеча виникає при АЯ досить рідко і у більшості випадків буває пов'язана з патологічними або ятрогенними (антикоагулянтна терапія) порушеннями системи згортання крові [19, 84, 114, 134, 138, 164, 166, 226, 257, 292]. Тому основною тактикою ведення пацієнток апоплексією яєчника впродовж тривалого періоду часу була очікувальна. Проте у зв'язку з помилками диференціальної діагностики, які виникали внаслідок схожості з клінічною картиною ектопічної вагітності (порушення менструального циклу, ознаки внутрішньочеревної кровотечі), більшість хворих на АЯ піддавалося лапаротомічним операціям, часто агресивним та невиправданим [12, 91, 95, 112, 253]. В результаті хірургічної травми оваріальної тканини і ушкоджуючої дії на фолікулярний апарат високих енергій, вживаних з метою гемостазу, у хворих можуть розвинутися зміни гормонального статусу і знизитися фертильність [156, 307, 317, 318].

Ситуація змінилася тільки з появою наприкінці дводцятого століття ультразвукової діагностики і лабораторних тестів, що дозволяють виявити хоріонічний гонадотропін у біологічних рідинах [65, 69, 74, 83, 209].

Розвиток в другій половині минулого століття методів лікування жіночого безпліддя став основою для формування цілої галузі оперативної гінекології – репродуктивної хірургії. Були накопичені великі знання щодо причин безпліддя, у тому числі ролі злукового процесу в порожнині таза. Дані про те, що присутність крові в черевній порожнині є одним з етіологічних чинників виникнення спайок, слугують приводом для зміни тактики ведення хворих з АЯ на користь хірургічного втручання [13, 28, 31, 76, 190, 277]. Цьому також сприяло впровадження в клінічну практику малоінвазивного оперативного доступу – лапароскопії

[39, 91, 237]. Проведення лапароскопії у хворих на АЯ дозволило не лише точно встановлювати діагноз і оцінювати об'єм крововтрати, але також здійснювати гемостаз і адекватну санацію черевної порожнини [10, 136, 145, 154, 254, 264]. Результати порівняльних досліджень показали, що при консервативному веденні хворих з геморагічною формою АЯ в 3,5 рази збільшується ризик розвитку великого злукового процесу в порожнині таза, а частота безпліддя складає від 40 до 60% [28, 95, 122, 228]. Деякі автори дотримуються думки, що 50 мл – пороговий об'єм крововтрати, при якому необхідно виконувати санаційну лапароскопію [39, 127]. Активна хірургічна тактика у хворих на апоплексію яєчника дозволила істотно знизити як частоту і вираженість злукового процесу, так і частоту безпліддя (до 10%) [24, 39, 95, 99, 122, 239, 277].

Прогресивне впровадження ендоскопічної хірургії в область гінекології сприяло її активному використанню при ургентних станах [11, 35, 3, 41, 97, 134]. Це мінімізує вірогідність діагностичних помилок. Питання про показання і протипоказання до оперативного лікування при апоплексії яєчника, у тому числі і лапароскопічним доступом, залишаються до кінця невирішеними. Б.М. Венцківський та співавтори (2021) вважають, що лапароскопія є основним лікувальним методом будь-якої форми апоплексії яєчника, оскільки дозволяє профілакувати спайкоутворення в органах малого таза, рецидив захворювання і патологію в репродуктивній системі, тоді як при консервативному веденні АЯ, коли в черевній порожнині залишаються кров, згустки, фібрин, які є основою злукового процесу в малому тазі, і, як наслідок – трубно-перитонеального чинника зниження фертильності [12].

На думку більшості вчених, тільки наявність масивної крововтрати і геморагічного шоку може бути абсолютним протипоказанням до лапароскопії при ургентній патології, що вивчається [11, 13, 15, 19, 145, 164, 190, 239].

1.2 Значення системи гемостазу в генезі апоплексії яєчника

У вітчизняній і зарубіжній літературі активна увага приділяється взаємозв'язку АЯ і змін в системі гемостазу. За даними G. Hellmut (2020), кровотеча зазвичай не походить з місця стигми яєчника, тому що вона заповнюється фібрином [202]. Овуляція супроводжується стадією проліферації або гіперемії, що складається з розриву фолікула і лютеїнізації гранульозного шару, який позбавлений кровоносних судин. Як вказують автори, з настанням стадії васкуляризації гранульозний шар фолікула пронизаний кровоносними судинами, які у фізіологічних умовах заповнюють порожнину жовтого тіла кров'ю. Якщо у цей момент гематома жовтого тіла розривається, може статися внутрішньочеревна кровотеча, особливо якщо у жінки є порушення в системі гемостазу. На думку Н.М. Fraser (2021), в основі АЯ лежить попередній характер й розповсюдженість змін гістологічної структури яєчника, які пояснюють перехід фізіологічного крововиливу в патологічну кровотечу [194].

Грунтуючись на тому, що апоплексія яєчника характеризується внутрішньооваріальним крововиливом з подальшим розривом гематоми і розвитком гемоперитонеума, було доведено наявність у цих пацієнток порушень в системі судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу [18, 21, 79, 260].

Слід зазначити, що зміни в системі гемостазу біологічно опосередковані і є частиною загального адаптаційного синдрому і функцією внутрішньосудинного чинника природженого імунітету. У розвитку клінічної кровотечі, окрім активізації внутрішньосудинних чинників гемостазу, не виключена роль носійства генетичних чинників тромбофілій з високим рівнем тромбогенності/кровотечі. Відомо, що вище згадана оваріальна патологія є генетично детермінованою, зокрема за геном GPIIIa, нозологічною одиницею. За даними U. Koivisto та спів-авторів (2019), наявність алеля PL-AII призводить до високого ризику

тромбозу коронарних судин, а дослідження S.R. Steinhubl, D.J. Moliterno (2018) демонструють зв'язок між носійством алеля PL-AII і підвищеною адгезією й агрегацією тромбоцитів в артеріальних судинах [222, 282]. Наявність алелю PL-AII призводить до порушень імплантації у вигляді недостатньої інвазії трофобласта поверхневими шарами. При оваріальній патології, що вивчається, збільшення частоти носійства алеля PL-AII сприяє порушенню цілісності яєчникової тканини за рахунок слабких міжклітинних контактів в ній і підвищеного тромбоутворення в дрібних оваріальних судинах, що реалізовується в крововилив [81, 94, 122, 153, 157, 217, 233].

Деякі сучасні дослідження присвячені оцінці значення мікроциркуляторного русла в патогенезі оваріальних кровотеч. В процесі дослідження гематотканинного бар'єру жовтого тіла вивчали роль порушення синтезу специфічного маркера судинного русла – колагену IV типу базальної мембрани капілярів, що вказує на наявність надмірних склеротичних змін, що підвищують ламкість капілярів посудин яєчника. На думку авторів, вивчення стану судинно-ендотеліальної ланки сприяє глибшому розумінню етіології і патогенезу АЯ [22, 92, 219].

Згідно і сучасними уявленнями, в яєниковій тканині відбувається інтенсивний фізіологічний циклічний ангіогенез, який є невід'ємною складовою фолікулогенезу, розвитку і гормон-синтетичної функції жовтого тіла. Основним чинником, контролюючим формування судинної мережі фолікула і жовтого тіла, є судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР), який реалізує свої ефекти в оваріальній тканині через перший (СЕФРР1) і другий (СЕФРР2) рецептори. Максимальний рівень СЕФР при фізіологічному перебігу ангіогенезу визначається в оваріальній тканині в середині лютеїнової фази (під впливом лютеїнізуючого гормону), сприяючи реалізації гормон- продукуючої функції жовтого тіла [16, 117, 308]. Відомо, що судинна мережа, що оточує фолікул, починає розвиватися

із стадії вторинних фолікулів. Цей процес контролюється СЕФР, який синтезується в клітинах ендотелію, теці фолікула і клітинах гранульози, яка залишається позасудинною до овуляції [249]. Після овуляції під впливом СЕФР в спалій порожнині фолікула відбувається екстравазація фібрину, міграція лейкоцитів, клітин ендотелію, попередників периваскулярних клітин (що експресують CD 34) й інших. Під контролем СЕФР відбувається інтенсивний ангиогенез і формується судинна мережа жовтого тіла, що складається з дрібних капілярів, в якій на одну гранульозо-лютеїнову клітину припадає 1-2 капіляри тіла [209, 265]. Оскільки АЯ частіше виникає у стадії васкуляризації або розквіту жовтого тіла, можна припустити, що зміни вмісту СЕФР і його рецепторів в оваріальній тканині можуть призвести до порушення процесу формування судинної мережі, розвитку набряку і, як наслідок, крововиливу.

В.В. Подольським та співавторами (2017) встановлено, що в гострий період апоплексії яєчника виявлений високий рівень оксиду азоту і низький рівень чинника Віллебранда [106, 292]. Такі різноспрямовані зміни цих показників є маркером вазодилатації і пошкодженого ендотелію як прояву судинної дисфункції. У пацієток з геморагічною формою апоплексії яєчника спостерігалася тромбоцитопенія і порушення агрегаційної функції тромбоцитарної ланки при стимуляції адреналіном і адезиндіфосфорною кислотою. Крім того, у хворих з нозологією, що вивчається, відзначається високий вміст Д-димера в пунктатах з черевної порожнини, що вказує на інтенсивне тромбоутворення в патологічному яєчнику з подальшою активацією фібринолітичної системи і лізисом фібринових згустків, що утворилися [12, 19, 166, 194].

Пацієнтки з АЯ частіше є носійками поліморфізмів в генах, які кодують коагуляційні чинники (протромбін і МТНFR), в порівнянні з популяційними значеннями [37, 75, 107, 125, 148, 233, 311]. На сьогодні

доведена провідна роль материнської тромбофілії в патогенезі цілого ряду акушерських ускладнень, включаючи прееклампсію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, синдром втрати плода, синдром затримки розвитку плода, тромбоемболічні ускладнення [157, 161]. При тромбофіліях створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентації, росту плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція, активуються прозапальна відповідь і формується прокоагуляційний потенціал згортаючої системи крові [94, 130, 131, 132, 153, 157].

Про генетичну тромбогенність свідчать також згадані нами раніше дані про те, що АЯ є детермінованим захворюванням по гену GРІІа, який асоціюється з тромбозами різної локалізації. Вказані генетичні особливості більшою мірою проявляються при ожирінні, частих стресових ситуаціях, супутніх соматичних захворюваннях як додаткових несприятливих впливах зовнішнього середовища, що знижують стійкість генома. Ризик розвитку ретенційних кіст яєчників підвищений у жінок з високим індексом маси тіла і схильністю до тютюнопаління [3, 70, 86, 120, 205, 258, 259]. Відомо, що ці чинники ризику провокують і гемостазіологічні порушення з тенденцією до гіперкоагуляції. За даними багатьох авторів, у жінок, що палять, відмічено збільшення таких ускладнень вагітності, як передлежання плаценти, плацентарна недостатність, синдром затримки розвитку плода, реалізація яких відбувається через ендотеліотоксичний ефект нікотину і редукування кровотоку в умбілікальних артеріях [73, 131, 132, 185, 205, 282].

Порушення в судинній ланці гемостазу можна обґрунтувати склерозуванням судин, однією з причин якої є інфекційний чинник [32, 72, 117, 225, 272]. Доведено, що інфекційний чинник і запальна відповідь на нього є основним в запуску механізму апоплексії яєчника, крім того, об'єм крововтрати прямо пропорційний ступеню інфікованості пацієнток

[79, 127, 133, 273, 295]. Гістологічне дослідження операційних біоптатів хворих з АЯ показує переважаюче порушення цілісності структури жовтого тіла, при цьому спостерігалися зміни в навколишніх тканинах, характерні для хронічного запалення (різке повнокров'я судин, лейкоцитарна інфільтрація і дрібнокістозне переродження фолікулярного апарату) [4, 23, 27, 66, 78, 273, 295].

Отже, результати проведених досліджень свідчать про порушення в системі згортання крові у пацієток з апоплексією яєчника. Проте, в наявних роботах не вивчений вплив коагуляційних порушень на фертильність, перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. На наш погляд, доцільним є проведення динамічного дослідження системи гемостазу у пацієток в гострий період апоплексії яєчника, в післяопераційний, прегравідарний періоди і в період вагітності.

1.3 Сучасна хірургія яєчників і збереження оваріального резерву

Відомо, що репродуктивна система жінки обмежена досить жорстким тимчасовим періодом і вже наприкінці третього десятиліття життя починається процес втрати пулу примордіальних фолікулів, пік якого відзначається приблизно в тридцятисемирічному віці [1, 302]. Проте зростаюча активність жінок в соціумі часто змушує їх відкладати народження дітей, і навіть первістків, на пізній репродуктивний вік, а жінки старшого репродуктивного віку мають значно меншу здатність до зачаття в порівнянні з пацієтками активного репродуктивного віку, що пов'язано з погіршенням якості ооцитів, порушенням рецепторної здатності ендометрія, а також негативним впливом супутньої або перенесеної раніше гінекологічної та екстрагенітальної патології [29, 70, 104, 139, 302, 314]. У значної частини пацієток, що страждають на безпліддя, використання стандартних протоколів ДРТ часто є неефективним, і вони потребують використання донорських ооцитів [19, 20, 126, 137, 228].

З метою відбору пацієнток з безпліддям для проведення ДРТ наприкінці 80-х років минулого століття було введено поняття оваріального резерву (ОР) – кількості примордіальних фолікулів, визначеної в даний момент часу, вона є відображенням репродуктивного віку жінки [10, 30, 38, 105, 202, 277, 316, 318].

Для оцінки оваріального резерву було запропоновано дослідження ряду різних біологічних чинників: базального рівня фолікулостимулюючого гормону, інгібіну В, антимюллєрова гормону; а також об'єму яєчників, числа антральних фолікулів і кровотоку в яєниковій артерії в різні фази менструального циклу за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження і доплерівського картування [186]. На сьогодні найбільш значимими критеріями вважають вік пацієнтки, рівень антимюллєрова гормону в сироватці крові і числа антральних фолікулів, що оцінюється за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження [1, 36, 170, 184, 274, 293, 307].

Антимюллєрів гормон (АМГ) є глікопротеїном і відноситься, як і інгібін В, до сімейства Р-трансформуючих чинників росту [74, 244, 304]. АМГ виробляється гранульозними клітинами малих антральних і преантральних фолікулів, які мають діаметр до 4 мм. У фолікулах більшого розміру продукція гормону різко знижується і майже не визначається, досягши фолікулом величини 8 мм і більше [235]. Цей гормон сприяє переходу примордіальних фолікулів із стану спокою у фазу активного зростання, а також відповідає за вибір чутливих до фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) антральних фолікулів [79, 133, 284, 304]. АМГ, більшою мірою, корелює з числом антральних фолікулів, ніж інгібін В і ФСГ, і може використовуватися як ізольований біомаркер для визначення стану оваріального резерву. Рівень його не залежить від рівня гіпофізарних гонадотропінів і різко не змінюється впродовж менструального циклу. Як для лікаря, так і для пацієнтки, можливість дослідження АМГ

у будь-який день менструального циклу є істотною перевагою, порівняно з іншими біомаркерами [113, 178, 201, 229, 296]. Рівень АМГ в крові зберігається на відносно низьких значеннях до менопаузи, з настанням якої він перестає визначатися. У пременопаузі рівень АМГ значно знижується вже тоді, коли цикл ще не порушений, і дозволяє точно передбачити настання менопаузи впродовж найближчих чотирьох років [25, 110, 304, 305]. Вміст АМГ в сироватці крові від 0,01 до 0,9 нг/мл вважається низьким, від 1,0 до 2,5 нг/мл – середнім, понад 2,5 нг/мл – високим [3, 12, 105, 111, 184, 244].

Ще одним методом, який дозволяє здійснити оцінку оваріального резерву, є трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) [74, 187, 312]. Першим кількісним ультразвуковим критерієм оваріального резерву був об'єм яєчника. Несприятливою прогностичною ознакою вважають зменшення об'єму яєчника до рівня менше 3 см [2, 69, 286]. Проте поліпшення технічних характеристик ультразвукових сканерів дозволило розробити точніший спосіб – визначення числа антральних фолікулів (ЧАФ) на 2-4-й день менструального циклу. Підраховують усі фолікули від 2 до 6 мм в діаметрі, оскільки фолікули, діаметр яких перевищує 7 мм, можуть бути атретичними [83, 214]. Доведено, що число фолікулів (2-6 мм в діаметрі) позитивно корелює з числом ооцитів, отриманих в результаті стимуляції яєчників, а також з рівнем АМГ. На думку ряду дослідників, хоча ЧАФ є лише кількісним показником і не придатне для прогнозу настання вагітності, воно є точнішою прогностичною ознакою «бідної відповіді» на керовану гіперстимуляцію яєчників, ніж вік пацієнтки і доступні ендокринні маркери [20, 65, 126, 130, 150, 151, 203, 312]. ОР вважають зниженим при ЧАФ менше п'яти [274].

Не лише жорстка природна часова детермінанта є причиною втрат у фолікулярному апараті яєчників. Хірургічні втручання на яєчниках, перенесені в репродуктивному віці, неминуче супроводжуються втратою

того або іншого об'єму тканин однієї або обох гонад, що також наносить кількісну шкоду примордіальному фолікулярному пулу. При цьому, якщо сама апоплексія яєчника призводить до незначного зниження оваріального резерву (зниження АМГ на 8%), то наслідком оперативного лікування, незалежно від методу гемостазу, є значніше (на 30-40%) зниження оваріального резерву, після повторних операцій – до 70% [27, 179, 306, 314]. Питання щодо проблеми зниження ОР було підняте фахівцями в області ДРТ саме у зв'язку з «бідною відповіддю» на керовану гіперстимуляцію яєчників у безплідних хворих, які раніше перенесли операції на яєчниках [94, 98, 135, 243].

Як наголошують Б.М. Венцківський та співавтори (2021), оперативні втручання при АЯ завжди пов'язані з необхідністю проведення гемостазу [12]. Усі види енергій, які застосовуються в хірургії, залежно від різних патофізіологічних механізмів (механічні, електричні, термічні, зварювання, лазерні, ультразвуковий скальпель тощо), чинять негативний вплив на тканину яєчника та ушкоджують ОР у жінок репродуктивного віку. Дослідження авторів доводять, що альтернативою термічним, ультразвуковим і хімічним методам впливу з метою мінімального ушкодження ОР для жінок з репродуктивними намірами при органозберігаючих операціях на яєчниках може стати компресійний гемостаз, що припускає максимальне зниження хірургічної дії на оваріальні тканини і дозволяє відновитися внутрішній архітектоніці гонади в найкоротші терміни, тобто використання принципово нового підходу малоінвазивного хірургічного лікування АЯ без застосування енергій (природний гемостаз шляхом тимчасової компресії) різними методами (судинні затиски, катетер Фолея, система Т-ліфт, короткочасна лігатурна фіксація) залежно від характеру АЯ. Було проведено також порівняльний аналіз особливостей хірургічної тактики і кінцевих результатів при лікуванні жінок з АЯ в гінекологічному і хірургічному відділеннях багатoproфільного стаціонару при

використанні різних видів хірургічних енергій і методів гемостазу (монополяр, биполяр, LigaSure, звичайна резекція з лігатурним гемостазом). Порівнюючи об'єми оперативного втручання, відмічено більш агресивні підходи до лікування патології придатків і яєчника в хірургічному відділенні: видалення придатків – 10% в хірургії і 0% в гінекології; резекція яєчника – 66,0 і 16,3%; вшивання яєчника – 15,0 і 12,5%; вилущування жовтого тіла – 10,0 і 33,8%, вилущування капсули кісти – 6,0 і 38,0% відповідно. Таким чином, тактика оперативного втручання профільного відділення істотно відрізняється від загальнохірургічного підходу – просто зупинити кровотечу. Слід окремо відмітити, що при усіх оперативних втручаннях обов'язковим є етап «туалет і санація черевної порожнини» – аспірація крові, згустків і ретельне промивання черевної порожнини фізіологічним розчином з антисептиками (хлоргексидин тощо). Цей етап відсутній при консервативному веденні АЯ, коли в черевній порожнині залишаються кров, згустки, фібрин, які є основою злукового процесу в малому тазі, і, як наслідок – трубно-перитонеальний чинник зниження фертильності.

Аналіз відеоархіву лапароскопічних операцій у одних і тих самих пацієнток, прооперованих спочатку з приводу АЯ, а потім через декілька років з приводу позаматкової вагітності або безпліддя, надав можливість порівняти ступінь впливу різних методів гемостазу на яєчник. Так, після ретельної біполярної коагуляції через три роки спостереження яєчник не лише не відновився, а став на дві третини менше в об'ємі.

Отже, метод зупинки кровотечі має достовірний зв'язок з репродуктивною функцією. Доведено, що усі методи гемостазу різною мірою негативно впливають на ОР, репродуктивні перспективи і фертильність жінок. Аналіз отриманих результатів дозволив авторам запропонувати клінічний алгоритм ведення пацієнтів з АЯ різної етіології саме залежно від репродуктивних намірів (рис. 1.1).

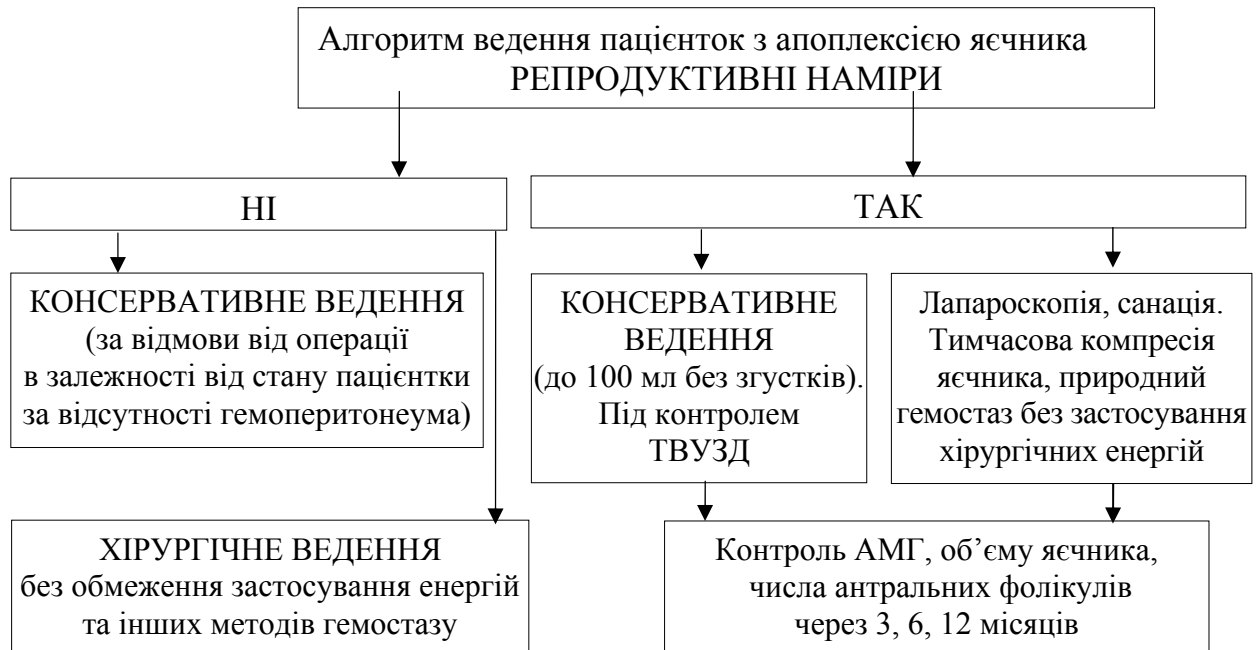


Рис. 1.1. Алгоритм ведення пацієток з апоплексією яєчника залежно від репродуктивних намірів [12].

Вплив хірургічної травми на стан ОР нині інтенсивно вивчається багатьма дослідниками. Сучасні проспективні рандомізовані дослідження рівнів АМГ були проведені у хворих, що піддалися лапароскопічному вилушуванню ендометріюїдних кіст яєчників. Результати цих робіт показали значне (в середньому 30%) зниження рівня АМГ після втручання в порівнянні з передопераційним рівнем [119, 129, 13, 187, 204, 20, 221, 263, 283, 299]. Більшість дослідників вказали, що найбільше зниження АМГ спостерігається після двосторонньої цистектомії. З'ясовано, що зменшення рівня АМГ, визначене на першому тижні після операції, продовжує зберігатися і через шість, і навіть дев'ять місяців після операції [100, 105, 280]. У деяких проспективних дослідженнях взагалі відмічено зменшення рівня АМГ, що прогресує з часом [68, 105, 300]. В той же час є автори, що наводять дані щодо часткового відновлення рівня АМГ через три місяці після цистектомії [29, 68, 167].

Рядом досліджень відмічено також зменшення ЧАФ (в середньому більш ніж на 10% від передопераційного) через півроку після видалення

ендометріюїдних кіст яєчників [5, 29, 301]. Виявлено, що видалення ендометріюїдної кісти діаметром більше 4 см призводить до зменшення ЧАФ в оперованому яєчнику в порівнянні з контралатеральним здоровим, а при проведенні ДРТ – до зниження числа домінантних фолікулів і кількості забраних ооцитів [130, 273, 288, 313].

Вивченню оваріального резерву у хворих після видалення добро-якісних пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників присвячені лише поодинокі роботи. За даними ретроспективного дослідження E. Somigliana та співавторів (2016) було виявлено 40% зменшення об'єму і ЧАФ в оперованому яєчнику порівняно з неоперованою гонадою [281]. Результати іншого проспективного дослідження з невеликим числом спостережень лапароскопічних цистектомій показали більше післяопераційне зниження АМГ (69%) порівняно з таким у хворих, які оперуються з приводу односторонніх ендометріюїдних кіст (34%) [167]. Вивчення оваріального резерву у хворих з функціональними кістами яєчників після лапароскопічних цистектомій показало зниження рівнів інгібіна В на 9% і АМГ на 12%, а також значне зменшення об'єму яєчника і ЧАФ у пацієнток, яких прооперовано повторно [119, 12, 197, 259, 318].

Як зазначено вище, потенційною причиною зниження ОР може бути широке використання електрохірургії при лапароскопічних операціях з метою забезпечення гемостазу [12, 238]. Дія електрохірургічних інструментів заснована на швидкому переході електричної енергії в теплову, поширення якої з точки дії на навколишні здорові тканини неминуче призводить до їх ушкодження. Некроз, формування рубця і порушення кровопостачання, що виникають внаслідок цього ушкодження, можуть негативно вплинути на функціонування фолікулярного апарату, проте наявні на сьогодні дані досліджень, присвячених порівнянню зниження оваріального резерву після цистектомій з використанням біполярної коагуляції і гемостатичних швів, суперечливі. Так, в роботах, що

порівнювали результати видалення ендометріюїдних кіст лапароскопічно з використанням біполярного гемостазу й аналогічних лапаротомічних втручань, при яких гемостаз здійснювався шляхом зашивання, було виявлено більш значне зниження показників оваріального резерву (АМГ, ЧАФ, ФСГ) в лапароскопічній групі [91, 96, 247, 315]. Схожі дані щодо зниження ЧАФ після застосування біполярної коагуляції в порівнянні з накладенням швів є і в повідомленні М. Согіс та співавторів (2019) про лапароскопічне видалення ендометріюїдних кіст [173]. В інших рандомізованих дослідженнях, що порівнювали вплив лапароскопічних цистектомії на оваріальний резерв, не виявлено статистично значимих відмінностей між пацієнтками, що оперуються з використанням біполярної коагуляції, і хворими, гемостаз яким здійснювався шляхом інтракорпорального накладення швів [10, 71, 94, 192, 256].

Такі ж самі суперечливі дані отримані в роботах, присвячених вивченню стану оваріального резерву у хворих на синдром полікістозних яєчників після проведення їм лапароскопічних клиновидних резекцій і так званої «діатермії яєчників» або «дрилінгу» за допомогою монополярної електрохірургії. Ряд дослідників виявили значне зниження інгібіну В, АМГ і ЧАФ, особливо після двосторонніх операцій [5, 141, 155]. Проте деякі з них при подальшому вивченні проблеми відмітили, що понижений в перший тиждень після операції АМГ відновлюється до 65% передопераційного рівня впродовж одного-трьох місяців [142, 247]. Іншими дослідженнями взагалі не було виявлено будь-яких змін АМГ і ЧАФ після операції [144, 190].

Стану оваріального резерву у хворих на апоплексію яєчника та аналізу його показників присвячено роботи, в яких відмічено статистично значиме збільшення базального рівня ФСГ і зменшення ЧАФ у 36,8% пацієнток після повторних випадків апоплексії [9, 30, 38, 95, 122, 317]. Як зазначено вище, апоплексія яєчника – хвороба жінок репродуктивного

віку, з яких 75% не досягають тридцятирічного віку, близько 40% – оперуються, а з них 40-62% піддаються повторним операціям у зв'язку з рецидивом [8, 259, 318]. Такий стан вказує на необхідність вивчення показників оваріального резерву у пацієнток з цим захворюванням, що зазнали хірургічного лікування.

Надзвичайно перспективною є так звана концепція *fast track surgery*, покликана максимально обмежити фізичну травму, зумовлену хірургічним втручанням, забезпечити одужання в найкоротші терміни [7, 165]. Слід також відмітити, що 97,7% пацієнток, які оперуються з приводу ендометріозу із застосуванням *fast track surgery*, були виписані впродовж 24 годин після операції, що також підтверджує ефективність цієї лікувальної тактики [251]. Запропоновані схеми ведення отримали високу оцінку і показали безпеку відносно розвитку ускладнень [310]. *Fast track surgery* є міждисциплінарним підходом для прискорення відновлення, зниження частоти ускладнень і тривалості перебування в стаціонарі, а також зниження витрат на охорону здоров'я без збитку для безпеки пацієнтів [177].

Потрібна тісна співпраця хірургічного, анестезіологічного і сестринського персоналу, важливість якої важко переоцінити, оскільки практика застосування *fast track surgery* потрібна для подальшого вдосконалення і розвитку хірургічної допомоги і післяопераційного відновлення [223].

Враховуючи вищевикладене, стає очевидною необхідність удосконалення існуючої системи надання допомоги пацієнткам з гострими захворюваннями придатків матки і, зокрема, з апоплексією яєчника. Такі питання, як відсутність чіткого діагностичного алгоритму, дискусійний об'єм і вид оперативного втручання, диктують необхідність подальших досліджень в цій області. Діагностичні помилки, що призводять до неправильного лікування і пізньої госпіталізації, негативно

впливають на відновлення репродуктивної функції, проте в сучасній літературі публікації про віддалені результати лікування і медико-економічні витрати на лікування подібних пацієнток дуже нечисленні.

Розробка алгоритму надання допомоги й аналіз помилок на усіх етапах її надання дозволять істотно підвищити якість діагностики і лікування пацієнток з АЯ, оптимізують тривалість перебування пацієнтки в стаціонарі. Рання постановка діагнозу з використанням максимально доступних діагностичних засобів, своєчасно виконана операція лапароскопічним доступом, грамотно підібрана терапія і рання реабілітація дозволять істотно знизити кількість подальших ускладнень і відновити репродуктивне здоров'я пацієнток з апоплексією яєчника.

Після хірургічного лікування, як було зазначено вище, залишається ризик рецидиву АЯ і формування функціональних кіст яєчників, тому хворі потребують комплексного обстеження і тривалого диспансерного спостереження, що включає динамічну ехографію органів малого таза, вивчення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, діагностику і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом.

1.4 Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника

Проблемі збереження репродуктивної функції жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника за останні декілька років надано все більшої соціальної і медичної значущості, що зумовлено неухильним ростом кількості пацієнток, які знаходяться під амбулаторним наглядом після оперативних втручань на яєчниках, і високим відсотком порушень репродуктивного здоров'я в цій групі, що багато в чому визначає й погіршення якості життя, особливо у молодому віці [5, 11, 35, 91, 139, 144, 225].

Дослідження репродуктивної функції і фертильності у жінок при різних тактиці і методах лікування АЯ, проведені Б.М. Венцківським та співавторами (2021), показали, що найбільша кількість вагітностей за перший рік спостереження після АЯ настала у жінок після застосування методик тимчасової компресії (56,5%) і після консервативного лікування – 47,1% [12]. Після використання електрохірургічного гемостазу більшість з вагітностей наставали тільки наприкінці другого року спостереження. Після консервативного лікування АЯ за кількістю настання вагітностей (17,0-56,7%) група була тільки на третьому місці після двох груп з лапароскопічними операціями в гінекології: компресійний гемостаз (23,0-76,7%) і біполярний гемостаз (18,0-60,0%). За показником настання позаматкової вагітності (24,5%) група з консервативним веденням АЯ була на першому місці. Цей факт побічно свідчить про те, що санація черевної порожнини при оперативному лікуванні дає менший злуковий процес в малому тазі, ніж консервативно пролікований гемоперитонеум. Таким чином, при консервативному лікуванні АЯ менше всього функціонально страждає оваріальний резерв, але фертильність знижується через розвиток місцевого злукового процесу.

Нині в доступній медичній літературі зустрічаються суперечливі роботи щодо впливу перенесеної апоплексії яєчника і проведеного як консервативного, так і хірургічного лікування на фертильність жінок, а також перебіг вагітності та пологів [9, 36, 95, 131, 203, 243, 274]. Проте будь-яке оперативне втручання на яєчниках призводить до проблем у виконанні жіночої репродуктивної функції не лише в природних циклах, але й при застосуванні процедури екстракорпорального запліднення [126, 135, 151]. В результаті хірургічного лікування оваріальної патології, що вивчається, відбувається зміна концентрації гонадотропних гормонів у зв'язку з погіршенням мікроциркуляторного кровообігу навколо домінантного фолікула, причиною якого є спочатку наявний

патологічний процес, і надбане порушення в оваріальному судинному басейні, як наслідок цих процесів можна очікувати порушення функції яєчника [31, 91, 267, 304].

Так, за даними В.І. Бойка та співавторів (2019), у віддаленому післяопераційному періоді спостерігається висока частота ановуляторних циклів з утворенням фолікулярних кіст або лютеїнізації неовульованих фолікулів з розвитком рецидивів апоплексії яєчника [5], що підтверджується морфологічними дослідженнями оваріальної тканини [78, 113]. Б.М. Венцківський та співавтори (2021) і N. Smorgick, S. As-Sanie (2018) також наголошують на переважанні ановуляторних менструальних циклів: гормональний дисбаланс за типом гіперестрогенної ановуляції у пацієнток з геморагічною формою апоплексії яєчника і дисфункції яєчників – з больовою формою [12, 279]. Крім того, в раніше ураженому яєчнику визначається високорезистентний кровотік, незначні функціональні прояви енцефалопатії, гемодинамічні порушення у вигляді підвищених показників церебральної перфузії [19, 114, 133, 201, 229, 311].

Результати робіт І.З. Гладчука та співавторів (2017, 2019) свідчать про те, що одним з основних гінекологічних порушень, виявлених у пацієнток після перенесеної апоплексії яєчника, є зниження функціональної активності жовтого тіла – недостатність лютеїнової фази [0, 110, 114]. Пацієнткам, що перенесли апоплексію яєчника, автор рекомендує реалізувати репродуктивну функцію до двох років після відповідного хірургічного лікування, оскільки після двох років настає її різке зниження, що може бути приводом для звернення до екстракорпорального запліднення [126, 150]. Вивчення поширеності інфертильності серед прооперованих пацієнток показало її достовірне зростання. Проблеми у виконанні репродуктивної функції діагностовані у кожної десятої жінки, що в 4 рази частіше при порівнянні з аналогічним показником до операції. Привертає увагу той факт, що низький відсоток настання маткової вагітності

спостерігався серед пацієнток після консервативного методу лікування, на відміну від хворих після оперативного втручання [85, 91, 95, 126, 138, 145, 258].

Зниження функції ячників внаслідок апоплексії, як зазначено вище, призводить до недостатності лютеїнової фази і зниження, згідно дослідженню експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів (2021), оваріального резерву за рахунок зниження кількості та якості фолікулів [100], якість яких оцінюють за рівнем АМГ в сироватці крові, а кількість – за допомогою ТВУЗД [69, 121, 123, 142, 170, 186, 274]. Відомо, що у пацієнток з оваріальною недостатністю є спільні ризики стосовно стану здоров'я, як і у жінок у менопаузі, але підхід до підтримання здоров'я у цих жінок відрізняється [25, 110, 111, 216, 231, 241, 246].

Для оцінки фертильності жінок з АЯ в анамнезі і прогнозування можливості настання вагітності деякі автори пропонують проводити біопсію яєчників для оцінки ОР, проте більшість дослідників вважають цей метод інформативним лише для розділення пацієнток за етіологію захворювання, оскільки відсутність фолікулів, на їх думку, може відбуватися через дефект генів, залучених до оогенезу, а наявність фолікулів з порушенням їх росту є результатом недостатності генів, відповідальних за їх розвиток і дозрівання [143]. У дослідженні А. Norico (2016) були представлені три різновиди фенотипу яєчників при лапароскопії – склеротичні (маленькі з гладкою поверхнею – 40%), атрофічні (зморщені і різко зменшені в розмірі – 33,3%) і гіпопластичні (листоподібної форми – 26,6%), при гістологічному дослідженні біоптатів цих яєчників фолікули були виявлені у 13,3% пацієнток і лише у тих, в яких був виявлений склеротичний фенотип яєчника [252].

Останніми роками, як вказувалося вище, використовується неінвазивний метод оцінки фолікулярного резерву, заснований на визначенні

в крові рівня антимюллерова гормону. У жінок концентрація АМГ в сироватці крові починає визначатися після народження, потім вона підвищується до пубертату, після чого поступово падає паралельно старінню або травмуванню тканин яєчника. Було показано, що рівень цього гормону позитивно корелює з числом антральних фолікулів за даними ТВУЗД і, меншою мірою, і з рівнями інгібіну В і ФСГ в плазмі крові [2, 24, 69, 74, 83, 244]. G. Meduri із співавторами в 2007 році довели чіткий зв'язок між кількістю фолікулярних структур у біоптаті яєчників у хворих з гіпофункцією яєчників (ГЯ) і рівнями АМГ в сироватці крові [244].

Проте, незважаючи на наявність фолікулів в яєчниках, проблема настання вагітності у жінок з ГЯ пов'язана, як вказано вище, з якістю фолікулів. Спостерігаючи низьку кореляцію між концентрацією естрадіолу (Ег) в сироватці крові і діаметром фолікулів за даними ТВУЗД, L.M. Nelson із співавторами (2014) припустили, що в цих фолікулах порушений процес нормального стероїдогенезу [250], внаслідок чого або відбувається їх атрезія, або формується синдром «порожнього фолікула». Виявлення лютеїнізації незрілих фолікулів при гістологічному дослідженні у деяких хворих дозволило вченим висловили припущення про те, що провідним патофізіологічним механізмом прискореної атрезії фолікулів є їх передчасна лютеїнізація. Проте вона може бути викликана і послабленням негативного зворотного зв'язку з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ), як за рахунок зниження числа примордіальних фолікулів, так і внаслідок погіршення їхньої якості.

Нещодавні молекулярно-генетичні дослідження показали роль в процесі лютеїнізації фолікулів гена BMP15 (Bone Morphogenetic Protein-15), який розташований на хромосомі X в локусі Xp11.2. Однією з численних його функцій є інгібування мРНК, що бере участь у формуванні рецепторів ФСГ в гранульозних клітинах, при цьому пригнічується пізня

ФСГ-залежна стадія розвитку фолікулів і ФСГ-залежна продукція прогестерону, внаслідок чого попереджається передчасна лютеїнізація фолікула. Мутації в гені *BMР15*, що виявляються у 4,2-10,0% хворих з ГЯ [180, 181, 234], можуть призводити до підвищення чутливості гранульозних клітин до ФСГ і передчасній лютеїнізації фолікулів [248]. Іншим підтвердженням передчасної лютеїнізації фолікулів як механізму їх прискореної атрезії у хворих з ГЯ може бути доведена останніми роками підвищена активність гена андрогенового рецептора (AR) в тканинах яєчників у цієї категорії хворих. Опосередковану участь AR в процесі лютеїнізації виявили К. Ногіе із співавторами (2002), спостерігаючи максимальну експресію AR в клітинах гранульози і тека-клітинах в ранній лютеїновій фазі у жінок з нормальною функцією яєчників [206]. При вивченні поліморфізму гена AR у пацієнток з ГЯ порівняно з жінками зі збереженим ритмом менструацій автором була виявлена тенденція до укорочення алелей *CAG*-повтора, довжина яких негативно корелювала з високим рівнем тестостерону ($r=-0,30$), що побічно свідчить про підвищення трансактиваційної (ліганднепов'язаної) активності AR [233]. Таким чином, надекспресія AR і підвищення його трансактиваційної активності в яєчникових тканинах хворих з ГЯ також можуть свідчити про передчасну лютеїнізацію наявних фолікулів у цієї категорії хворих.

Дисфункція наявних фолікулів у хворих з ГЯ була підтверджена також G. Meduri із співавторами у 2007 році [244]. При гістологічному дослідженні біоптатів яєчників та експресії в ній АМГ автори виявили, що усі антральні фолікули були з морфологічними змінами – ознаками атрезії або лютеїнізації [23, 113, 244]. Експресія АМГ в них була осередкованою, на відміну від дифузної експресії АМГ в гранульозних клітинах нормальних антральних фолікулів у жінок групи контролю. При цьому раніше проведені дослідження A.L. Durlinger та співавторів (2002) на мишах показали, що відсутність гена, кодуєчого АМГ, призводить до

швидкого зниження примордіального пулу [184]. Надалі були виявлені дефекти раннього розвитку фолікулів при зміні в них експресії АМГ у хворих із синдромом полікістозних яєчників [284], що було підтверджене сучасними дослідженнями механізмів дисфункції фолікулярних структур у хворих з ГЯ та їх зв'язку з порушенням активності гена АМГ [244].

З усього представленого вище стає очевидним, що у хворих з ГЯ навіть на тлі відносно збереженого фолікулярного апарату мають місце порушення нормального росту і дозрівання фолікулів. Таким чином, на сьогодні у цієї категорії хворих програма екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з використанням донорських ооцитів (ЕКЗ-ДО) використовується як єдиний високоефективний метод лікування безпліддя. Разом з донацією нативних яйцеклітин застосовується кріоконсервація ембріонів, отриманих після запліднення донорського ооциту, при цьому частота настання вагітності на перенесення складає 30% [137]. Проте багато хворих з виснаженим фолікулярним резервом за соціальними, релігійними або особистісними мотивами наполягають на досягненні вагітності за рахунок власної яйцеклітини. Враховуючи цей факт, у світі проводилися і продовжують проводитися численні спроби відновлення фертильності у цієї категорії хворих [1, 126, 137, 236].

Особливий інтерес представляє аналіз результатів лікування безпліддя у хворих з ГЯ різними гормональними препаратами і їх комбінаціями. Стимуляція яєчників за допомогою високих доз екзогенних гонадотропінів дуже рідко застосовується як монотерапія у хворих з ГЯ. Можливо, це є слідством того, що, за деякими даними, високі дози цих препаратів можуть призвести до підвищення експресії аутоантигенів гранульозних клітин, що украй несприятливо у пацієнток із вже наявною аутоімунною патологією або схильністю до неї [305].

Виходячи з клінічних спостережень настання спонтанних вагітностей у жінок з ГЯ на тлі замісної гормональної терапії, багато вчених

раніше і донині виявляють підвищену зацікавленість до питання про вплив естрогенотерапії на можливість відновлення функції яєчників. Вважається, що екзогенний естроген може підвищувати чутливість гранульозних клітин до дії ФСГ, сприяючи, таким чином, розвитку фолікулів з подальшою овуляцією і, отже, настанню вагітності [140]. Згідно з гіпотезою М. Tartagni та співавторів (2017), терапія естрогеном пригнічує рівень сироваткового ФСГ, призводячи до відновлення нормальної функції рецепторів цього гормону у фолікулах, які залишилися, що у свою чергу може поліпшити відповідь яєчників на дію екзогенних гонадотропінів [290]. Більше того, деякі експериментальні дані підтверджують, що естроген може поліпшити і зв'язування рецепторів ФСГ з гормоном [303]. Комбіновані оральні контрацептиви (КОК), мабуть, окрім можливого ребаунд-ефекту, можуть відігравати подібну роль внаслідок впливу на рецептори гонадотропінів [77, 101, 169, 309].

Описано чимало випадків настання спонтанної вагітності у жінок з ГЯ на фоні замісної гормональної терапії або після відміни КОК [183, 191, 255], а також є результати різних досліджень з їх використання для досягнення вагітності. Враховуючи, що істинна аутоімунна форма ГЯ складає не більше 10% від загальної кількості жінок, які страждають на це захворювання, негативні або скромні результати, отримані деякими авторами, можна пояснити включенням в дослідження хворих не лише з аутоімунною, але й з ідіопатичною, генетичною та інфекційною формами ГЯ, у яких імуносупресивна терапія не є патогенетично обґрунтованою і, отже, не сприяє позитивному результату [84, 108, 115, 231, 294, 298].

Проаналізовані дані літератури аргументовано доводять, що на сьогодні не існує маркерів, які давали б можливість судити про вірогідність ремісії захворювання і збереження/відновлення фертильності у хворих з ГЯ, також як немає досить ефективних методів відновлення овуляції і здатності до зачаття у цієї групи хворих. Враховуючи той факт,

що близько половини пацієнток з ГЯ мають фолікули в яєчниках, не здатні до нормального росту, швидке вдосконалення технології дозрівання ооцитів *in vitro* (IVM) зможе розв'язати гостру проблему здійснення репродуктивної функції у цієї категорії хворих [84, 115, 130, 150, 151, 203].

Актуальність проблеми реалізації репродуктивної функції у жінок з гіпофункцією яєчників зумовлена неухильним ростом поширеності ятрогенних форм ГЯ як за рахунок збільшення частоти розвитку у молодому віці глибоких форм ендометріозу з ураженням яєчників [1, 126, 131], так і за рахунок широкого впровадження нових технологій (емболізації маткових артерій, ФУЗ-абляції), що призводять до різкого зниження оваріального резерву [12]. Попри те, що позитивний ефект від стимуляції яєчників в плані відновлення овуляторних циклів за даними контрольованих досліджень на сьогодні вже досяг 32% [6, 290], після маніфестації ГЯ досягти вагітності вкрай складно [27, 314], але успішна реалізація програми індукції овуляції у цих пацієнток все ж вносить певний вклад у подолання безпліддя в цього контингенту хворих. Безумовно, представлені дані є основою для пошуку нових підходів у вирішенні проблеми безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників, при цьому основні сподівання нині все ж покладаються на широке впровадження методики «дорощення» незрілих ооцитів *in vitro* (IVM) [6].

Про структуру ускладнень перебігу вагітності та пологів у пацієнток з апоплексією яєчника є лише поодинокі відомості. За даними деяких авторів, у вагітних цієї групи переважають ускладнення в ранні терміни гестації, переважно за рахунок клінічних проявів мимовільного аборту і вагітності, що не розвивається, при цьому частота ускладнень в пізні терміни гестації та в пологах порівняна із середньопопуляційною [68, 109, 140, 277].

Частим проявом порушення гормонального фону жінки при гіпофункції яєчників є функціональна істміко-цервікальна недостатність

(ІЦН), яка призводить до передчасного переривання вагітності та передчасних пологів у другому-третьому триместрах [73, 124, 200]. Функціональна істміко-цервікальна недостатність найчастіше є наслідком гормонального дисбалансу на прегравідарному етапі. За даними сучасних вітчизняних і зарубіжних авторів, при гіперандрогенії будь-якого генезу, гіпофункції яєчників, недостатності лютеїнової фази, метаболічному синдромі різноманітної етіології функціональну істміко-цервікальну недостатність під час вагітності діагностують у кожної третьої жінки [12, 86, 121, 124, 128, 200, 258].

Особливості репродуктивної функції і гестаційного перебігу також зумовлені алельною приналежністю за геном GRIIIa. У гомозигот AIAI спостерігався розвиток вторинного безпліддя, репродуктивні втрати у них з високою часткою ймовірності могли спостерігатися в терміни 6-9 тижнів гестації, у носіїв алеля AII невиношування вагітності в першому триместрі виникало до 5 тижнів [75. 84. 106. 107. 108. 233. 303]. Отримані дані цілком порівняні з результатами дослідження О. Lastovetska (2020), яка доводить, що при звичній втраті плода при гомозиготному генотипі AIAI репродуктивні втрати були діагностовані переважно в термінах 6-9 тижнів гестації, тоді як за наявності алеля PL-AII ускладнення спостерігалися до п'яти тижнів [233].

Незважаючи на явну необхідність поглибленого вивчення стану репродуктивної системи пацієнток з апоплексією яєчника в анамнезі, в доступній медичній літературі наявні поодинокі дослідження, присвячені вивченню структури ускладнень перебігу вагітності та пологів у породіль, у яких в анамнезі наявні оперативні втручання з приводу оваріальної патології, що вивчається нами. І в цих роботах не проводилася оцінка гемостазіологічних показників після перенесеної апоплексії яєчника в прегравідарний період і під час вагітності, що зумовлює актуальність представленої роботи.

1.5 Реабілітаційні заходи у жінок, прооперованих з приводу апоплексії яєчника

Основними принципами ведення пацієнток після апоплексії яєчника є заходи, спрямовані на профілактику злукового процесу, і тимчасове пригнічення овуляції шляхом призначення комбінованих оральних контрацептивів [77, 112, 122, 309].

У ранньому післяопераційному періоді рекомендуються різні методи фізіотерапевтичного лікування: магнітотерапія, квантова терапія, пеллоїдотерапія, електрофорез з лонгідазою, цинком, озонотерапія [17, 34, 93, 112, 122, 195, 208].

У віддаленому післяопераційному періоді широко поширені рекомендації за призначенням КОК з метою профілактики рецидивів апоплексії яєчника [77, 122, 257]. У той же час, на думку Ю.В. Жегуловича та співавторів (2019) та М.М. Чертовських та співавторів (2019), прийом препаратів КОК не впливає на рецидиви захворювання, а лише надає тимчасовий клінічний ефект, при відновленні овуляторного циклу знову можуть виникати рецидиви апоплексії яєчника [36, 127]. Відповідно до цього Б.М. Венцківський (2018, 2021) рекомендує диференційований підхід при призначенні гормональної терапії, враховуючи тромбофілічні порушення в системі гемостазу в гострий період апоплексії яєчника [9, 12]. Як альтернатива комбінованій оральній контрацепції в деяких наукових дослідженнях обґрунтовується застосування циклічної вітамінотерапії у поєднанні з гестагенами [33, 40, 75, 129, 176, 311].

Крім того необхідно, на думку ряду авторів, є дія на центральні ланки репродуктивної системи жінки: призначення препаратів, що покращують гемодинаміку головного мозку, або дія преформованих чинників – транскраніальної електростимуляції [103]. Вказана реабілітаційна терапія призводила до нормалізації показників кровообігу головного мозку, індексу резистентності в раніше уражених оваріальних судинах,

а також відновлення фізіологічного двофазного менструального циклу більш ніж у 90% жінок і зниження частоти рецидиву апоплексії яєчника до 4%, вагітність настала у 40% жінок з 52% плануючих вагітність після застосування запропонованого курсу реабілітації, вона супроводжувалася розвитком таких ускладнень, як загроза її переривання, ранній токсикоз, гестаційна анемія легкого і середнього ступеня.

Враховуючи дані про запальний процес як одного з етіопатогенетичних чинників апоплексії яєчника, в сучасній літературі вважається необхідною етіотропна антибактеріальна терапія з подальшою корекцією мікробіоценозу піхви як одного з етапів післяопераційної реабілітації [89, 118, 127]. Проведені дослідження доводять залежність тяжкості хвороб овуляції від ступеня інфікованості сечостатевого тракту [72]. Хірургічна санація черевної порожнини з подальшою елімінацією інфекційного агента та усуненням осередків інфекції сприяла реалізації репродуктивної функції у 75% пацієнток [272, 273].

Більшість авторів вважають гормональні порушення основною ланкою в патогенезі АЯ [8, 9, 12, 36, 72, 122, 142, 178, 222, 236, 278], але результати багатьох досліджень показали, що однозначно висловитися на користь провідного значення гормональних порушень в патогенезі АЯ не можна, оскільки вони виникають вторинно і є відповіддю на ушкодження структур яєчника запаленням або травмою [24, 30, 36, 89, 91, 253, 273, 287, 314]. Таким чином, проведення реабілітаційних заходів, включаючи етіотропне антибактеріальне лікування та електроімпульсну терапію дозволяють провести ерадикацію мікроорганізмів, які вражають фолікул яєчника, і тим самим знизити ризик рецидивів захворювання, а ендоскопічне втручання сприяє усуненню рубцево-злуккових процесів, що призводять до виникнення позаматкової вагітності і трубного безпліддя. Лапароскопія повинна застосовуватися навіть при невеликих втратах крові через розриви фолікула на стадії овуляції або жовтого тіла у жінок

репродуктивного віку як профілактика злукового процесу і трубного безпліддя.

Аналіз сучасних наукових даних показав фрагментарність наявних схем реабілітації і відсутність комплексної системи відновлення репродуктивної функції від гострого періоду апоплексії яєчника до періоду преконцепційної підготовки, що впливає на усі патогенетичні ланки, включаючи систему гемостазу.

Отже, зростання частоти апоплексії яєчника за останні десятиліття актуалізує вивчення вказаної патології. Це сприяло зміні наукових поглядів на етіопатогенез, класифікацію і тактику ведення жінок з апоплексією яєчника, проте невирішеність і спірність багатьох аспектів діагностики, лікування і реабілітації роблять актуальними сучасні наукові дослідження в цьому напрямі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Перший етап досліджень

2.1.1 Групи пацієнток. На I етапі в дослідження було включено 140 жінок (1 група), з них – 65 хворих з анемічною формою апоплексії яєчника (АФАЯ), що вперше піддалися лапароскопічним операціям (1.1 підгрупа). Цих пацієнток було розподілено на дві підгрупи залежно від використаного під час операції методу гемостазу. У 1.1.1 підгрупу увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою біполярної коагуляції, в 1.1.2 підгрупу – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була зупинена за допомогою накладення швів. У ту або іншу підгрупу хворі відбиралися «сліпим» методом. У дослідження включалися хворі зі стабільними показниками гемодинаміки перед втручанням і тривалістю госпіталізації не більше 24 годин. Всі операції були виконані однією і тією ж хірургічною бригадою.

Критеріями виключення з дослідження були:

- внутрішньочеревна кровотеча унаслідок розриву доброякісної пухлини або ендометріюїдної кісти яєчника;
- наявність в анамнезі оперативних втручань на яєчниках;
- прийом комбінованих оральних контрацептивів;
- вживання методів стимуляції суперовуляції екзогенними гонадотропінами менш ніж за три місяці до операції.

Усі хворі давали письмову згоду на участь в дослідженні.

Підгрупу 1.2 (порівняння) склали 35 хворих з лапароскопічно підтвердженою больовою формою АЯ (БФАЯ), що отримали консервативне лікування.

Також було проведено вивчення анамнезу, дослідження показників оваріального резерву (антимюллерів гормон (АМГ) і число антральних

фолікулів (ЧАФ)) і аналіз віддалених результатів оперативного лікування у 40 жінок (1.3 підгрупа), що неодноразово оперувалися з приводу АФАЯ в попередні роки. З них 21 жінки були віднесені в підгрупу оперованих двічі (1.3.1 група) і 19 – в підгрупу оперованих більше двох разів (1.3.2 підгрупа).

Для з'ясування залежності показників оваріального резерву (ОР) після хірургічного лікування від віку, жінок, включених до обох досліджуваних підгруп, групу неодноразово оперованих і підгрупу порівняння, в процесі статистичного аналізу розділяли на 2 вікові підгрупи: від 16 до 35 років і від 36 до 44 років.

2.1.2 Методи дослідження. Загальноклінічне обстеження здійснювали за схемою, що передбачає з'ясування скарг, збір анамнезу, об'єктивне гінекологічне обстеження, результати клінічного аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза.

Були вивчені анамнестичні дані, що включали: особливості преморбідного фону, перенесені супутні гінекологічні і екстрагенітальні захворювання в різні періоди життя, перенесені оперативні втручання. Особливу увагу приділяли вивченню специфічних функцій організму: менструальної (вік менархе, особливості менструального циклу і його порушення), статевої і репродуктивної (число вагітностей, їх перебіг і результат). При вивченні основного захворювання аналізували скарги, історію розвитку захворювання і особливості його перебігу.

Клінічне обстеження включало наступне: загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, ендокринної, сечовидільної і травної систем, молочних залоз.

Гінекологічний статус визначали на підставі огляду зовнішніх статевих органів, дослідженні піхви і шийки матки за допомогою дзеркал, бімануального вагінального дослідження.

У процесі роботи використовували стандартний спектр лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення групової приналежності і резус-фактора, біохімічних параметрів крові, що відображають функцію печінки і нирок, параметрів стану згортаючої системи крові. Проводили тести для виключення інфекцій: сифілісу, вірусу імунодефіциту людини і вірусних гепатитів. Стан серця і легенів оцінювали за результатами електрокардіограми і рентгенологічного обстеження органів грудної клітини. У всіх хворих визначали характер флори піхви шляхом мікроскопічного дослідження мазків.

Всі пацієнтки перед оперативним лікуванням консультовані анестезіологом і при необхідності загальним хірургом.

Всіх хворих інформували про необхідність проведення хірургічного лікування, про те, який спосіб здійснення гемостазу буде використаний, про можливе виникнення інтра- і післяопераційних ускладнень. Всі хворі давали формальну згоду на оперативне втручання.

У післяопераційному періоді проводили динамічний лабораторний контроль стану хворої на підставі клінічних аналізів крові, аналізів сечі, гемостазіограми і біохімічних показників крові.

За показаннями в післяопераційному періоді проводили симптоматичне медикаментозне лікування та інфузійну терапію.

Основним напрямом при вивченні віддалених результатів хірургічного лікування було визначення стану генеративної функції жінок.

У роботі були використані наступні лабораторно-інструментальні методи [65, 41, 69]: визначення антимюлерова гормону (АМГ) сироватки венозної крові методом імуноферментного аналізу, трансвагінальне УЗД (ТВУЗД), лапароскопія, патоморфологічне дослідження видалених препаратів.

ТВУЗД здійснювали за допомогою приладу Alpinion E-cube 15 (Південна Корея) з цифровим широкосмуговим формувачем променя,

використовуючи датчик з частотою 7,5 МГц. Підрахунок числа антральних фолікулів (ЧАФ) на третій день 1, 3 і 6 менструальних циклів після операції виконував у всіх хворих один і той же фахівець.

Підрахунок ЧАФ робили при подовжньому і поперечному скануванні, визначаючи не менше двох перпендикулярних один одному величин діаметру фолікула, враховуючи найбільший з них. Антральними вважалися фолікули діаметром не менше 2, але не більше 9 мм. Якщо найбільший діаметр фолікула дорівнював або менше 10 мм, то підрахунок починали з одного зовнішнього краю яєчника і продовжували до протилежного краю. При цьому, кожне округле або овальне рідинне утворення розцінювалося як фолікул. Процедуру повторювали в протилежному яєчнику. Число фолікулів в обох яєчниках підсумовували й отримували ЧАФ.

Якщо діаметр найбільшого фолікула перевищував 10 мм, спочатку підраховували фолікули, починаючи з найменших, до моменту підрахунку всіх фолікулів з діаметром меншим або рівнішим 10 мм. Потім підраховували загальне число фолікулів незалежно від їх розміру. Всі фолікули, діаметр яких перевищував 10 мм, віднімали із загального числа. ЧАФ менше 5 вважали низькими, від 5 до 10 – середнім і більше 10 – високим.

Дослідження рівня АМГ в сироватці венозної крові вимірювали однократно до операції і на третій день 1, 3 і 6 менструальних циклів після операції методом ензиматично посиленого «сендвич» імуноферментного аналізу (ІФА) з чутливістю 0,08 нг/мл [65]. При рівні 0,01-0,9 нг/мл показник АМГ трактували як низький, при рівні 1,0-2,4 нг/мл – як середній, і більше 2,5 нг/мл – як високий.

У всіх жінок підгрупи оперованих неодноразово підрахунок ЧАФ і забір крові для визначення рівня АМГ робили однократно на третій день менструального циклу.

Всім хворим діагностичну лапароскопію виконували в умовах ендотрахеального наркозу, стандартним «закритим» способом з використанням загальноприйнятої методики [20].

При підтвердженні діагнозу АФАЯ й ухваленні рішення про проведення хірургічного втручання встановлювали два вторинних троакара (діаметром 5 і 12 мм) з гвинтовою нарізкою в клубових областях справа і зліва відповідно, латеральніше нижніх епігастральних судин.

При проведенні гемостазу використовували сучасні стандартні електрохірургічні генератори і біполярні щипці типа Клеппінгер.

Операції проводили в умовах відеоконтролю, використовуючи цифрові телевізійні системи високої чіткості, що дозволяли здійснювати проєкцію зображення на екран кольорового рідкокристалічного монітора і реєстрацію відеоматеріалу цифровими носіями. Цифрові записи операцій використовували для визначення тривалості окремих їх етапів.

Операцію починали з виявлення джерела кровотечі і здійснення гемостазу. У випадках наявності спайкового процесу, що не дозволяє візуально визначити джерело кровотечі, спочатку виконували розділення спайок в об'ємі, необхідному для проведення гемостазу. У 1.1.1 підгрупі кровотечу зупиняли за допомогою точкової дії біполярним інструментом з шириною браншів 3 мм безпосередньо на судину, що кровоточить. Потужність струму складала 35 Вт. При неефективності точкової коагуляції капсулу кісти вилущували з подальшим додатковим точковим гемостазом ділянок, що кровоточать, в ложі кісти. У 1.1.2 підгрупі у всіх випадках для зупинки кровотечі виконували енуклеацію кісти і накладення на рану яєчника 1-3 окремих швів №2/0 ниткою, що розсмоктується, з подальшим інтракорпоральним зав'язуванням вузла. Після закінчення проведення гемостазу проводили санацію черевної порожнини фізіологічним розчином. Для видалення згустків крові і рідини з верхніх поверхів черевної порожнини хворого переводили в положення Фоулера (30 градусів).

Величину післяопераційної крововтрати визначали шляхом підрахунку різниці між об'ємом введеної в черевну порожнину рідини і об'ємом рідини в банці вакуумного відсмоктування після операції.

Видалені макропрепарати у всіх випадках піддавали загальноприйнятому морфологічному дослідженню [66].

2.2 Другий етап досліджень

2.2.1 Групи пацієнток. Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження в ході виконання роботи обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників (ГЯ) після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік – $33,1 \pm 2,9$ року, 2 група).

Підгрупу контролю склали: 2.К.1 – 15 здорових фертильних жінок аналогічної вікової групи для оцінки гормональних параметрів; 2.К.2 – 15 жінок зі своєчасною менопаузою для оцінки антиоваріальних антитіл.

2.2.2 Методи обстеження. Хворим, що знаходяться під спостереженням, проводили поглиблене клінічне обстеження по спеціально складеній індивідуальній карті. Клінічне обстеження включало: збір і аналіз скарг, детальне вивчення загального, гінекологічного, акушерського анамнезу, об'єктивне обстеження. Були проаналізовані особливості виникнення і розвитку захворювання, наявність можливих провокуючих чинників початку порушень ритму менструацій – професійних шкідливостей, стресових ситуацій, попередня терапія тощо. Особливу увагу приділяли спадковості і, зокрема, ендокринній патології у найближчих родичів по лінії матері і батька, становленню менструального циклу і репродуктивної функції в матері.

При об'єктивному обстеженні оцінювали характер статури, стан шкірних покривів (наявність депігментаних плям), проводили вимір зросту і ваги пацієнток з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою G. Brey: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ [123]. Оцінку сту-

пеня збільшення або зниження маси тіла проводили згідно показнику ІМТ (дефіцит маси тіла – ІМТ $<18 \text{ кг/м}^2$, нормальна вага – ІМТ $19\text{-}24 \text{ кг/м}^2$, надлишкова вага – ІМТ $25\text{-}29 \text{ кг/м}^2$, ожиріння I ст. – ІМТ $30\text{-}34 \text{ кг/м}^2$, ожиріння II ст. – ІМТ $35\text{-}39 \text{ кг/м}^2$, ожиріння III ст. – ІМТ $>39 \text{ кг/м}^2$).

Загальноклінічне обстеження включало також огляд і пальпацію молочних залоз.

Гінекологічне дослідження включало огляд зовнішніх статевих органів, огляд шийки матки і піхви в дзеркалах та бімануальне вагінальне дослідження. При цьому, оцінювали розвиток великих і малих статевих губ, клітора, при огляді за допомогою дзеркал звертали увагу на ємкість, складчастість і забарвлення слизової оболонки піхви. Оцінювали стан шийки матки: циліндрова, конічна, субконічна, наявність патологічних процесів у вигляді ектопій, цервіцитів, лейкоплакій тощо. При необхідності пацієнткам проводили просту або розширену кольпоскопію і відповідне лікування у разі потреби. При бімануальному дослідженні визначали положення і розміри, тіла матки, його рухливість і хворобливість при пальпації, розміри яєчників і наявність утворень в області придатків матки.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, наднирковозалозної і тиреоїдної систем оцінювали за результатами визначення рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів: лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ), естрадіолу (Ег), антимюллерова гормону (АМГ), загального тестостерону (Т заг.), тестостерон-естрадіол-зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ), дегідроепіандростерона сульфату (ДГА-С), 17-оксипрогестерону (17-ОП), кортизолу (К), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4віл.), а також прогестерону (П) для встановлення овуляції в протоколах стимуляції яєчників. Збір крові виконували з ліктьової вени. Концентрацію гормонів визначали методом загальноприйнятого імуноферментного аналізу (ІФА) [65].

При визначенні аутоантитіл до антигенів яєчника (АТ-овар.) використовували метод непрямого ІФА [65]. Результати вважали позитивними при рівні аутоантитіл вище 10 Од/мл. Антитіла до антигенів щитовидної залози (антитіла до тиреоглобуліну АТ-ТГ і антитіла до тиреопороксидази АТ-ТПО) визначали методом ІФА за стандартною методикою [65]. Результати вмісту АТ-ТГ і АТ-ТПО виражали в міжнародній системі СІ – МО/л.

Для оцінки стану системи гемостазу використовували загальноприйняті показники: протромбіновий час з розрахунком Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), концентрація фібриногену, протромбіновий індекс (ПІ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), тромбіновий час, антитромбін ІІІ і Д-димер за загальноприйнятою методикою [65].

Визначення концентрацію печінкових трансаміназ, загального і непрямого білірубіну здійснювалося на біохімічному аналізаторі з використанням стандартних комп'ютерних програм і реактивів [65].

УЗД органів малого таза здійснювали за допомогою подовжніх і поперечних перетинів апаратом складного сканування Alpinion E-cube 15 (Південна Корея) з використанням трансабдомінального й ендовагінального конвексних датчиків частотою 3,5; 5,0 і 7,5 МГц за загальноприйнятою методикою [2, 69, 83]. В процесі обстеження визначали розташування, розміри і будову матки, структуру міометрія. Вивчали стан серединного показника м-ехо-камера: його ехогенність, структуру, величину передньо-заднього розміру.

При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри, оцінювали стан фолікулярного апарату і строми.

Об'єм яєчників і матки (V) обчислювали за формулою:

$$V=0,523 \times Д \times Ш \times П/3,$$

де Д – довжина, Ш – ширина, П/3 – передньо-задній розмір.

Ехографія щитовидної залози дозволяє оцінити візуально зовнішню і внутрішню будову органу. Для цих цілей використовували прилади, що працюють в реальному масштабі часу з частотою датчиків 5-7 МГц Alpinion E-cube 15 (Південна Корея). При ехографії щитовидної залози оцінювали наступні параметри: довжина, ширина і передньо-задній розмір кожної долі, ширина перешийка. Після визначення розмірів оцінювали ехоструктуру щитовидної залози, її однорідність, загальну ехогенність. За наявності осередкованого утворення оцінювали його контури, наявність капсули, гіпоехогенного обідка. На завершення дослідження оцінювали стан регіонарних зон лімфовідтікання. Для точного визначення розмірів щитовидної залози проводили вимір її об'єму. Об'єм кожної долі підраховували шляхом множення її ширини (Ш), довжини (Д) і товщини (Т) з коефіцієнтом поправки на еліпсоїдність 0,479 [2]: $V=0,479 \times Д \times Ш \times Т$.

З метою об'єктивного вивчення стану органів малого таза після здобуття інформованої згоди пацієнткам проводили лапароскопію за стандартної методикою, використовуючи апаратуру фірми STORZ (Німеччина). Під час проведення лапароскопії виконували біопсію правого і лівого яєчників за допомогою щипців біопсії.

Морфологічне дослідження біоптованої тканини яєчників починали з фіксації тканини в 10% розчині нейтрального формаліну (за Ліллі) протягом 24 годин. Після відповідної обробки шматочки тканини яєчників заливали в парафін. З парафінових блоків готували зрізи товщиною 4 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином і піддавали загальноприйнятому гістологічному дослідженню [66].

2.2.3 Характеристика використовуваних методів лікування.

Після проведення повного обстеження нами було відібрано 35 пацієнток з ГЯ після АЯ, що не мають протипоказань до стимуляції овуляції і що бажають настання вагітності (відсутність хронічних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, артеріальної гіпертензії, новоутворень молочних

залоз, патології ендометрія і відсутність в родинному анамнезі і анамнезі життя тромбоемболічних ускладнень).

Пацієнтки були розділені випадковим (рандомізованим) чином на дві підгрупи: 2.1 підгрупі хворих (n=18) було проведено традиційна схема стимуляції яєчників за допомогою фолітропіна альфа (аФСГ) після попередньої десенситизації гіпофіза препаратом агоністів гонадотропін-релізінг гормону (так званий «довгий» протокол 1); 2.2 підгрупі (n=17) було проведено удосконалену схему стимуляції овуляції також аФСГ, але на тлі прийому високих доз етинілестрадіолу (ЕЕ2) (протокол 2), за удосконаленим алгоритмом.

Впродовж всього періоду прийому ЕЕ2 проводили динамічну оцінку системи гемостазу: за відсутності активації внутрішньосудинного згортання крові – 1 раз на тиждень в перших 14 днів і далі кожні 3 дні; за наявності ознак гіперкоагуляції частота дослідження системи гемостазу розглядалася індивідуально. При розвитку незначної гіперкоагуляції для профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнткам призначали антиагреганти – ацетилсаліцилову кислоту по 50 мг/добу. При подальшій активації внутрішньосудинного згортання крові призначали антикоагулянти – фраксипарин по 0,6 мл/добу, за необхідності збільшуючи їх дозу до 1,2 мл/добу. Враховуючи той факт, що несприятлива дія на печінку синтетичного естрогену в 4-18 разів вище, ніж натуральних [123], нами проводився також контроль концентрації печінкових ферментів (АЛТ і АСТ) в сироватці крові один раз на тиждень з початком прийому ЕЕ2.

2.3 Третій етап досліджень

2.3.1 Групи пацієнток. Для вирішення поставлених завдань дослідження було проведене трьома частинами.

В першій частині був здійснений ретроспективний аналіз 6 530 історій пологів, з яких виділено 62 історії пологів породіль, що мали

в анамнезі оперативне лікування АЯ (3 група). Контрольна 3 група (n=60) сформована шляхом випадкової вибірки з історій пологів породіль, що не мали в анамнезі АЯ.

Друга частина включала лабораторне вивчення параметрів системи гемостазу пацієток у віці від 18 до 35 років (n=82 – 4 група) в гострий період АЯ до оперативного втручання: протромбіновий час, тромбіновий час, МНВ, фібриноген, АПТЧ, розчинні фібрин-мономерні комплекси, чинник Віллебранда, антитромбін III, агрегатограма.

У третій частині проведено клініко-лабораторне обстеження жінок у віці від 18 до 35 років (n=112 – 5 група), що перенесли оперативне лікування з приводу геморагічної форми апоплексії яєчника (ГФАЯ), яких було розподілено на дві підгрупи (в рамках проспективного відкритого рандомізованого порівняльного дослідження в паралельних групах).

Підгрупа 5.1 (n=30) – порівняння, представлена хворими, які в пері операційному періоді отримували стандартну терапію: антибіотики в профілактичних дозах під час ввідного наркозу, інфузійну терапію, анальгетики, антианемічні препарати.

Підгрупа 5.2 (n=82) – основна, представлена пацієнтками, яким після хірургічного втручання додатково до стандартного лікування проводилися реабілітаційні заходи щодо розробленого алгоритму.

Підгрупи хворих були порівнянні за віком, тяжкістю захворювання, основному (стандартному) лікуванню АЯ, що проводиться.

Критерії включення: підтверджений інтраопераційно діагноз АЯ, вік від 18 до 35 років, згода пацієнтки на клінічне дослідження.

Критерії виключення: пацієнтки, що пройшли консервативний курс лікування АЯ; вік пацієнтки молодше 18 і старше 35 років; клінічно значимі захворювання органів малого таза, органів дихання, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, нирок і системи крові у стадії загострення, що вимагають медикаментозного лікування або що значно

впливають на оцінку досліджуваних параметрів; злоякісні захворювання; залежність від алкоголю і наркотиків; психічне захворювання або недієздатність; відсутність достатньої готовності до співпраці; інші стани і захворювання, здатні вплинути на результати дослідження.

З метою визначення чинників ризику АЯ і розрахунку відношення шансів клініко-анамнестичні дані пацієнток з вказаною патологією (n=112 – 5 група) порівнювалися з результатами жінок репродуктивного віку в контрольній – 4 групі без нозології, що вивчається (n=40).

Ефективність розробленої комплексної системи реабілітації оцінювалася шляхом аналізу перебігу вагітності і пологів пацієнток 6 групи (n=23).

На етапі стаціонарного лікування пацієнткам обох груп проводилося клінічне обстеження, що включає вивчення анамнезу, оцінювалися менструальна і репродуктивна функції, бімануальне вагінальне дослідження, виконувалися загальноклінічні і лабораторні тести, доплерометричні дослідження кровотоку в яєчниковій артерії, оцінка об'єму оперативного втручання.

2.3.2 Методи дослідження. Через 2 місяці після оперативного втручання пацієнткам обох груп проводилося УЗД органів малого таза з доплерометрією оваріальних судин, клініко-лабораторне дослідження, що включає дослідження гемостазу, оцінювався гормональний статус, проводилося дослідження на генетичну схильність до тромбоутворення, антифосфоліпідний синдром, обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом [65].

У всіх хворих проводилося вивчення анамнезу, виявлення чинників, значимих в розвитку тромбогеморагічних ускладнень. Фізикальне обстеження включало антропометрію, бімануальне вагінальне дослідження, оцінювалися тип статури, тип розподілу підшкірної жирової клітковини.

Враховуючи наявність геморагічного синдрому, з метою вивчення особливостей гемостазу оцінювалися параметри згортаючої системи крові: кількість тромбоцитів, час здатності згущуватися, протромбіновий час, ПІ, тромбіновий час, концентрація фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), антитромбін ІІІ, МНВ), АЧТЧ, агрегація тромбоцитів, що стимулює ристоцетином, АДФ, колагеном, чинник Віллебранда, гомоцистеїн, Д-димери та рівень фібриногену за загально-прийнятими методиками [65].

У пацієток основної групи оцінювалися чинники ризику тромбо-геморагічних ускладнень на підставі загальноприйнятих критеріїв [65].

Наявність придбаної тромбофілії визначалася шляхом виявлення антифосфоліпідних антитіл (кардіоліпінові антитіла, до фосфатидил-серину, до β 2-глікопротеїну І) за допомогою твердофазного ІФА (n=56). Для виявлення вовчакового антикоагулянта використовувалися скринінгові (каоліновий, з розведеним тромбопластином, з плателіном LS) і підтверджуючі тести (ехітоксовий індекс, мікрофільтраційний тест). Лабораторний діагноз антифосфоліпідного синдрому (АФС) виставлявся в тому випадку, якщо вміст діагностичних аутоантитіл в сироватці крові, виявлених імуноферментним методом, підтверджував патологію повторно з інтервалом в 6 тижнів. Результати визначення антифосфоліпідних антитіл вважали позитивними лише при їх підвищенні вдвічі й більше порівняно з верхньою межею норми [65].

УЗД органів малого таза здійснювалося за допомогою серії подовжніх і поперечних перетинів за допомогою ультразвукового апарату Alpinion E-cube 15 (Південна Корея). Застосовувалися трансабдомінальний датчик частотою 3,5 МГц і трансвагінальний датчик частотою 5,0 МГц. УЗД проводилося для моніторингу фолікулогенезу, констатації ознак овуляції, що відбулася, оцінки стану жовтого тіла, а також товщини ендометрія у всіх менструальних циклах, що вивчалися [66].

Регіонарний кровообіг у пацієнток оцінювався методом колірною доплерівського картирування. Аналізувалися наступні параметри: максимальна швидкість кровотоку ($\max V$), індекс резистентності (IP) і індекс пульсації (IP). Доплерівський аналіз включав визначення характеру колірних сигналів від судин і дослідження кривих швидкостей кровотоку [2].

З метою верифікації двофазного менструального циклу оцінювалися результати виміру базальної температури протягом трьох менструальних циклів через 2 місяці після АЯ. Для з'ясування особливостей гормонального статусу було проведено визначення вмісту гормонів в сироватці крові шляхом ІФА на 2-5-й день менструального циклу: пролактин, ЛГ, ФСГ, естрадіол (E2), тестостерон (T), ГЗСГ, 17-ОП, ДГЕА-С, К, ТТГ, тироксин (Т4), АТ-ТПО [65]. Розраховувався індекс вільних андрогенів (ІВА) за загальноприйнятою формулою [65]

Для виключення інфекційних захворювань генітального тракту здійснювався інфекційний скринінг. З метою ідентифікації патогенних мікроорганізмів була використана ПЛР-діагностика цервікального вмісту (*M.genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, герпес 1, 2 типів, цитомегаловірус). *M.hominis*, *Ureaplasma spp.* визначалися кількісним методом шляхом бактеріологічного дослідження [65].

На всіх трьох етапах досліджень статистичний аналіз отриманих результатів, представлених як середнє арифметичне, стандартне відхилення (σ), стандартна помилка (m) проведений за допомогою параметричних методів описової статистики з використанням пакету прикладних програм StatSoft Statistica 9,0 [87].

Для виявлення відмінностей в досліджуваних групах застосовувався параметричний t-критерій Ст'юдента. Критичне значення t-критерію Ст'юдента дорівнювало 1,977 при рівні значущості $\alpha=0,05$, що є загальноприйнятим в медико-біологічних дослідженнях. Для аналізу таблиць зв'язаності використовували метод Фішера [87].

Визначення чинників ризику АЯ проводилося за допомогою оцінки величини відношення шансів (OR). Для демонстрації сили зв'язку обчислювали 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для OR по загальноприйнятому методу [87]. Якщо довірчий інтервал (ДІ) для OR включав 1,0, то різниці між порівнюваними групами та підгрупами не зафіксоване, такі результати визнавалися статистично недостовірними. Широкий ДІ вказував на низьку точність результатів і велику вірогідність помилки. Вузький ДІ свідчив про низьку вірогідність помилки і високої достовірності [87].

Автор виражає подяку професору Мінцеру О.П. (завідувач кафедри медичної інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання НУОЗ України імені П. Л. Шупика) за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

РОЗДІЛ 3

ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА В АСПЕКТІ ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я

3.1 Клінічна характеристика жінок

На I етапі в дослідження було включено 140 жінок (1 група), з них 65 хворих з анемічною формою апоплексії яєчника (АФАЯ), що вперше піддалися лапароскопічним операціям (1.1 підгрупа). Цих пацієнток було розподілено на дві підгрупи поклад від використаного під година операції методу гемостазу. В 1.1.1 підгрупу увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою біполярної коагуляції, в 1.1.2 підгрупу – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була зупинена за допомогою накладення швів. В ту або іншу підгрупу хворі відбиралися «сліпим» методом. В дослідження включалися хворі зі стабільними показниками гемодинаміки перед втручанням і тривалістю госпіталізації не більше 24 годин. Усі операції були виконані однією і тією ж хірургічною бригадою.

Критеріями виключення з дослідження були:

- внутрішньочеревна кровотеча унаслідок розриву доброякісної пухлини або ендометріюїдної кісти яєчника;
- наявність в анамнезі оперативних втручань на яєчниках;
- прийом комбінованих оральних контрацептивів;
- використання методів стимуляції суперовуляції екзогенними гонадотропінами менш ніж за 3 місяці до операції.

Усі хворі надавали письмову згоду на участь в дослідженні.

Підгрупу 1.2 (порівняння) склали 35 хворих з лапароскопічно підтвердженою больовою формою АЯ (БФАЯ), які отримали консервативне лікування.

Також було проведене вивчення анамнезу, дослідження показників оваріального резерву (антимюллерів гормон і число антральних фолікулів)

та аналіз віддалених результатів оперативного лікування в 40 жінок (1.3 підгрупа), що неодноразово оперувалися з приводу АФАЯ в попередні роки, з них 21 жінку було віднесено в підгрупу оперованих двічі (1.3.1 група) і 19 – в підгрупу оперованих більше двох разів (1.3.2 підгрупа).

Для з'ясування залежності показників оваріального резерву (ОР) після хірургічного лікування від віку жінок, включених в обидві досліджувані підгрупи, групу неодноразово оперованих і підгрупу порівняння, в процесі статистичного аналізу розділяли на дві вікові підгрупи: від 16 до 35 років і від 36 до 44 років.

З метою визначення схожості і відмінностей між групами та підгрупами у обстежених жінок був проведений порівняльний аналіз відомостей про вік, перенесені в різні періоди життя екстрагенітальні і гінекологічні захворювання і операції, супутні хвороби АЯ, шкідливі звички, стан менструальної, статевої і репродуктивної функцій.

Середній вік пацієнток в 1.1.1 ($30,8 \pm 3,0$) і 1.1.2 ($31,4 \pm 2,9$) досліджуваних підгрупах, 1.3.1 ($33,1 \pm 3,1$) і 1.3.2 ($33,2 \pm 3,1$) підгрупах неодноразово оперованих і підгрупі порівняння – 1.2 ($30,4 \pm 3,1$) статистично не розрізнявся ($p > 0,05$). Детальні відомості про вік обстежених хворих представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Середній вік і розподіл жінок за віком

Підгрупи Вік	1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
16-35 років	21	60,0	18	60,0	14	66,7	14	73,7	21	60,0
	$24,0 \pm 1,9$		$24,7 \pm 2,3$		$27,6 \pm 2,0$		$29,1 \pm 2,4$		$23,3 \pm 1,8$	
36-44 роки	14	40,0	12	40,0	7	33,3	5	26,3	14	40,0
	$37,6 \pm 1,5$		$38,0 \pm 1,6$		$38,6 \pm 2,4$		$37,2 \pm 2,7$		$37,5 \pm 2,2$	

Як видно з даних таблиці 3.2, вік більше двох третин жінок у всіх підгрупах не перевищував 35 років. Частка жінок у віці до 35 років в 1.1.1 і 1.1.2 підгрупах і підгрупі порівняння були дещо менше, ніж в підгрупах неодноразово оперованих (1.3.1 і 1.3.2 підгрупи). 1.3.1 підгрупа відрізнялася від 1.3.2 підгрупи більшою часткою жінок у віці 36-44 років. Проте статистичній значущості вище перелічені відмінності між підгрупами не мали ($p>0,05$).

Дані про перенесені і супутні АЯ екстрагенітальні захворювання представлені в таблиці 3.3: всі підгрупи характеризувалися високою частотою перенесених інфекційних захворювань в дитячому віці (76,7-90,5%) і гострих респіраторних інфекцій і ангін (85,7-94,3%).

У структурі супутньої патології АЯ переважали захворювання шлунково-кишкового тракту (14,2-16,7%) (виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит і хронічний не калькульозний холецистит) і соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (11,4-15,7%).

Частота супутніх захворювань органів дихання в підгрупах склала від 8,6 до 10,5%. Захворюваннями органів дихання, що найчастіше зустрічаються, були хронічні неспецифічні запальні процеси гортані, трахеї і бронхів, а також бронхіальна астма.

Серцево-судинна патологія, що супроводила АЯ, у 8,6-11,4% жінок в підгрупах включала пролапс мітрального клапана, порушення провідності серцевого м'яза у вигляді атріовентрикулярної блокади і синдрому передзбудження шлуночків (Клерка-Леві-Крістесько (CLC) або Вольффа-Паркісона-Уайта (WPW)).

5,7-10,5% хворих в підгрупах страждали на хронічні запальні захворювання нирок і сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит) або сечокам'яну хворобу, 2,8-5,2% – на гіпотиреоз і 4,8-6,7% – на фіброзно-кістозну хворобу молочних залоз.

Таблиця 3.2

Перенесені та супутні екстрагенітальні захворювання

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Інфекційні захворювання у дитячому віці	115	82,1	28	80,0	23	76,7	19	90,5	16	84,2	29	82,8
ГРВІ і ангіна	125	89,3	30	85,7	26	86,7	19	90,5	17	89,5	33	94,3
Захворювання органів дихання	13	9,3	3	8,6	3	10,0	2	9,5	2	10,5	3	8,6
Серцево-судинні захворювання	14	40	3	8,6	3	10,0	2	9,5	2	10,5	4	11,4
Захворювання ШКТ	21	15,0	5	14,3	5	16,7	3	14,2	3	15,8	5	14,3
Захворювання нирок і сечовивідних шляхів	11	7,8	3	8,6	2	6,7	2	9,5	2	10,5	2	5,7
Соматоформна дисфункція ВНС	19	13,6	4	11,4	4	13,3	3	14,3	3	15,7*	5	14,3
Захворювання щитовидної залози	4	2,6	1	2,8	1	3,3	1	4,8	1	5,2	-	-
Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз	4	2,6	-	-	2	6,7	1	4,8	1	5,3	-	-

Таблиця 3.3

Перенесені оперативні втручання

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Тонзилектомія	29	20,7	7	20,0	7	23,3	5	23,8	4	21,0	6	17,1
Апендектомія	26	18,6	7	20,0	7	23	3	14,3	3	15,8	6	17,0
Холецистектомія	3	2,1	2	5,7	-	-	-	-	1	5,3	-	-
Секторальна резекція молочної залози	4	2,9	-	-	-	-	1	4,8	2	19,5	1	2,9

Відмінності між підгрупами за частотою перенесених і супутніх екстрагенітальних захворювань не мали статистично значимих відмінностей ($p>0,05$). Жодних статистичних відмінностей між підгрупами не було виявлено і в частоті перенесених хірургічних втручань, пов'язаних з екстрагенітальними захворюваннями ($p>0,05$) (див. табл. 3.3).

Найчастіше жінки у всіх підгрупах піддавалися тонзилектомії через хронічне запалення піднебінних мигдалин (20,7-23,3%) або видаленню червоподібного відростка з приводу гострого апендициту (14,3-18,6%).

У 6 хворих були виконані неускладнені лапароскопічні холецистектомії з приводу калькульозного холециститу і в 6 – секторальна резекція молочної залози з приводу фіброзно-кістозної мастопатії.

У жодної з хворих, включених в дослідження, не було виявлено ожиріння. Відомості про індекс маси тіла (ІМТ) в підгрупах представлені в таблиці 3.4. Як видно з даних таблиці, близько двох третин хворих у всіх підгрупах (66,7-71,4%) мали показник ІМТ, відповідний нормі. Частка жінок з дефіцитом маси тіла була найменшою (14,3%), а з надлишковою масою тіла (17,1%) – найбільшою в підгрупі порівняння (1.2), ніж у всіх останніх підгрупах: 19,3-23,8% і 8,6-13,3% відповідно. Виявлені відмінності, проте, не досягали статистичної значущості ($p>0,05$).

Біля третини (30,7%) всіх обстежених жінок палили (таблиця 3.5). Частка тих, що палять, були великими в 1.3.1 і 1.3.2 підгрупах (38% і 42,1% відповідно), ніж в 1.1.1, 1.1.2 і підгрупі порівняння (28,6%, 26,7% і 25,7% відповідно). Ці статистичні відмінності між підгрупами, проте, не були значними ($p>0,05$).

Відомості про стан менструальної функції викладені в таблиці 3.6. Виявлено, що менархе у більшості хворих (74,2%) настало у віці від 11 до 14 років, а більш ніж в половини (50,2%) у віці 13-14 років. Середній вік менархе в підгрупах статистично не відрізнявся і складав: у 1.1.1 – $13,4\pm 1,5$ років; у 1.1.2 – $13,4\pm 1,0$ років; у 1.3.1 – $14,7\pm 1,1$; у 1.3.2 – $14,1\pm 0,9$ років і підгрупі порівняння (1.2) – $13,5\pm 0,9$ років ($p>0,05$).

Таблиця 3.4

Індекс маси тіла (ІМТ)

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Менше 18,5	27	19,3	8	22,8	6	20,0	5	23,8	4	21,1	5	14,3
Норма 18,5-25,0	96	68,6	24	68,6	20	66,7	14	66,7	13	68,4	25	71,4
Більше 25,0	17	12,1	3	8,6	4	13,3	2	9,5	2	10,5	6	17,1

Таблиця 3.5

Відмінності обстежуваних хворих по курінню

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Куріння	43	30,7	10	28,6	8	26,7	8	38,0*	8	42,1*	9	25,7

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ відносно 1 групи.

Таблиця 3.6

Особливості менструальної функції

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Менархе												
До 11 років	8	5,7	2	5,7	2	6,7	1	4,8	1	5,3	2	5,7
11-12 років	33	23,6	6	17,1	6	20,0	9	42,8	4	21,1	8	22,8
13-14 років	70	50,0	19	54,3	13	43,3	9	42,8	9	47,4	20	57,1
15-16 років	21	15,0	7	20,0	7	23,3	1	4,8	4	21,0	2	5,7
Понад 16 років	8	5,7	1	2,9	2	6,7	1	4,8	1	5,3	3	8,6
Середній вік менархе (роки)	13,8±1,1		13,4±1,5		13,4±1,0		14,7±1,1		14,1±0,9		13,5±0,9	
Тривалість менструації												
3-4 ддня	15	10,7	4	11,4	4	13,3	2	9,5	2	10,5	3	8,6
5-6 дднів	82	58,6	21	60,0	18	60,0	11	52,4	11	57,9	21	60,0
7-8 днів	28	20,0	7	20,0	5	16,7	5	23,8	4	21,1	7	20,0
9-10 днів	15	10,7	3	8,6	3	10,0	3	14,3	2	10,5	4	11,4
Середня тривалість (дні)	5,14±0,4		5,6±0,8		4,8±0,4		4,4±0,4		5,2±0,6		5,7±0,3	

Продовження табл. 3.6

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Тривалість циклу												
21 день	3	2,1	1	2,9	1	3,3	1	4,8	2	10,5*	7	20,0
22-26 днів	6	4,3	7	20,0	2	6,7	3	14,3	2	10,5	16	45,7
27-28 днів	26	18,6	15	42,9	7	23,3	11	52,4	2	10,5	12	34,3
29-31 день	61	43,6	12	34,3	11	36,7	6	28,6	8	42,1		
32-40 днів	44	31,4			9	30,0			5	26,3		
Середня тривалість (дні)	29,3±2,5		30,8±2,5		29,6±2,7		28,2±4,5		28,2±2,5		29,6±2,2	
Характер менструацій												
Помірні	118	84,3	31	88,6	28	93,3	16	76,2	13	8,4	30	85,7
Рясні	27	15,7	4	11,4	2	6,7	5	23,8	6	31,6	5	14,3
Хворобливі	35	25,0	10	28,6	8	26,7	6	28,6	4	21,1	7	20,0
Безболісні	105	75,0	25	71,4	22	73,3	15	71,4	15	78,9	28	80,0

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ відносно 1 групи.

Проте у всіх підгрупах він був вище середнього віку менархе в популяції ($12,5 \pm 1,2$ років) [31]. В переважного числа хворих у всіх підгрупах менструальний цикл встановився відразу.

Середня тривалість менструального циклу і тривалість менструації в підгрупах статистично не відрізнялася ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу, що в 75% хворих в підгрупах тривалість менструального циклу перевищувала 28 днів. 1.3.2 підгрупа відрізнялася від всіх останніх підгруп часткою жінок (10,5%), що мали короткий (21 день) менструальний цикл ($p < 0,05$).

Більшість хворих оцінювали менструальні кровотечі як помірні (84%) і безболісні (75%). Статистичних відмінностей між підгрупами в характері менструацій виявлено не було ($p > 0,05$).

Відомості про перенесені гінекологічні захворювання представлені в таблиці 3.7.

Найчастіше серед перенесеної гінекологічної патології зустрічалися захворювання запальної етіології. Серед них переважали інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (70%), гострий неспецифічний сальпінгоофорит (45%) і патологія шийки матки (46%). У 1.3.2 підгрупі частота перенесеного запалення придатків матки (63%) була значно вищою, ніж в 1.1.1 підгрупі і підгрупі порівняння (1.2) ($p < 0,05$), а в 1.3.1 підгрупі (76%) вище, ніж у всіх останніх підгрупах, окрім 1.3.2 підгрупи ($p < 0,05$). Частота патології шийки матки в 1.3.2 підгрупі статистично значимо перевищувала таку у всіх інших підгрупах ($p < 0,01$). Близько чверті жінок (23%) була раніше оперована з приводу трубної вагітності, у всіх випадках було вироблено видалення маткової труби лапароскопічним доступом. Жодних інших порожнинних гінекологічних операцій у хворих 1.1.1, 1.1.2 груп і підгрупи порівняння (1.2) не було, окрім розродження шляхом кесарева розтину, частота якого в підгрупах статистично не відрізнялася і складала від 10,5 до 14,3% ($p > 0,05$).

Таблиця 3.7

Перенесені гінекологічні захворювання і операції

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ІПСШ	99	70,7	25	71,4	23	76,7	15	71,4	15	78,9	21	60,0
Хронічний сальпіноофорит	63	45,0	12	34,3	13	43,3	16	76,2*	12	63,0*	10	28,6
Доброякісні захворю-вання шийки матки	65	46,4	17	48,6	13	43,0	19	90,5**	6	31,6	10	28,6
Трубна вагітність	32	22,9	8	22,8	8	26,7	4	19,0	4	19,5	8	22,8
Тубектомії	32	22,9	8	22,8	8	26,7	4	19,0	4	19,6	8	22,8
Кесарів розтин	19	13,6	5	14,3	4	13,3	3	14,3	2	10,5	5	14,3
АФАЯ	-	-	-	-	-	-	21	100,0	19	100,0	-	-
Не було	15	10,7	6	17,1	5	16,7	-	-	-	-	4	11,4

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно 1 групи.

Жінки 1.3.1 підгрупи були двічі оперовані з приводу АФАЯ, з них у більшості – 17 (81%) обидві операції було виконано лапароскопічним доступом. У 3 жінок (14,3%) перше, а в 1 (4,8%) – обидва втручання було вироблено шляхом череворозтину. Серед жінок 1.3.2 підгрупи 16 (84,2%) було оперовано з приводу АФАЯ тричі, всі операції у них вироблені лапароскопічним доступом. 2 (10,5%) жінки 1.3.2 груп перенесли по 4 операції у зв'язку з АФАЯ, одна з яких була лапаротомічним доступом. 1 (5,3%) жінку було оперовано 5 разів, з яких 2 рази – шляхом череворозтину. У всіх випадках лапаротомічних втручань зупинка кровотечі була виконана за допомогою накладення швів, а при лапароскопії в 100% випадків була використана біполярна коагуляція.

У таблиці 3.8 представлені відомості про репродуктивну функцію хворих в групах. Переважна більшість жінок в підгрупах (85,7-100%) до операцій жили статевим життям ($p > 0,05$). За даними таблиці видно, що середній показник віку початку статевого життя у всіх підгрупах не відрізнявся ($p > 0,05$). Більш ніж 80% жінок в підгрупах були у шлюбі (цивільному, церковному або фактичному) і велика частина їх сексуальних контактів відбувалася з єдиним статевим партнером.

Частка жінок, що жили статевим життям і на момент операції (у випадках неодноразово оперованих – останньою) тих, що планували настання вагітності в найближчих 5 років, була статистично значимо меншою в 1.3.1 і 1.3.2 підгрупах (52,4% і 55,6% відповідно), ніж в останніх підгрупах ($p < 0,05$). Проте частка раніше вагітних жінок була значно вища в 1.3.1 і 1.3.2 підгрупах (61,9% і 55,6% відповідно), ніж в 1.1.1 і 1.1.2 підгрупах (26,7% і 25,0% відповідно) і підгрупі порівняння (1.2) (19,4%) ($p < 0,05$). До операції (у випадках неодноразово оперованих – остання) відмічено 131 вагітність у 44 жінок, із загального числа включених в дослідження. Менш третини вагітностей (32%) закінчилися пологами.

Таблиця 3.8

Особливості репродуктивної функції

Показники	1 група, n=140		Підгрупи									
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.3.1, n=21		1.3.2, n=19		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Кількість тих, що жили статевим життям	128	91,4	30	85,7	28	93,3	21	100,0	18	94,7	31	88,6
Середній вік початку статевого життя, роки	18,9±1,8		18,9±1,9		19,3±2,3		18,8±1,6		18,6±1,7		18,8±1,9	
Статеве життя у шлюбі	108	84,4	25	83,3	24	85,7	18	85,7	15	83,3	26	83,9
Статеве життя поза шлюбом	20	15,6	5	16,7	4	14,3	3	14,3	3	16,7	5	16,1
К-сть тих, що планували вагітність	104	81,25	27	90,0	25	89,3	11	52,4*	10	55,6	31	100,0
Всього тих, що завагітніли	44	34,4	8	26,7	7	25,0	13	61,9*	10	55,6*	6	19,35
Всього вагітностей, з них:	131		27		19		40		26		19	
- пологів	42	32,0	9	33,3	6	31,6	12	30,0	10	38,5	5	26,3
- штучних абортів	48	36,6	6	22,2	3	15,8	22	55,0*	1	3,9	5	26,3
- мимовільних абортів	9	6,9	4	14,8	2	10,5	2	5,0	2	7,8***	1	5,3
- ектопічних вагітностей	32	24,4	8	29,6	8	42,1	4	10,0*	4	15,4*	8	42,1
Всього тих, що народили, з них:	27	21,1	6	20,0	3	10,7	9	42,9*	6	33,3**	3	9,7
- народили 1 раз	16	59,3	4	66,7	1	33,3	6	66,7	2	33,3	3	100,0
- народили 2 рази	8	29,6	2	33,3	1	33,3	3	33,3	2	33,3		
- народили 3 і більше	3	11,1			1	33,3			2	33,3		
Безпліддя I	4	3,1	3	10,0		3,3	-	-	-	-	-	-
Безпліддя II	4	3,1	-	-		3,3	1	4,8	2	10,5	-	-

Примітка. Достовірність * p<0,05; ** по відношенню до підгрупи 1.2; ***по відношенню до 1.1.2 підгрупи.

Частота пологів в 1.3.2 підгрупі була найбільшою – 38,5%, проте не мала статистичних відмінностей від такої в останніх підгрупах ($p>0,05$).

Частка тих, що народжували в 1.3.1 підгрупі (42,9%) була значно більшою, ніж в 1.1.1 і 1.1.2 підгрупах і підгрупі порівняння (1.2) (20%, 10,7% і 10,7% відповідно) ($p<0,01$), а в 1.3.2 підгрупі (33,3%) значно більшою, ніж в підгрупі порівняння (1.2) ($p<0,05$).

Частота штучного переривання вагітності в 1.3.1 підгрупі (55%) була значно більшою, ніж в 1.1.1, 1.1.2 підгрупах і підгрупі порівняння (1.2) ($p<0,05$). У 1.3.2 підгрупі цей показник теж був високим (46,1%), проте статистично значимо відрізнявся лише від такого в 1.2 підгрупі ($p<0,05$).

Частота ектопічної (трубної) вагітності в 1.1.3 і 1.1.2 підгрупах (10% і 15,4% відповідно) була набагато нижчою, ніж в підгрупі порівняння (1.2), проте статистичної значущості ця різниця досягала лише в 1.3.1 підгрупі ($p<0,05$).

У 3 (10%) жінок в 1.1.1 підгрупі, в 1.1.2 (6,6%), в 1 (4,8%) в 1.3.1 підгрупі і в 2 (10,5%) в 1.3.2 відмічена відсутність вагітностей протягом двох років при статевому житті без оберігання. Жодного обстеження і лікування з приводу безпліддя у цих жінок не проводилося.

Аналізуючи дані анамнезу у хворих з АЯ, можна зробити деякі висновки. Не було виявлено будь-яких відмінностей між підгрупами в середньому віці жінок, частоті перенесеної і супутньої екстрагенітальної патології. Для всіх жінок була характерною наявність несприятливого преморбідного фону, особливо відносно інфекційних захворювань, перенесених в дитячому віці, гострих респіраторно-вірусних захворювань і ангін, а також куріння.

Значних відмінностей в менструальній функції між підгрупами виявлено не було, окрім більшої долі жінок з антепонуочим менструальним циклом в 1.3.2 підгрупі.

У підгрупах повторно оперованих жінок відмічена велика частота захворювань запальної етіології (ІПШС, сальпінгоофорит, патологія шийки

матки), що свідчить на користь можливого взаємозв'язку між запаленням внутрішніх геніталій і АЯ. Цікаво, що подібному взаємозв'язку з трубною вагітністю виявлено не було, частота вагітностей цієї локалізації у жінок 1.3.1 і 1.3.2 підгруп була меншою, ніж у всіх останніх підгрупах.

У підгрупах неодноразово оперованих жінок відмічена менша в порівнянні з 1.1.1, 1.1.2 підгрупами і підгрупою порівняння частка жінок, плануючих настання вагітності. Цей факт можна пояснити тим, що в 1.3.1 і 1.3.2 підгрупах частка тих, що вагітніли і народжували, була значно більшою, тобто репродуктивна функція була виконана в більшого числа жінок цих підгруп. Цим самим можна пояснити і велику частоту штучного переривання вагітності у жінок в 1.3.1 і 1.3.2 підгрупах.

3.2 Результати хірургічного лікування апоплексії яєчника

Оцінка результатів хірургічного лікування хворих з АФАЯ проведена на основі порівняльного аналізу передопераційної діагностики і підготовки, основних параметрів операції, клініко-лабораторних показників перебігу раннього післяопераційного періоду, дослідження показників ОР, найближчих і віддалених результатів хірургічного лікування. Додатково проведено дослідження показників ОР і віддалених результатів хірургічного лікування 40 жінок (підгрупа 1.3), що перенесли неодноразові операції з приводу АФАЯ.

Більшість хворих були доставлені в стаціонар службою швидкої допомоги. З них: 36 (25,7%) – в першу годину, 53 (37,8%) – в перших 6 годин, 21 (15%) – в перших 12 годин від початку захворювання. 12 (8,6%) хворих були госпіталізовані в період від 12 годин до 24 годин від початку захворювання. 18 (12,9%) пацієнток самостійно звернулися в приймальне відділення лікарні в термінах пізніше за 24 години від моменту погіршення самопочуття.

Розвиток клінічної картини БФАЯ спостерігався на 12-18-й день менструального циклу (в середньому на $16,3 \pm 1,3$ день), а АФАЯ на 14 – 32 день циклу (в середньому на $20,95 \pm 6,34$ день) ($p > 0,05$).

У 31,1% хворих АЯ була спровокована статевим актом, в 17% - фізичним навантаженням. Більш ніж в половини обстежуваних хворих (51,9%) чинники, провокуючі АЯ, встановлені не були.

Дані про клінічні прояви АЯ представлені в таблиці 3.9. Будь-яких статистичних відмінностей між підгрупами по частоті тих або інших клінічних проявів виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3. 9

Клінічні прояви захворювання у хворих АЯ

Клінічні прояви \ Підгрупи	1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.2, n=35	
	n	%	n	%	n	%
Біль	35	100,0	30	100,0	35	100,0
Ірадіація в пряму кишку	21	60,0	17	6,7	11	57,1
Ірадіація у поперекову область	12	34,3	10	33,3	7	31,4
Ірадіація у пупкову область	3	8,6	3	10,0		
Ірадіація у область правого підреб'я	4	11,4	3	10,0		
Слабкість, запаморочення	20	57,1	16	53,3	18	51,4
Непритомність	3	8,6	2	6,7	2	5,7
Субфебрильна температура тіла	8	22,8	6	20,0	7	20,0
Озноб	4	11,4	3	10,0	-	-
Нудота	4	11,4	4	13,3	4	11,4
Одноразове блювання	2	5,7	2	6,6	2	5,7
Сухість у роті	8	22,8	6	20,0	7	20,0
Міжменструальні кров'янистисті виділення	4	11,4	3	10,0	3	8,6
Кров'янистисті виділення після затримки менструації (від 5 до 62 днів)	4	11,4	3	10,0	4	11,4

Усі хворі під час госпіталізації пред'являли скарги на болі в нижніх відділах живота з іррадіацією в 57-60% хворих в задній прохід, в 26-33% – в поперекову область і в 10% в область пупка і праве підребер'я. Більше половини хворих (51-57%) відзначала слабкість і запаморочення, а в 5-7% хворих в підгрупах спостерігалися короткочасні непритомні стани.

Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр відмічене в 20-23% хворих, у 10-11% хворих досліджуваних підгруп АЯ супроводжувалася ознобом.

Нудота, однократне блювання і сухість в роті відмічені в 11-13%, 6% і 20-23% спостережень відповідно. Кров'янисті виділення, що виникли в середині циклу, спостерігалися в 9-11% хворих, а в 10-11% кров'янистих виділень виникли після затримки менструації.

У всіх хворих в підгрупах при фізикальному обстеженні виявлені симптоми роздратування очеревини різного ступеня вираженості, а в 10-11% хворих виявлений френікус-симптом. При бімануальному дослідженні у всіх хворих була різка хворобливість при пальпації області придатків матки і заднього зводу піхви.

Всім хворим із затримкою менструації для виключення можливої вагітності проводили дослідження Р-субодиниці хоріонічного гонадотропіну.

У 6 (17,1%) хворих 1.1.1 підгрупи і 6 (20%) 1.1.2 підгрупи виявлена анемія легкого ступеня тяжкості ($p > 0,05$). Середні показники передопераційного загального аналізу крові в підгрупах, представлені в таблиці 3.10, трохи відрізнялися від нормальних. У хворих з АФАЯ відмічений помірний лейкоцитоз з невеликим паличкоядерним зрушенням вліво. Статистичних відмінностей між досліджуваними підгрупами по цих параметрах не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3.10

**Середні показники загального аналізу крові у хворих АЯ
під час вступу до стаціонару**

Показники \ Підгрупи	1.1.1, n=35	1.1.2, n=30	1.2, n=35
Гемоглобін, г/л	119,5±10,2	115,3±9,2	118,2±6,2
Гематокрит	0,37±0,04	0,39±00,04	0,39±0,03
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	10,3±3,2	11,0±3,8	10,7±3,6
Паличкоядерні, %	6,7±5,8	6,3±5,7	6,5±4,9
Сегментоядерні, %	72,5±8,6	71,9±8,4	72,9±7,9
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	230±6,0	248±3,7	238±4,0

Для уточнення попереднього діагнозу АЯ, встановленого на підставі даних анамнезу, фізикального і бімануального дослідження, виконували трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) органів малого таза. У всіх хворих була виявлена вільна рідина в порожнині таза позаду матки. Кількість вільної рідини у хворих 1.1.1 підгрупи коливалась від 150 і до 430 мл і, у середньому, складало 300,6±26,9 мл, в 1.1.2 групі – від 250 і до 390 мл, і, у середньому, 292,9±24,5 мл ($p>0,05$). У підгрупі порівняння (1.2) кількість виявленої в порожнині таза рідини коливалась від 50 і до 230 мл і, у середньому, (100,21±12,1 мл) було значно меншим, ніж в досліджуваних підгрупах ($p<0,05$). У хворих підгрупи порівняння середнє значення М-ЕХО-КАМЕРА (8,15±0,81 мм) було менше, ніж у хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп (19,2±0,7 і 9,6±1,0 мм відповідно), але статистичної значущості ці відмінності не мали ($p>0,05$). Середні ультразвукові показники об'єму ураженого яєчника в досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння були більше норми, але статистично не відрізнялися ($p>0,05$) (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11

Результати ТВУЗД

Показники	Підгрупи	1.1.1, n=35	1.1.2, n=30	1.2, n=35
К-сть вільної рідини, мл		300,6±26,9	292,9±24,5	100,2±12,1
М-ЕХО, мм		9,2±0,7	9,6±,10	8,5±0,8
Об'єм ураженого яєчника, см ³		16,7±0,1	17,0±0,4	16,5±0,2

Для уточнення характеру вільної рідини, виявленої в черевній порожнині при ТВУЗД в кількості менше 100 мл, 8 (22,8%) хворих 1.1.1 підгрупи і 8(26,6%) – 1.1.2, було піддано кульдоцентезу. У всіх випадках в пунктаті була виявлена кров.

У всіх підгрупах апоплексія правого яєчника спостерігалася значно частіше, ніж лівого (таблиця 3.12).

Таблиця 3 12

Локалізація апоплексії яєчника

Показники	Всього, n=100		Підгрупи					
			1.1.1, n=35		1.1.2, n=30		1.2, n=35	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Правий яєчник	75	64,3	22	62,9	20	66,7	23	65,7
Лівий яєчник	35	35,7	13	37,1	11	36,7	11	31,4

Остаточний діагноз у всіх хворих досліджуваних підгруп і підгрупи порівняння був встановлений в ході діагностичної лапароскопії. Свідченнями до проведення діагностичної лапароскопії вважали виражені клінічні ознаки внутрішньочеревної кровотечі (болі, наявність симптомів роздратування очеревини, зниження рівня гемоглобіну в крові); наявність

вільної рідини в матково-ректальному поглибленні в кількості, що перевищує 100 мл за даними ТВУЗД; наявність крові в черевній порожнині, підтверджена результатами кульдоцентезу, відсутність ефекту від консервативної гемостатичної терапії, що проводиться, і необхідність диференціальної діагностики з іншими захворюваннями черевної порожнини, що виявляються симптоматикою «гострого живота». Всі хворі мали стабільні показники гемодинаміки до втручання, а тривалість їх госпіталізації не перевищувала 24 годин.

У більшості хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп були поєднання вище перелічених показань, найчастішою з яких була наявність вираженої симптоматики і більш ніж 100 мл вільної рідини в черевній порожнині за даними ТВУЗД (в 24 (68,6%) і 20 (66,7%) відповідно). У 5 (13,3%) хворих 1.1.1 підгрупи і 4 (14,35%) хворих 1.1.2 консервативна гемостатична терапія виявилася неефективною, з них в 3 (6,7%) і 2 (8,7%) відповідно відмічена негативна динаміка рівня гемоглобіну крові. Більшості хворих підгрупи порівняння 32 (91%) лапароскопія була проведена по рекомендації загального хірурга у зв'язку з диференціальною діагностикою гострого апендициту.

Всім хворим лапароскопії робили в умовах загального знеболення (ендотрахеальний наркоз).

Підводячи підсумок аналізу результатів передопераційного обстеження, можна сказати, що більш ніж в половини хворих були відсутні будь-які провокуючі чинники АЯ. АЯ частіше відбувалася в правому яєчнику, що узгоджується з багаточисельними даними в літературі [8, 17, 26, 217]. Досліджувані підгрупи не відрізнялися по характеру клінічних проявів АФАЯ, частоті анемії, УЗ показникам об'ємів ураженого яєчника і вільної рідини в порожнині таза, параметрам передопераційної підготовки. Підгрупа порівняння відрізнялася від досліджуваних підгруп лише значно меншим об'ємом вільної рідини в порожнині таза, вияв-

леним при ТВУЗД, і структурі показань до проведення діагностичної лапароскопії.

Після підтвердження діагнозу АФАЯ всім хворим було здійснено оперативний посібник з описаної вище методики. У більшості 28(80%) хворих підгрупи порівняння після підтвердження діагнозу БФАЯ і за відсутності в черевній порожнині значної кількості серозної рідини жодних подальших хірургічних маніпуляцій не виконували. 7 (20%) пацієнткам цієї підгрупи з об'ємом серозного ексудату більше 200 мл була виконана його евакуація і промивання порожнини таза фізіологічним розчином.

Тривалість операції визначали як проміжок часу між початком першого розрізу шкіри черевної стінки і закінченням накладення шва на останню шкірну рану.

При оцінці тривалості операції, а також тривалість етапу здійснення гемостазу було виявлено статистично значимі відмінності між досліджуваними підгрупами (таблиця 3.13). Так, тривалість оперативного втручання в 1.1.1 підгрупі варіювала від 20 до 45 хвилин і, у середньому, склала $26,9 \pm 2,7$ хв., тоді як в 1.1.2 підгрупі вона коливалась від 25 до 60 хв. і, у середньому, була значно більшою – $39,5 \pm 3,5$ хв. ($p < 0,05$).

Таблиця 3.13

Об'єм крововтрати, тривалість гемостазу і тривалість операції, $M \pm m$

Показники	Підгрупи	
	1.1.1, n=35	1.1.2, n=30
Середній об'єм крововтрати, мл	$498,4 \pm 38,8$	$415,3 \pm 34,0$
Тривалість операції, хв.	$26,9 \pm 2,7$	$39,5 \pm 3,5$
Тривалість гемостазу, хв.	$6,6 \pm 0,7$	$11,3 \pm 1,3$

Слід зазначити, що середня тривалість здійснення гемостазу в 1.1.2 підгрупі, що складала $11,3 \pm 1,3$ хв., також була більшою, ніж в 1.1.1 підгрупі

($6,6 \pm 0,7$ хв.), що і відбивалося на відмінностях в загальній тривалості операції ($p < 0,05$). Об'єм операційної крововтрати складав в 1.1.1 підгрупі від 150 до 1800 мл (у середньому – $498,4 \pm 38,8$ мл) і від 100 до 1900 мл в 1.1.2 підгрупі (у середньому – $415,3 \pm 34,0$ мл). Відмінності в середньому об'ємі крововтрати не мали ні клінічного, ні статистичного значення ($p > 0,05$). У випадках крововтрати, що перевищувала 1000 мл, використовували технологію повернення власної крові за допомогою системи кровезбереження. Апаратна реінфузія відмитих еритроцитів в кількості 800-1100 мл була виконана лише 3 (8,6%) хворим 1.1.1 підгрупи і 2 (6,7%) – 1.1.2 підгрупи. Переливань препаратів крові жодній хворій в групах не проводили. Всі операції були виконані повністю лапароскопічним доступом, не було жодного переходу до лапаротомії. Інтраопераційних ускладнень не було. Дренування черевної порожнини було здійснене лише 2 (3,1%) хворим.

У 13 (37,1%) хворих 1.1.1 підгрупи і 11 (36,7%) 1.1.2 операцій зупинки кровотечі з яєчника поєднувалися з іншими втручаннями ($p > 0,05$) (таблиця 3.14).

Таблиця 3.14

**Поєднані втручання при проведенні хірургічного гемостазу
у хворих АФАЯ**

Показники	Підгрупи		1.1.1, n=35		1.1.2, n=30	
			n	%	n	%
Розподіл спайок			8	22,9	6	20,0
Коагуляція вогнищ ендометріозу			3	8,6	4	13,3
Міомектомія			2	5,7	-	-

Начастішою поєднаною операцією було розділення спайок в порожнині малого таза, яке було виконано 8 (23%) хворим 1.1.1 підгрупи і 6

(20%) хворим 1.1.2 ($p>0,05$). 3 (8,6%) хворим 1.1.1 підгрупи і 4 (13,3%) хворим 1.1.2 підгрупи виконана коагуляція вогнищ ендометріозу ($p>0,05$). Двом хворим 1.1.1 підгрупи було вироблено видалення дрібних (до 2 см в діаметрі) субсерозних міоматозних вузлів на ніжці. Всі хворі отримували під час операції антибіотикопрофілактику шляхом внутрішньовенного введення цефалоспоринів другого покоління в дозі 1 г.

Епізодична лихоманка в післяопераційному періоді спостерігалася лише у 2 (2,8%) пацієнток в 1.1.1 підгрупі. Динаміка температурної реакції показана на рисунку 3.1. Встановлено, що в середньому нормалізація температури відбувалася до 3 діб в 1.1.1 групі і до 4 діб в 1.1.2 підгрупі.

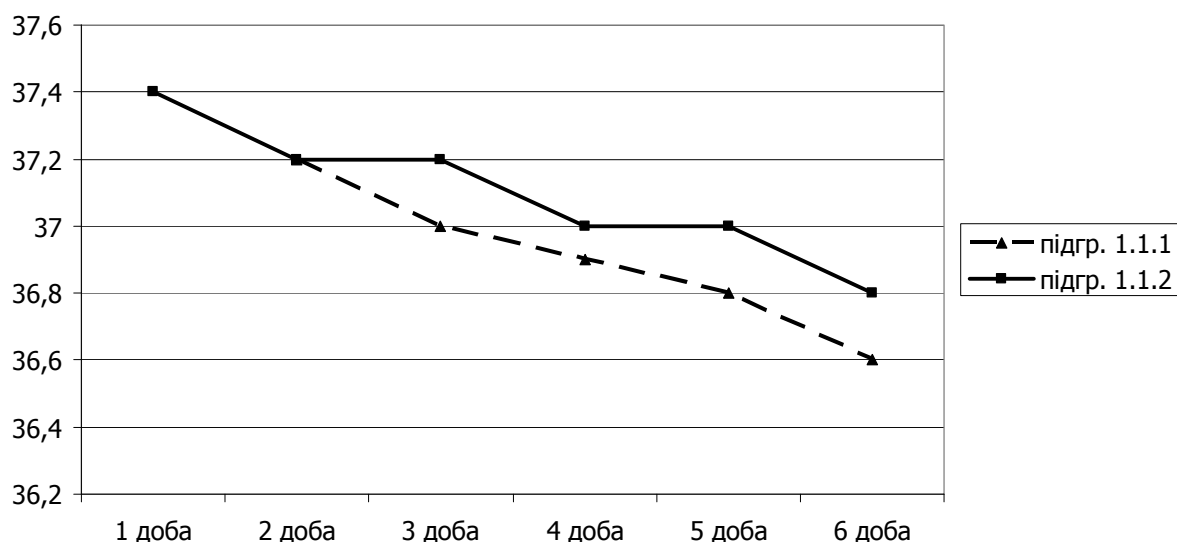


Рис. 3.1. Усереднені температурні криві у хворих, що оперуються з приводу АФАЯ.

Наркотичні анальгетики з метою знеболення не використовувалися ні у жодної хворої. Післяопераційних ускладнень не було.

Аналіз показників загального аналізу крові, що відображають перебіг післяопераційного періоду (гемоглобін, гематокрит, число еритроцитів і лейкоцитів, лейкоцитарна формула, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ)), не виявив будь-яких статистичних відмінностей між підгрупами (таблиця 3.15).

Таблиця 3.15

Показники загального аналізу крові в післяопераційному періоді

Показники	Підгрупи	1.1.1, n=35	1.1.2, n=30
Гемоглобін, г/л			
До операції		119,5±10,2	115,0±9,2
1 доба після операції		109,6±12,4	106,0±9,9
4 доба після операції		109,1±12,8	108,7±9,8
Гематокрит			
До операції		0,37±0,04	0,39±0,04
1 доба після операції		0,33±0,04	0,37±0,03
4 доба після операції		0,34±0,04	0,38±0,03
Кількість еритроцитів, ×10 ¹² /л			
До операції		3,9±0,37	3,89±0,36
1 доба після операції		3,52±0,38	3,35±0,35
4 доба після операції		3,51±0,37	3,41±0,37
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л			
1 доба після операції		10,9±2,7	10,6±2,7
4 доба після операції		8,1±2,5	7,9±2,4
Паличкоядерні, %			
1 доба після операції		6,7±0,8	6,8±0,6
4 доба після операції		2,5±0,7	2,3±0,5
Сегментоядерні, %			
1 доба після операції		72,5±8,6	71,3±8,7
4 доба після операції		62,7±6,0	61,9±6,4
ШЗЕ, мм			
1 доба після операції		14,3±1,9	13,2±1,4
4 доба після операції		13,6±1,8	10,9±8,6

У всіх підгрупах відмічена наявність помірного лейкоцитозу в першу добу після операції. Число лейкоцитів нормалізувалося до чотирьох діб після операції у всіх досліджуваних підгрупах.

Кількість сегментоядерних нейтрофілів в лейкоцитарній формулі, у середньому, в підгрупах трохи перевищувало нормативні показники в першу добу, а до трьох діб було нормальним. Така ж тенденція реєструвалася в динаміці кількості паличкоядерних нейтрофілів. Середні показники паличкоядерних і сегменто-ядерних нейтрофілів в підгрупах статистично не відрізнялися ($p>0,05$).

В обох досліджуваних підгрупах після операції спостерігалася прискорення ШЗЕ. Середні величини ШЗЕ після операції в підгрупах не мали значимих відмінностей ($p>0,05$).

При аналізі показників червоної крові виявлено статистично значиме їх зниження порівняно з доопераційними рівнями в обох досліджуваних підгрупах ($p<0,05$). Відмінностей в показниках між підгрупами виявлено не було ($p>0,05$).

Всі макропрепарати, отримані під час операції у 22 (63%) пацієнток 1.1.1 підгрупи і у всіх 30 (100%) хворих 1.1.2 підгрупи, були піддані гістологічному дослідженню. Результати гістологічного висновку хворих АФАЯ представлені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Результати гістологічного висновку хворих АФАЯ

Показники	Підгрупи		1.1.1, n=35		1.1.2, n=30	
			n	%	n	%
Крововилив у стінку жовтого тіла			16	74,9	24	79,1
Крововилив у стінку фолікулярної кісти			4	16,8	4	14,9
Паренхіматозний крововилив			2	8,3	2	6

У більшості хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп діагностовано крововилив в стінку кісти жовтого тіла (в 16 (74,9%) і 24 (79,1%) відповідно).

Наступною за частотою гістологічно підтвердженою причиною АФАЯ був крововилив в стінку фолікулярної кісти: в 4 (16,8%) хворих 1.1.1 підгрупи і 4 (14,9%) хворих 1.1.2 підгрупи.

Найбільш рідким патоморфологічним діагнозом був паренхіматозний крововилив, виявлений в 2 (8,3%) хворих 1.1.1 підгрупи і 2 (6%) хворих 1.1.2 підгрупи.

Тривалість перебування хворих обох досліджуваних підгруп в стаціонарі варіювала від двох до шести діб і, у середньому, склала $3,8 \pm 0,9$ доби в 1.1.1 підгрупі і $4,1 \pm 0,5$ – в 1.1.2 ($p > 0,05$).

При виписці зі стаціонару всім хворим рекомендувався прийом комбінованих оральних контрацептивів терміном на 1-3 місяці як для профілактики повторної АЯ, так і (в тих, що живуть статевим життям) для запобігання вагітності.

Аналіз даних про оперативне лікування і перебіг раннього післяопераційного періоду у хворих АФАЯ показує, що єдиною значимою відмінністю між двома досліджуваними підгрупами був показник тривалості оперативного втручання ($p < 0,05$). Операції були майже в 1,5 рази тривалішими в 1.1.2 підгрупі хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою накладення швів на яєчник. При аналізі цифрових записів оперативного посібника визначили, що причиною збільшення його тривалості є сам етап гемостазу, який передбачав в 100% вилущування кісти і накладення одного або декількох швів на рану яєчника. Тривалість етапу зростала, унаслідок того що лапароскопічне накладення швів, особливо з інтракорпоральним зав'язуванням вузлів, є досить трудомісткою процедурою.

Жодних значимих відмінностей між підгрупами в середньому об'ємі крововтрати, частоті поєднаних операцій, післяопераційному веденні, перебігу післяопераційного періоду і тривалості перебування в стаціонарі виявлено не було.

3.3 Результати дослідження оваріального резерву хворих з апоплексією яєчника

Рівні АМГ досліджувалися до операції, а також в 1, 3 і 6 менструальному циклі після втручання. Дані про рівні АМГ, отримані в ході дослідження, представлені на рисунку 3.2.

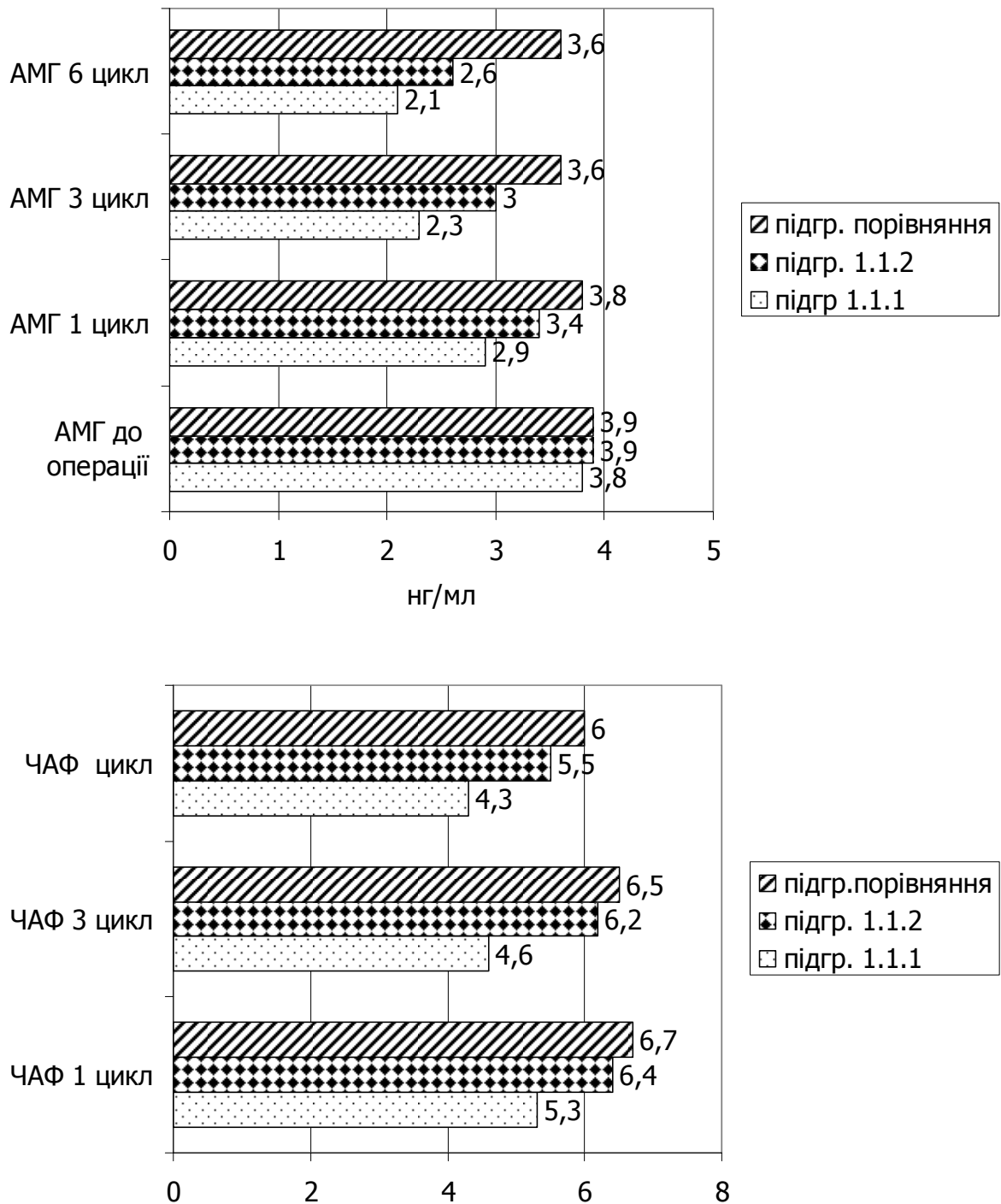


Рис. 3.2. Рівні АМГ і ЧАФ у хворих після операції.

Статистично значимих відмінностей середніх рівнів АМГ в передопераційний період в 1.1.1 і 1.1.2 досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння не було ($p>0,05$). Передопераційний рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі складав 2,8-4,9 і, у середньому, $3,8\pm0,7$ нг/мл, в 1.1.2 підгрупі – 2,6-6,0 і, у середньому, $3,9\pm0,3$ нг/мл і в підгрупі порівняння – 1,9-5,8 і, у середньому, $3,9\pm0,4$ нг/мл. У всіх підгрупах рівень АМГ був оцінений як високий.

Середні рівні АМГ, визначені в 1, 3 і 6 менструальних циклах після операції, були нижчі передопераційних в обох досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння. Було виявлено зниження середнього рівня АМГ в підгрупі порівняння впродовж всіх трьох досліджень після операції порівняно з початковим: 1,7-5,2 і, у середньому, $3,8\pm0,4$ нг/мл в 1 циклі; 1,6-5,3 і, у середньому, $3,6\pm0,4$ нг/мл в 3 циклі; 1,6-5,1 і, у середньому, $3,6\pm0,4$ нг/мл в 6 циклі. Проте воно не досягало статистичної значущості ($p>0,05$).

Середній рівень АМГ в 1 циклі після операції був статистично значимо нижче в 1.1.1 підгрупі (1,6-3,9 і, у середньому, $2,9\pm0,3$ нг/мл), ніж в 1.1.2 підгрупі (2,5-4,1 і, у середньому, $3,4\pm0,3$ нг/мл) і підгрупі порівняння (1,7-5,2 і, у середньому, $3,8\pm0,4$ нг/мл) ($p<0,05$).

Надалі відмічено значне зниження рівня АМГ в 1.1.1 підгрупі впродовж шести менструальних циклів до 56,2% від його передопераційного рівня ($p<0,05$). Так, рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі в 3 циклі складав 1,4-3,4 і, у середньому, $2,3\pm0,3$ нг/мл, а в 6 циклі – 1,0-3,4 і, у середньому, $2,1\pm0,2$ нг/мл ($p<0,05$).

У 1.1.2 підгрупі середні рівні АМГ були статистично значимо нижче (2,5-4,1 і, у середньому, $3,4\pm0,3$ нг/мл в 1 циклі після операції; 2,1-3,8 і, у середньому, $2,9\pm0,3$ нг/мл в 3 циклі; 1,8-3,7 і, у середньому, $2,6\pm0,3$ нг/мл в 6 циклі), ніж в підгрупі порівняння, проте перевищували відповідні показники в 1.1.1 підгрупі ($p<0,05$). Тенденція до значного зниження

рівня АМГ, починаючи з 3 менструального циклу після операції, в 1.1.2 підгрупі відсутня. До 6 циклу частка втрат середнього рівня АМГ склала в цій підгрупі 34%.

Дані про втрату ОР, отримані в процесі дослідження АМГ, повністю підтвердилися і при дослідженні числа антральних фолікулів (ЧАФ), найменшим цей показник був в 1.1.1 підгрупі (3-7, у середньому, $5,3 \pm 0,5$ в 1 циклі; 2-7, у середньому, $4,6 \pm 0,5$ в 3 циклі; 2-7, у середньому $4,3 \pm 0,4$ в 6 циклі) ($p < 0,05$). ЧАФ знизилося в 1.1.1 підгрупі впродовж 6 циклів на 19%. У 1.1.2 підгрупі ЧАФ було значно нижче (3-9, у середньому, $6,4 \pm 0,4$ у 1 циклі; 2-8, у середньому, $6,2 \pm 0,6$ в 3 циклі; 2-8, у середньому, $5,5 \pm 0,5$ в 6 циклі), ніж в підгрупі порівняння ($p < 0,05$). У 1.1.2 підгрупі зниження ЧАФ до 6 циклу порівняно з передопераційним склало 14%. Місце, що мало, зменшення ЧАФ в підгрупі порівняння не мало статистичної значущості. Так, рівень ЧАФ в цій підгрупі в 1 циклі складав 3-9, у середньому, $6,7 \pm 0,7$; у 3 циклі – 3-9, у середньому, $6,5 \pm 0,6$; і в 6 циклі – 2-8, у середньому, $6,0 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що, не дивлячись на значні втрати ОР, визначений в 6 менструальному циклі, рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі відповідав середньому рівню, а в 1.1.2 підгрупі – високому. ЧАФ в 6 менструальному циклі в 1.1.1 підгрупі було низьким, а в 1.1.2 підгрупі відповідало середнім показникам.

Аналіз даних, отриманих при дослідженні ОР у оперованих хворих, дозволяє зробити деякі висновки. Так, було виявлено зниження середнього рівня АМГ на 8% до 6 менструального циклу після БФАЯ в групі порівняння. Це зниження, що хоча і не має статистичної значущості, дозволяє передбачати, що АЯ, що супроводжується крововиливом в строму і локальною ішемією паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення і рубцювання, сама по собі є причиною деякої, хоча і невеликої втрати ОР.

Здійснення гемостазу при операціях у хворих АФАЯ, яким би способом воно не здійснювалося (біполярний струм або накладення швів), призводить до втрати частини ОР. До великих втрат ОР призводить використання для зупинки кровотечі біполярної електрохірургії.

Зважаючи на наявність природної детермінанти, що визначає зменшення пулу прімордіальних фолікулів зі збільшенням віку, представляло інтерес вивчення зміни показників ОР після хірургічного лікування хворих АФАЯ залежно від їх віку. Для цього всіх включених в дослідження хворих розподілили на дві вікові підгрупи: у А підгрупу увійшли 60 хворих у віці від 16 до 35 років (середній вік – $24,0 \pm 2,7$ року), у Б підгрупу – 40 пацієнток у віці від 36 до 44 років (середній вік – $37,7 \pm 1,8$ року). Обидві підгрупи були розділені на дві підгрупи: у А.1 та Б.1 підгрупи кожною з підгруп увійшли хворі, що оперуються з приводу АФАЯ незалежно від застосованого під час операції методу гемостазу (у А.1 групі -39 хворих, в А.2 – 26), а в іншу підгрупу (підгрупу Б) – в Б.1 підгрупі – 21 хворих, в Б.2 – 14 жінок. Слід зазначити, що пацієнтки, що оперуються з використанням різних методів гемостазу, розподілилися по вікових групах рівномірно. У 1 підгрупу А підгрупи увійшло 21 (60%) хворих, що оперуються з використанням біполярної коагуляції, і 18 (60%) гемостаз, яким здійснювався шляхом накладення швів. У 1 підгрупі Б підгрупи ці показники склали 14 (40%) і 12 (40%) відповідно.

Дані про стан ОР у хворих різних вікових груп показані на рисунку 3.3. Передопераційний рівень АМГ в А.1 підгрупі складав 2,8-6,0 і, у середньому, $4,4 \pm 0,4$ нг/мл, в А.2 підгрупі – 2,2-5,8 і, у середньому, $4,3 \pm 0,3$ нг/мл. У 1 і 2 підгрупах Б підгрупи ці показники склали: 2,6-4,2 і, у середньому, $3,3 \pm 0,3$ і 1,9-3,9 нг/мл і, у середньому, $3,3 \pm 0,3$ нг/мл відповідно. Не дивлячись на те що передопераційні показники АМГ в Бі віковій підгрупі відповідали високому рівню, вони були статистично значимо нижче, ніж в А підгрупі ($p < 0,05$). Відмінностей у вихідному рівні АМГ між підгрупами в обох підгрупах виявлено не було ($p > 0,05$).

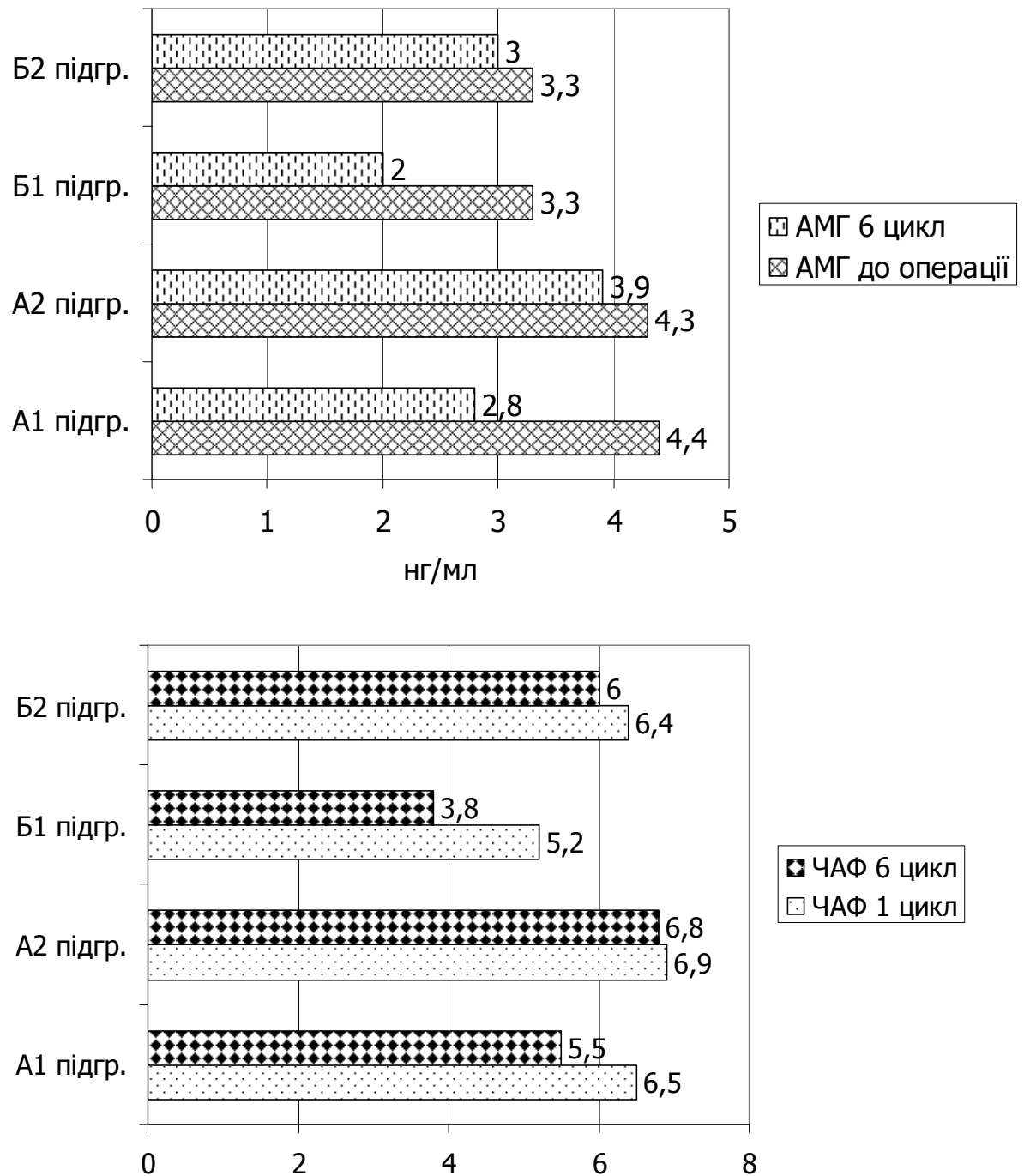


Рис. 3.3. Рівні АМГ і ЧАФ у хворих різних вікових підгруп після операції.

Середні рівні АМГ, визначені в 1, 3 і 6 менструальних циклах після операції, були нижчі передопераційних в обох досліджуваних підгрупах. У підгрупах порівняння це зниження не мало статистичного значення ($p > 0,05$).

Найбільш низькі середні рівні АМГ відмічені в 6 менструальному циклі. Так, в А.1 підгрупі рівень АМГ на 6 цикл склав 1,9-3,5 і, у середньому, $2,8 \pm 0,3$ нг/мл; а в А.2 підгрупі – 3,2-5,1 і, у середньому, $3,9 \pm 0,4$ нг/мл. У Б.1 підгрупі рівень АМГ на 6 цикл склав 1,4-2,5 і, у середньому, $2,0 \pm 0,3$ нг/мл, а в Б.2 підгрупі – 1,6-3,8 і, у середньому, $3,0 \pm 0,3$ нг/мл. Отже, рівні АМГ в 1 підгрупі обох груп статистично значимо знизилися ($p < 0,05$).

Як видно з представлених даних, середній рівень АМГ в А підгрупі залишався впродовж всіх 6 циклів в межах високих значень, тоді як в Б.1 підгрупі цей показник в 6 циклі знизився до середнього рівня. Втрати середніх рівнів АМГ в А.1 і Б.1 підгрупах порівняно з вихідними показниками склали 34,7 і 39,0% відповідно.

Середнє ЧАФ як і середній рівень АМГ знижувалися впродовж всіх досліджень в 1, 3 і 6 циклах після операції в обох підгрупах. Так ЧАФ в 1 менструальному циклі після операції склало в А.1 підгрупі від 5 до 7, у середньому, $6,5 \pm 0,7$; у А.2 підгрупі – від 4 до 9, у середньому, $6,9 \pm 0,7$. У 1 і 2 підгрупах Б підгрупи в 1 циклі ЧАФ було нижче і складало від 2 до 6, у середньому – $5,2 \pm 0,5$ і від 3 до 8, у середньому, $6,4 \pm 0,6$ відповідно. При цьому, відмінності між першими підгрупами обох підгруп були статистично значимими ($p < 0,05$). При підрахунку в 6 менструальному циклі ЧАФ в А.1 підгрупі варіювало від 4 до 8, у середньому, $5,5 \pm 0,5$; і в А.2 підгрупі від 5 до 8, у середньому, $6,7 \pm 0,7$; що було значно більше, ніж в Б підгрупі: 2-6, у середньому, $3,8 \pm 0,4$, і 2-7; у середньому, $6,0 \pm 1,1$; відповідно для Б.1 і Б.2 підгруп ($p < 0,05$).

Частка втрат середнього ЧАФ впродовж 6 менструальних циклів в Б.1 підгрупі склала 27% і була значніше, ніж в А.1 підгрупі – 16% ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати, отримані при аналізі впливу хірургічного лікування на ОР у хворих АФАЯ різних вікових груп, можна відзначити,

що збільшення віку веде не лише до природного зниження числа прімордіальних фолікулів, але й є причиною великих втрат ОР при хірургічному лікуванні цього захворювання.

Враховуючи отримані дані про зниження показників ОР, унаслідок хірургічних втручань на яєчниках у хворих з АФАЯ, представляло інтерес визначення ступеня цього зниження у жінок, що піддавалися неодноразовим операціям з приводу цього патологічного процесу. З огляду на це, у 40 жінок, що оперуються більше діох разів, нами були досліджені показники ОР (АМГ і ЧАФ).

Досліджуваних було розподілено на дві підгрупи залежно від числа перенесених втручань. В підгрупу склали 21 жінки, оперовані з приводу АФАЯ 2 рази, Г – 19 жінок, що оперувалися більше 2 разів (від 3 до 5).

Дані обстеження свідчать, що рівень АМГ у В підгрупі склав 0,6-2,5 і, у середньому, $1,6 \pm 0,2$ нг/мл і був статистично значимо вище, ніж в Г підгрупі – 0,3-2,1 і, у середньому, $1,2 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,05$). Середні рівні АМГ в обох підгрупах оперованих неодноразово були значно нижче за таких, відмічених в 6 циклі після операції в підгрупі порівняння і обох підгрупах оперованих вперше ($p < 0,001$). Рівень АМГ у В підгрупі був на 54,5%, а в Г підгрупі – на 66% нижче за таке в підгрупі порівняння. У 6 (28,6%) жінок В підгрупи і 4 (21%) жінках Г підгрупи рівень АМГ був оцінений як низький. Проте, середні показники АМГ і у В, і в Г підгрупах відповідали його середньому рівню.

ЧАФ в обох підгрупах відповідало низькому рівню і у В підгрупі складало 2-6, у середньому, $4,1 \pm 0,4$; а в Г підгрупі – 1-6, у середньому, $3,9 \pm 0,4$. Ці показники були статистично значимо нижче середнього ЧАФ, визначеного в 6 менструальному циклі після операції в підгрупах оперованих однократно ($p < 0,01$) і підгрупі порівняння ($p < 0,001$). ЧАФ в підгрупі порівняння було на 34% вище, ніж у В підгрупі, і на 35% вище, ніж в Г підгрупі.

Отже, отримані дані вказують на те, що повторні операції з приводу АФАЯ мають слідством ще більші втрати ОР, які збільшуються зі збільшенням числа перенесених втручань.

Для визначення впливу повторного хірургічного лікування жінок різного віку, що перенесли 2 і більше втручань на яєчниках з приводу АФАЯ, було розподілено на дві підгрупи. У Д підгрупу були включені 28 жінок у віці від 18 до 35 років (середній вік – $28,4 \pm 3,0$), в Е підгрупу – 12 жінок у віці від 36 до 44 років (середній вік – $37,9 \pm 2,5$ років). Слід зазначити, що в Е підгрупі частка жінок, що оперуються більше 2 разів – 5 (42%), виявилася дещо меншою, ніж в Д підгрупі – 14 (50%).

Відомості про показники ОР в групах представлені на рисунку 3.4. Рівень АМГ у жінок Д підгрупи коливався в межах $0,6-2,3$ нг/мл і, у середньому, склав $1,9 \pm 0,2$ нг/мл. Цей показник був значно нижчий за таке, визначеного у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в 6 менструальному циклі після операції ($p < 0,0001$). У жінок Е підгрупи рівень АМГ варіював від $0,5$ до $1,3$ нг/мл і, у середньому $0,9 \pm 0,08$ нг/мл, був статистично значимо нижче, ніж в Д підгрупі і у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в 6 циклі ($p < 0,0001$).

ЧАФ у жінок Д підгрупи складало 3-6, у середньому $4,9 \pm 0,5$, що відповідало низькому рівню, і було значно нижче, ніж у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в 6 менструальному циклі після операції ($p < 0,0001$). У Е підгрупі ЧАФ коливалось від 1 до 4 і, у середньому, $2,9 \pm 0,3$ було значно нижче, ніж в Д підгрупі і у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в 6 циклі ($p < 0,0001$).

Підводячи підсумок порівняльному аналізу впливу неодноразових хірургічних операцій з приводу АФАЯ на ОР у хворих різних вікових груп, слід зазначити, що найбільші втрати ОР були виявлені у жінок у віці старший 36 років. Середні показники АМГ і ЧАФ в цій віковій підгрупі жінок були оцінені як низькі. Рівень АМГ складав лише 30%,

а ЧАФ менше 50% від цих показників ОР у хворих старше 36 років підгрупи порівняння.

Можна вважати, що у жінок у віці старший 36 років поєднання втрат фолікулярного пулу, що відбувається, як унаслідок природних причин, так і обумовлене багатократними операціями на яєчниках з приводу АЯ, є катастрофічним для ОР.

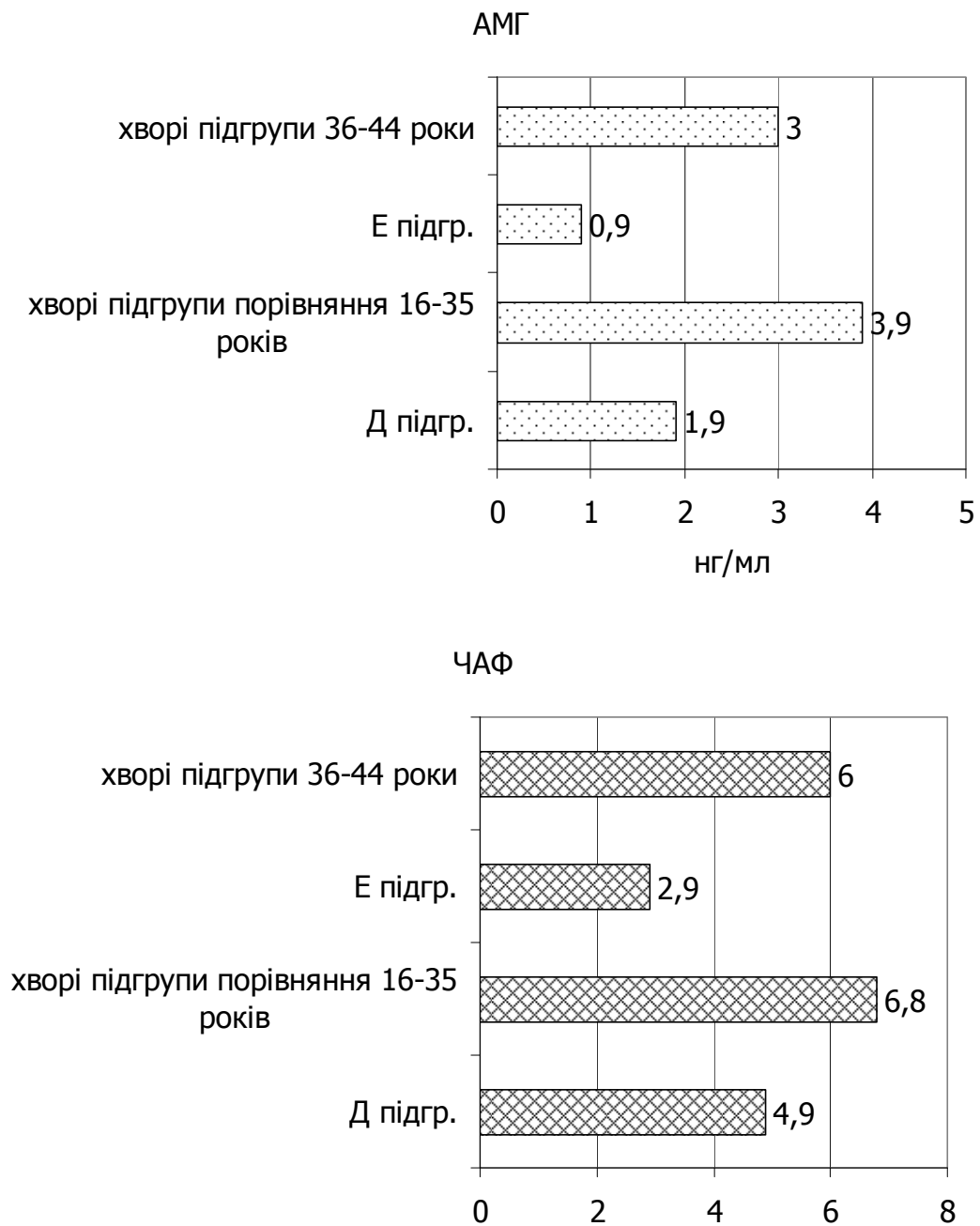


Рис. 3.4. Показники АМГ і ЧАФ в різних вікових групах жінок, що оперуються з приводу АФАЯ неодноразово.

3.4 Віддалені результати хірургічного лікування хворих з анемічною формою апоплексії яєчника

Віддалені результати були вивчені в 95 хворих, що оперуються з приводу АФАЯ: 34 (97%) I підгрупи; 28 (93,4%) II підгрупи і 33 (95,3%) III підгрупи (порівняння). Тривалість спостереження за хворими склала від 1 місяця до 3 років. Віддалені результати за період від 3 до 9 років після операції також прослідкували у 40 (100%) жінок, що неодноразово оперуються по приводу АФАЯ.

Таблиця 3. 17

Тривалість періоду спостереження після операції

Показники	I підгрупа, n=34		II підгрупа, n=28		III підгрупа, n=33	
	n	%	N	%	n	%
1 місяць	2	7,0	2	7,5	3	9,1
3 місяці	4	13,0	4	15,0	5	15,1
6 місяців	7	20,0	6	21,4	7	21,2
1 рік	10	30,0	8	28,6	8	24,2
2 роки	6	18,0	5	17,8	6	18,1
3 роки	5	14,7	3	10,7	4	12,1

Всього відмічено 8 (23,5%) вагітностей у хворих I підгрупи, 7 (25,0%) у хворих II групи, 7 (33,3%) і в 11 (33,3%) хворих III групи. Всі вагітності були спонтанними. Велика частка тих, що вагітніли в підгрупах хворих, що неодноразово оперуються з приводу АФАЯ, пояснюється, мабуть, тривалішим періодом часу, що пройшов з моменту операції. Виявлені відмінності в частоті тих, що вагітніли після хірургічного лікування АФАЯ в підгрупах, проте, статистично значимо не відрізнялися ($p>0,05$).

У всіх хворих з виявленим до операції безпліддям після операції настали спонтанні вагітності.

Слід зазначити, що в 3 хворих I підгрупи з констатованим до операції безпліддям під час операції в 1 був виявлений спайковий процес в порожнині таза, а в 2 – спайковий процес поєднано з вогнищами зовнішнього ендометріозу на очеревині. У обох безплідних пацієнток в II групі в ході втручання виконувалася коагуляція ендометріюїдних вогнищ на очеревині малого таза. У 3 жінок з безпліддям, неодноразово оперованих з приводу АФАЯ, в протоколах операцій також були вказівки про проведення сальпінголізісу.

Відомості про терміни настання вагітності у хворих, що оперуються з приводу АФАЯ, свідчать, більшість (63,3%) вагітностей настали в терміни від 3 місяців до 1 року після операції.

При аналізі взаємозв'язків настання вагітності після операції від віку оперованих жінок було встановлено, що з 38 вагітностей 25(65,8%) відмічені у жінок у віці 16-35 років і лише 13 (34,2%) у жінок 36-44 літні віки ($p < 0,05$). До того ж при кореляційному аналізі виявлена значна зворотна залежність між настанням вагітності і віком хворих. У I підгрупі ця залежність була більш вираженою ($r_s < -0,71$), ніж в II ($r_s < -0,54$) і III групах ($r_s < -0,59$). Проте статистичній значущості це відмінність між групами не мала ($p > 0,05$).

При аналізі взаємозв'язку між настанням вагітності і рівнем АМГ і ЧАФ він був оцінений у всіх підгрупах як слабкий ($r_s < -0,13$ – $r_s < -0,17$). Значимій залежності настання вагітності від числа перенесених операцій з приводу повторних АФАЯ також не виявлено.

Дані про результати вагітності представлені в таблиці 3.18, згідно яких своєчасними пологами закінчилися 6 (75%) вагітностей в I підгрупі, 4 (57,1%) – в II підгрупі і 8 (72,7%) – в III підгрупі. Частота своєчасних пологів за період спостереження склала: 17,6; 14,3 і 24,2% в I, II і III групах відповідно. Ані частота своєчасних пологів, ані частки своєчасних пологів в структурі вагітностей в групах статистично не відрізнялися

($p>0,05$). Частота своєчасних пологів у жінок віку від 16 до 35 років у всіх підгрупах була більшою, ніж у жінок 36-44 років ($p<0,05$).

Таблиця 3.18

Результати вагітностей

Наслідки, вік		I підгрупа, n=8		II підгрупа, n=7		III підгрупа, n=11	
		n	%	n	%	n	%
Мимовільний аборт	16-35 років	-	-	-	-	-	-
	36-44 роки	1	12,5	1	12,5	-	-
	Всього	1	12,5	1	12,5	-	-
Штучний аборт	16-35 років	-	-	-	-	-	-
	36-44 роки	-	-	1	12,5	1	9,0
	Всього	-	-	1	12,5	1	9,0
Передчасні пологи	16-35 років	1	12,5	1	14,3	1	9,0
	36-44 роки	-	-	-	-	-	-
	Всього	1	12,5	1	14,3	1	9,0
Своєчасні пологи	16-35 років	5	62,5	3	42,8	6	54,5
	36-44 роки	1	12,5	1	14,3	2	18,2
	Всього	6	75,0	4	57,1	8	77,7
Трубна вагітність	16-35 років	-	-	-	-	-	-
	36-44 роки	-	-	-	-	-	-
	Всього	-	-	-	-	-	-

Штучне переривання вагітності, відмічене у 4 жінок 36-44 літні віки II і III підгруп, пояснювалося тим, що вони мали дітей і не планували дітородіння в найближчому майбутньому.

Не дивлячись на те, що для здобуття всеосяжних висновків відносно репродуктивної функції хворих АФАЯ після операції потрібне значно більше число спостережень, аналізуючи отримані нами дані, можна зробити деякі висновки.

Не було встановлено залежностей між настанням вагітності після операції і використаним методом гемостазу, числом оперативних втручань з приводу АФАЯ, післяопераційними рівнями АМГ і ЧАФ. Проте було виявлено, що частота вагітностей і своєчасних пологів знаходилася в значній залежності від віку хворих і була вище в підгрупах 16-35 літніх жінок.

Слід зазначити, що лапароскопія, проведена з приводу АФАЯ у 8 жінок, що страждали безпліддям до операції, дозволила не лише здійснити зупинку кровотечі з яєчника, але встановити можливу причину безпліддя (спайковий процес, зовнішній ендометріоз) і виробити її хірургічне видалення.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що жінки, оперовані з приводу різних форм АЯ, складають групи високого ризику з приводу порушень репродуктивного здоров'я, що потребує проведення наступного етапу наших досліджень, присвяченого тактиці лікування безпліддя в жінок після оперативних втручань з приводу АЯ.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. Іщак ОМ. Клінічні аспекти різних форм апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2018;1:92–5.
2. Іщак ОМ. Анемічна форма апоплексії яєчника: діагностика та тактика ведення. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(1):108–16.
3. Іщак ОМ. Апоплексія яєчника як фактор ризику порушень репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(2):87–92.

4. Іщак ОМ. Вплив органозберігаючих операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:51–7.

5. Іщак ОМ. Особливості гемостазу у пацієток до та після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:71–4.

6. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Kolesnik AV. Healthcare-associated tubo-ovarian infectious in Ukraine: Results of multicenter study (2020-2022). Wiad Lek. 2022;75(8 p.2):2003–9.

7. Іщак ОМ. Тактика ведення жінок з різними формами апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2018;31(1):203.

8. Іщак ОМ. Менструальна функція жінок після органозберігаючих операцій на яєчниках. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2020;38:108.

9. Іщак ОМ. Особливості функціонального стану яєчників після оперативного лікування апоплексії яєчника В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя. 2021;1:85.

РОЗДІЛ 4

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ГІПОФУНКЦІЄЮ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

4.1 Клінічна характеристика жінок

На II етапі було обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників (ГЯ) після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік $33,1 \pm 2,9$ року – 2 група).

Підгрупу контролю склали: 2.К.1 – 15 здорових фертильних жінок аналогічної вікової групи для оцінки гормональних параметрів; 2.К.2 – 15 жінок зі своєчасною менопаузою для оцінки антиоваріальних антитіл.

Після проведення повного обстеження нами було відібрано 35 пацієнток з ГЯ після АЯ, що не мають протипоказань до стимуляції овуляції і що бажають настання вагітності (відсутність хронічних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, артеріальної гіпертензії, новоутворень молочних залоз, патології ендометрія і відсутність в родинному анамнезі і анамнезі життя тромбоемболічних ускладнень).

Пацієнток було розподілено випадковим (рандомізованим) чином на дві підгрупи: 2.1 підгрупі хворих ($n=18$) було проведене традиційну схему стимуляції яєчників за допомогою фолітропіну альфа (α ФСГ) після попередньої десенситизації гіпофіза препаратом агоністів гонадотропін-релізінг гормону (так звань «довгий» протокол 1); 2.2 підгрупі ($n=17$) було проведене удосконалену схему стимуляції овуляції також α ФСГ, але на тлі прийому високих доз етинілестрадіолу (ЕЕ2) (протокол 2), по удосконаленому алгоритму [12].

Впродовж всього періоду прийому ЕЕ2 проводили динамічну оцінку системи гемостазу: за відсутності активації внутрішньосудинного згортання крові – 1 раз на тиждень в перших 14 днів і далі кожні 3 дні; за наявності ознак гіперкоагуляції частота дослідження системи гемостазу

розглядалася індивідуально. При розвитку незначної гіперкоагуляції для профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнткам призначали антиагреганти – ацетілсаліцилову кислоту по 50 мг/добу. При подальшій активації внутрішньосудинного згортання крові призначали антикоагулянти – фраксипарин по 0,6 мл/добу, при необхідності збільшуючи їх дозу до 1,2 мл/добу. Враховуючи той факт, що несприятлива дія на печінку синтетичного естрогену в 4-18 разів вище, ніж натуральних [65], нами проводився також контроль концентрації печінкових ферментів (АЛТ і АСТ) в сироватці крові 1 раз на тиждень з початку прийому ЕЕ2.

Вік жінок 2 групи склав від 18 до 40 років (середній вік – $33,1 \pm 2,9$ року), після перенесеної АЯ період складав від 7 місяців до 16 років. У середньому, тривалість по 2 групі до моменту обстеження склала $3,9 \pm 3,5$ року.

При зборі анамнезу особливу увагу приділяли спадковості і раніше перенесеним захворюванням. Вивчення родинного анамнезу показало, що 57,1% (80/140) хворих мали обтяжену спадковість, при цьому, у 19,3% (27/140) жінок в сім'ї виявлені аутоімунні захворювання, у в 33,6% (47/140) – злоякісні новоутворення і в 20,7% (29/140) – серцево-судинну патологію.

При поглибленому вивченні гінекологічного анамнезу в матерів наших пацієнток АЯ відмічена у 24,3% (34/140) жінок.

При ретельному з'ясуванні анамнезу встановлено, що вагітність нашими пацієнтками в їх матері протікала з ускладненнями в 13,6% (19/140) випадків, серед яких найчастіше відзначали загрозу переривання вагітності (7,1%, 10/140) і прееклампсію (2,9%, 4/140).

При вивченні захворювань, перенесених хворими в дитячому і юнацькому віці (таблиця 4.1), виявлена висока частота епідемічного паротиту – 44,3% (62/140), краснухи – 42,9% (60/140) і ангіни – 40,6% (58/118). У 40,7% (57/140) хворих відмічений досить високий інфекцій-

ний індекс (три і більше інфекції, перенесені в дитячому віці), рівний, у середньому, $3,6 \pm 0,6$, що перевершує показник популяції (менше 3).

Таблиця 4.1

Захворювання, перенесені в дитинстві

Нозологічні форми	2 група, n=140		Дані популяції України
	n	%	
Вітряна віспа	87	60,8	>90
Епідемічний паротит	63	44,1*	32,3
Краснуха	61	42,7*	12,6
Ангіна	58	40,6*	13,0
Кір	34	23,8	80,0
Скарлатина	13	9,1	41,0
Тонзилектомія	12	8,4*	2,0

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ відносно даних популяції України.

Структура і частота екстрагенітальної патології у хворих на момент обстеження представлена в таблиці 4.2. При обстеженні хворих з ГЯ після АЯ було виявлено, що більшість пацієнток (89,5%, 128/140) мали супутню екстрагенітальну патологію. Особливу роль в розвитку ГЯ, як відомо, має аутоімунний процес з високою частотою зустрічання поєднаної аутоімунної патології. Серед наших пацієнток 37,1% (53/140) страждали на аутоімунні захворювання, в числі яких найчастіше ми відзначали аутоімунний тиреоїдит (30,8%, 44/140). Ревматоїдний артрит мав місце в 3,5% (5/140) хворих, міастенія і псоріаз виявлені в рівній кількості хворих (2,1%, 3/140), вітиліго, вузлувата еритема, еозинофільний геморагічний гранульоматозний васкуліт спостерігали в поодиноких випадках. У деяких пацієнток мало місце поєднання аутоімунної патології різних органів.

Таблиця 4.2

Частота і характер екстрагенітальної патології

Нозологічні форми	2 група, n=140	
	n	%
Захворювання серцево-судинної системи		
НЦД по гіпотонічному типу	18	12,6
НЦД по гіпертонічному типу	7	4,9
Гіпертонічна хвороба	4	2,8
Пролапс мітрального клапану	3	2,1
Комбінована вада серця	1	0,7
Захворювання органів дихання		
Хронічний бронхіт	6	4,2
Бронхіальна астма	13	2,1
Пневмонія в анамнезі	17	11,9
Захворювання органів ШКТ		
Хронічний гастрит	28	19,6
Хронічний гастродуоденіт	6	4,2
Хронічний панкреатит	4	2,8
Виразкова хвороба шлунку	5	3,5
Дискінезія жовчовивідних шляхів	6	4,2
Хронічний холецистит	6	4,2
Жовчокам'яна хвороба	3	2,1
Жировий гепатоз	1	0,7
Апендектомія в анамнезі	24	16,8
Захворювання кісткової системи		
Грижа міжхребцевих дисків	3	2,1
Остеохондроз хребта	7	4,9
Переломи кісток (в т.ч. хребта) в анамнезі	7	4,9

Продовження табл. 4.2

Нозологічні форми	2 група, n=140	
	n	%
Аутоімунні захворювання		
Ревматоїдний артрит	5	3,5
Міастенія	3	2,1
Вітиліго	1	0,7
Аутоімунний тиреоїдит	44	30,8
Еозинофільний геморагічний грануломатозний васкуліт	1	0,7
Вузлова еритема	1	0,7
Анемія неясного генезу	1	0,7
Псоріаз	2	2,1
Неаутоімунні захворювання щитовидної залози		
Гіпотиреоз	28	19,6
Вузловий зоб	31	21,7
Дифузний зоб	6	4,2
Струмектомія	5	3,5
Захворювання сечовидільної системи		
Хронічний пієлонефрит	18	12,6
Хронічний цистит	5	3,5
Сечокам'яна хвороба	4	2,8
Доброякісні захворювання молочних залоз		
Фіброзно-кістозна мастопатія	25	17,5
Фіброзно-жирова трансформація	9	6,3
Фібroadенома молочної залози	3	2,1

Як видно з таблиці 4.2, серед екстрагенітальної патології чверть наших пацієнток мала в анамнезі або в даний час зміни в молочній залозі (25,9%, 37/140). Як правило, в анамнезі виявляли фіброзно-кістозну мастопатію (17,5%, 25/140), рідше зустрічали фіброзно-жирову трансфор-

мацію – 6,3% (9/140) і проліферативні захворювання молочної залози – фіброаденому (2,1%, 3/140).

При аналізі оперативних втручань виявлено, що апендектомію перенесли 16,8% (24/140) пацієнтки, тонзилектомію – 8,4% (12/140) хворих і струмектомію – 3,5% (5/140) жінок.

Структура гінекологічних захворювань у пацієнток основної групи представлена в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Структура гінекологічних захворювань

Нозологічні форми	2 група, n=140	
	n	%
Ендоменіріоз	15	10,5
Аденоміоз	6	4,2
Зовнішній геніальний ендометріоз	12	8,4
Міома матки	18	12,6
Апоплексія яєчника	140	100,0
Функціональні кісти яєчника	17	11,9
Параоваріальна кіста	11	7,7
Хронічний сальпінгоофорит	38	26,6
Рецидивуючий вульво-вагінальний кандидоз	33	23,1
Міко- або уреаплазмоз	23	16,1
Хламідіоз	19	13,3
Генітальна герпетична інфекція	9	6,3
Бактеріальний вагіноз	5	3,5
Кондиломи вульви	9	6,3
Носійство вірусу папіломи людини	11	7,7
Ектопія шийки матки	52	36,4
Патологія ендометрія	20	14,0

Продовження табл. 4.3

Нозологічні форми	2 група, n=140	
	n	%
Гіперплазія ендометрія	4	2,8
Хронічний ендометрит	6	4,2
Поліп ендометрія	8	5,6
Внутрішньоматкові сінехії	2	1,4
Поліп цервікального каналу	4	2,8
Кіста бартолінової залози	1	0,7

Звертає на себе увагу, крім АЯ, яка зустрічалась у всіх хворих 2 групи, висока частота хронічного запального процесу яєчників (26,6%, 38/140) і рецидивуючого вульво-вагінального кандидозу (23,1%, 33/140). Що стосується оперативних втручань, то до включення в протокол дослідження АЯ була виконана лапароскопічно в 110 з 140 хворих (78,6%); лапаротомічно – в 30 з 140 (21,4%), при цьому ушивання/коагуляцію яєчника проводили в 115 з 140 (82,1%), резекцію – відповідно в 24 з 140 (17,9%); гістероскопія з діагностичним вискоблюванням була виконана 19 пацієнткам (13,3%) з огляду на патологію ендометрія або слизової оболонки цервікального каналу. Одній пацієнтці (0,7%) була виконана операція по видаленню кісти бартолінової залози, у 13 жінок (9,1%) в анамнезі мала місце лапароскопія з приводу безпліддя (4/140), з метою міомектомії (5/140), коагуляції вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу очеревини (2/140), видалення сактосальпінгсу (2/140).

Враховуючи, що основним клінічним проявом ГЯ після АЯ є припинення менструацій у молодому віці, при зборі анамнезу особливу увагу ми приділяли оцінці характеру становлення і особливостям виникнення порушень ритму менструацій до розвитку стійкої вторинної аменореї.

Вік менархе коливався від 10 до 18 років і, у середньому, склав $13,2 \pm 1,4$ року. Ранній початок менструального циклу (до 11 років) відмічений в однієї пацієнтки (0,7%), пізніше менархе (після 15 років) мало місце у 8 пацієнток (5,6%), тобто в основної частини хворих менархе було своєчасним. Більшість жінок 121/140 (84,6%) до розвитку захворювання мали регулярний ритм менструацій, з них в 73 (51,0%) – менструальний цикл встановився відразу, у 30 (21,0%) – за період від 6 місяців до 1 року, в 18 (12,6%) – за період в 1,5-2 роки. Проте приблизно у кожній сьомій пацієнтки з ГЯ після АЯ (14,7%, 21/140) порушення менструального циклу відмічені вже з менархе у вигляді олігоменореї. До розвитку порушень ритму менструацій тривалість менструального циклу, у середньому, склала $28,5 \pm 2,5$ дня. Тривалість менструальної кровотечі була $4,9 \pm 0,4$ дня.

Клінічно початок ГЯ після АЯ в 80,4% (115/140) випадків виявлявся олігоменореєю, в 9,1% (13/140) аменореєю і в 10,5% (15/140) спостерігалися маткові кровотечі (рис. 4.1).

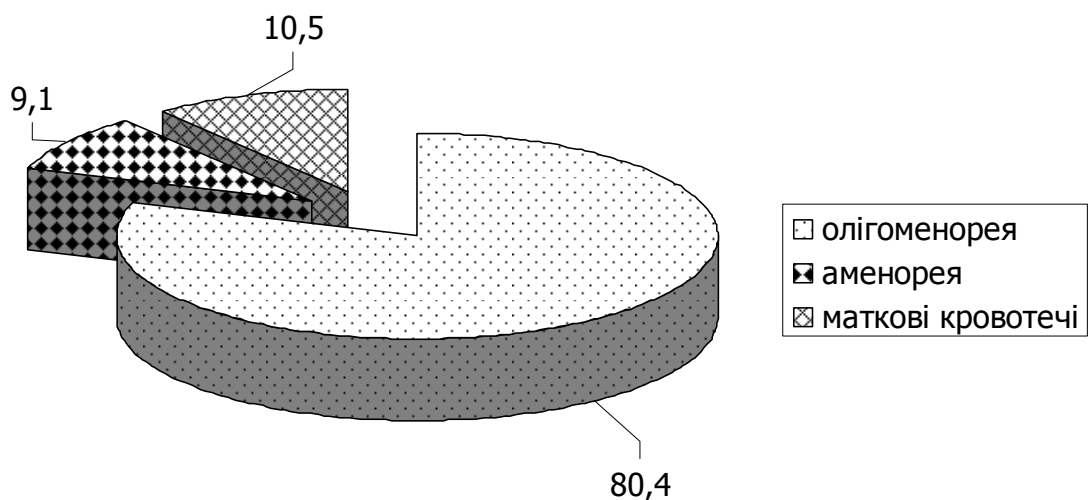


Рис. 4.1. Структура порушень менструального циклу з початку захворювання і до розвитку вторинної аменореї (%).

Тривалість регулярного менструального циклу мала великий розкид (від 4 місяців до 27 років) і, у середньому, склала $12,6 \pm 0,9$ року. При цьому, період від початку порушень менструального циклу до повного їх припинення в 65,4% хворих (85/130) був менше 2-х років, а в 34,6% хворих (45/130) був більше трьох років і, у середньому, склав $3,3 \pm 3,3$ року. Порушення менструального циклу, у середньому, відмічені у віці $27,5 \pm 2,1$ року, тоді як середній вік настання аменореї склав $29,8 \pm 2,4$ року.

Середній вік початку статевого життя у обстежених пацієнток склав $20,0 \pm 1,9$ року. Різні методи контрацепції до настання вторинної аменореї використовувала кожна друга жінка (48,6%, 69/140).

До розвитку захворювання вагітності мали місце у 51,7% жінок (74/140). Всього у наших пацієнток було 198 вагітностей, з яких 115 (58,1%) закінчилися штучними абортами, 14 (7,1%) — вагітностями, що не розвиваються або мимовільними викиднями, 2 (1,0%) — передчасними пологам в 27 тижнів і 28 тижнів вагітності (всі діти загинули), 1 (0,5%) — інтранатальною загибеллю плода.

Отже, лише 65 (32,8%) вагітностей закінчилися своєчасними пологам здоровою дитиною (рис. 4.2).

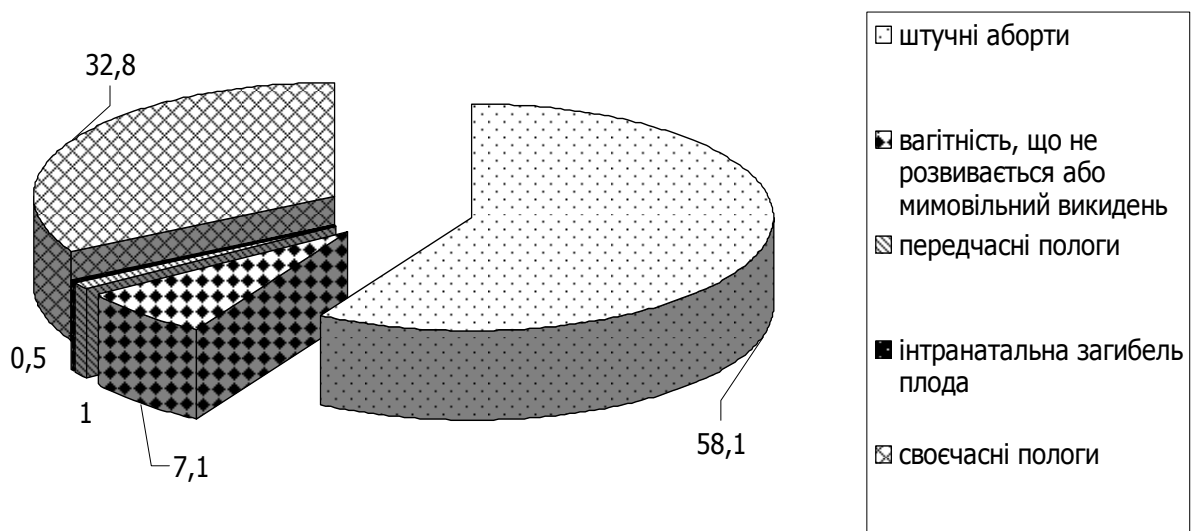


Рис. 4.2. Структура результатів вагітностей (%).

Репродуктивна функція до АЯ успішно (хоч би одні пологи здоровою дитиною) встигла реалізуватися лише в 35,7% (51/140) хворих. Одні пологи мали місце в 26,6% (38/140), двоє – у 8,4% (12/140) жінок, троє – у однієї пацієнтки (0,7%). На підставі вивчення даних репродуктивного анамнезу, до початку розвитку захворювання фертильність була збережена у 51,7% (74/140) пацієнток.

Провідні скарги жінок представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Основні скарги пацієнток

Скарги	2 група, n=140	
	n	%
Порушення менструального циклу	140	100,0
Безпліддя	100	69,9
«Приливи жару»	101	70,6
Головний біль	34	23,7
Запаморочення	15	10,5
Підвищена втомлюваність, зниження працездатності	69	48,2
Депресивний настрій	54	37,8
Дратівливість	58	40,6
Порушення сну	33	23,1
Сухість у піхві	34	23,8
Зниження лібідо	33	23,1
Часте сечовипускання	6	4,2
Стресове нетримання сечі	2	1,4
Випадіння волосся	14	9,8
Підсилене зростання волосся	6	4,2
Підвищення ваги	8	5,6
Підвищення артеріального тиску	8	5,6
Збільшення молочних залоз перед настанням аменореї	2	1,4
Остеоалгії	12	8,4

Так, основною скаргою у всіх хворих було порушення менструального циклу у вигляді вторинної аменореї. «Приливи жару» відзначали 70,6% (101/143) пацієнток, при цьому частота їх коливалась від одного разу в декілька днів до одного разу на годину і, у середньому, склала $8,7 \pm 0,8$ приливів в добу. Однією з частих скарг було безпліддя (69,9%, 100/140), у тому числі на первинне безпліддя скаржилися 42,7% жінок (61/140) і на вторинне безпліддя – 27,3% пацієнток (39/140).

При клінічному обстеженні 140 хворих встановлено: середній зріст жінок становив $164,4 \pm 3,1$ см, середня маса тіла – $60,6 \pm 6,4$ кг, індекс маси тіла (ІМТ), у середньому, в 2 групі жінок склав $22,5 \pm 2,4$ кг/м². Нормальна маса тіла (ІМТ 19-24 кг/м²) виявлена у 69,9% (98/140) жінок, дефіцит маси тіла (ІМТ <18 кг/м²) – у 13,3% (19/140) жінок. Надлишкова маса тіла (ІМТ 25-29 кг/м²) відмічена у 14,0% (20/140) жінок, ожиріння I ступеня – в 2,1% (3/140) і ожиріння II ступеня – у 0,7% (1/140) хворих.

Усі жінки, в основному, мали правильного типа статуру і нормостенічну конституцію. У однієї пацієнтки (0,7%) на шкірі були виявлені де пігментовані плями і поставлений діагноз вітиліго. Інша пацієнтка (0,7%) мала множинні підшкірні міоматозні вузли (вузлувата еритема) і у трьох інших жінок (2,1%) виявлені псоріатичні папули.

Молочні залози були розвинені нормально у всіх пацієнток. Дві з 140 (1,4%) жінок мали імпланти молочних залоз.

При гінекологічному обстеженні у жодної пацієнтки не було виявлено аномалій розвитку зовнішніх статевих органів. При огляді за допомогою дзеркал і кольпоскопії ектопія шийки матки виявлена в 25,2% (36/140) хворих. При бімануальному гінекологічному обстеженні у 35,6% (51/140) жінок тіло матки було нормальної величини, проте у більшості жінок (62,9%, 90/140) відмічено зменшення розмірів матки, а у 1,4% жінок (2/140) воно було збільшене за рахунок міоматозних вузлів. Сухість в піхві і зменшення складчастості слизї оболонки піхви виявлено

у 21,8% (31/140) пацієнток, а ознаки атрофії піхви – у 2,8% (4/140). У 5/140 (3,5%) пацієнток в області вульви виявлені загострені кондиломи.

4.2 Результати ендокринологічних досліджень

Для оцінки стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і наднирково-залозної систем проведено гормональне обстеження у всіх 140 хворих з ГЯ після АЯ. Гормональний статус включав визначення рівня гіпофізарних (ЛГ, ФСГ), яєчникових (Е2, Т, АМГ) і наднирковозалозних (К, ДГА-с, 17-ОП) гормонів, а також рівня ТЕЗГ і дослідження аутоантитіл до антигенів яєчника.

Як показано в таблиці 4.5, рівень ФСГ і ЛГ у хворих з 2 групи був значно вищий, ніж в 2.К.1 підгрупі, і склав для ФСГ $105,7 \pm 10,9$ МО/л і ЛГ $66,0 \pm 4,7$ МО/л, що статистично значимо перевищувало дані жінок 2.К.1 підгрупи ($p < 0,001$). Концентрація Е2 ($79,1 \pm 5,9$ пмоль/л) у жінок 2 групи була значимо нижче, ніж у жінок з регулярним менструальним циклом ($p < 0,001$).

Таблиця 4. 5

Гормональний статус пацієнток

Показник	2 група, n=140	2 К.1 підгрупа, n=15	Нормативні показники для жінок репродуктивного віку
ФСГ (МО/л)	$105,7 \pm 10,9^*$	$5,3 \pm 0,5$	2,0-10,0
ЛГ (МО/л)	$66,0 \pm 4,7^*$	$6,1 \pm 0,6$	2,0-15,0
Е2 (пмоль/л)	$79,1 \pm 5,9^*$	$153,0 \pm 15,3$	150-480
Т аг. (нмоль/л)	$1,0 \pm 0,1^*$	$1,9 \pm 0,2$	1,0-2,5
К (нмоль/л)	$341,8 \pm 27,1$	$421,0 \pm 21,4$	100-500
ДГА-С (нмоль/л)	$4,4 \pm 0,4^*$	$8,3 \pm 0,8$	0,9-11,7
17-ОП (нмоль/л)	$1,9 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	1,1-7,0
ТЕЗГ (нмоль/л)	$88,4 \pm 8,3$	$72,7 \pm 7,8$	18-114

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ відносно 2.К.1 підгрупи.

У середньому, по 2 групі рівень Тзаг. склав $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л, що майже в 2 рази менше, ніж в 2.К.1 підгрупі ($p < 0,001$). Слід відзначити, що концентрація Тзаг. була нижча за норму в 60,7% (85/140) хворих і варіювала від 0,2 до 0,9 нмоль/л, при цьому, у середньому, склала $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л, що можна розцінювати як гіпоандрогенний стан. Концентрація ДГА-С у пацієнток 2 групи також була достовірно знижена порівняно з 2.К.1 підгрупою ($4,4 \pm 0,4$ проти $8,3 \pm 0,8$ нмоль/л, $p < 0,05$), але при цьому залишалася в межах нормативних значень. Рівні К, 17-ОП, ТЕЗГ достовірно не відрізнялися від показників 2.К.1 підгрупи.

З 140 жінок 2 групи рівень АМГ був досліджений у 58 (41,4%) пацієнток (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Концентрація АМГ в сироватці крові

Показник	2 група, n=58			2 К.1 підгрупа, n=15		
	n	%	Концентрація, нг/мл	n	%	Концентрація, нг/мл
АМГ, нг/мл						
Вище чутливої межі методу	12	20,7	$0,26 \pm 0,02^*$	15	100	$2,72 \pm 0,27$
Нижче чутливої межі методу	46	79,3	$< 0,05$			

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$.

У 79,3% (46/58) хворих рівень АМГ був нижчий за чутливість методу ($< 0,05$ нг/мл). У пацієнток з концентрацією АМГ вище за це значення (20,7%, 12/58) його рівень знаходився в межах від 0,06 до 0,65 нг/мл і, у середньому, склав $0,26 \pm 0,02$ нг/мл, що статистично значимо ($p < 0,001$) нижче, ніж в 2.К.1 підгрупі у жінок з регулярним менструальним циклом ($2,72 \pm 0,27$ нг/мл).

Виявлення яєчникових аутоантитіл було проведене 66 хворим 2 групи. Як група контролю були використані 2 типи сироваток: сироватки

15 жінок репродуктивного віку з регулярним ритмом менструацій (2.К.1 підгрупа) і 15 жінок в постменопаузі (2.К.2 підгрупа), які були включені в групу контролю для унеможливлення перехресного реагування яєчникових аутоантитіл і аутоантитіл до рецепторів ФСГ у пацієнток з високим рівнем ФСГ.

Антиоваріальні аутоантитіла вважали позитивними при 6-кратному збільшенні їх концентрації від порогових значень (6 SD) по відношенню до середніх контрольних цифр стандарту ($p < 0,001$), тобто при рівні вище 10 Од/мл.

Як представлено в таблиці 4.7, в 2 групі у 21,2% (14/66) жінок були виявлені позитивні яєчникові антитіла, концентрація яких знаходилася на рівні від 11,4 до 17,5 Од/мл. Зразки крові у жінок контрольних груп були в 100% випадків негативні по наявності яєчникових антитіл ($p < 0,005$). «Великими» діагностичними критеріями, що підтверджують аутоімунний генез ГЯ після АЯ вважають поєднання гіпогонадізму (ФСГ > 40 МО/л, Е2 < 80 пмоль/л), зменшення об'єму яєчників до 2 см і менш, присутність аутоантитіл до антигенів яєчників в діагностично значимих титрах [29, 123]. Враховуючи, що всі пацієнтки з високими титрами аутоантитіл до яєчникових антигенів відповідали даним критеріям, аутоімунна природа ГЯ після АЯ була підтверджена у 21,2% пацієнток.

Таблиця 4.7

Вміст аутоантитіл до оваріального антигену

Показник	2 група, n=66		Група контролю, n=30	
	n	%	2 К.1, n=15	2 К.2, n=15
Позитивні АТ-овар., Од/л	14	21,2	0	0

Поглиблений аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання у пацієнток з аутоімунною формою ГЯ показав, що у цих хворих

значно частіше зустрічалася супутня аутоімунна патологія інших органів порівняно з пацієнтками без наявності антиоваріальних аутоантитіл (71,4%, 10/14 проти 36,5%, 19/52, відповідно, $p=0,02$). Серед супутніх аутоімунних захворювань у хворих з позитивними антиоваріальними антитілами виявлений системний неорганоспецифічний аутопроцес – еозинофільний гранульоматозний геморагічний васкуліт в одному випадку і органоспецифічна патологія – аутоімунний тиреоїдит в 7 і ревматоїдний артрит в 2 випадках.

Для оцінки стану тиреоїдної системи в 140 хворих були визначені рівні вільного тироксинуа (Т4віль.) і тиреотропного гормону (ТТГ), а також показники вмісту аутоантитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і тиреоглобуліну (АТ-ТГ).

Як показано в таблиці 4.8, рівень ТТГ, у середньому, по 2 групі склав $1,9 \pm 0,2$ мМО/л, що не відрізнялося від середніх значень концентрації ТТГ в групі контролю ($p > 0,05$). Проте у 18/140 (12,6%) пацієнток його величина була вища 3,5 мМО/л і знаходилася в інтервалі від 3,6 до 12,3 мМО/л, склавши, у середньому, $5,0 \pm 0,5$ мМО/л, що вказує на зниження функції щитовидної залози у цих хворих. З них у 3 пацієнток рівень ТТГ коливався від 10 до 12,3 мМО/л, що свідчить про високу вірогідність розвитку у них маніфестної форми гіпотиреозу.

Таблиця 4. 8

Показники функції щитовидної залози

Показник	2 група, n=140	2 К.1 підгрупа, n=15
ТТГ, мМО/л	$1,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$
Т4 віль., пмоль/л	$15,2 \pm 4$	$12,3 \pm 1,2$
ТА-ТПО, МО/мл	$101,7 \pm 10,9^*$	$10,1 \pm 1,0$
АТ-ТГ, МО/мл	$104,0 \pm 10,4^*$	$11,1 \pm 1,1$

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ відносно 2.К.1 підгрупи.

Концентрація Т4віл. загалом по 2 групі склала $15,2 \pm 1,4$ пмоль/л, що відповідає нормативним показникам. Проте в 5,6% (8/140) випадків концентрація Т4віл. була нижча за нормативні показники (10-25 пмоль/л), і, у середньому, склала $8,2 \pm 0,5$ пмоль/л. В 4 з цих пацієнток рівень ТТГ був вищий за норму і знаходився в межах 4,9-12,3 мМО/л. Тобто, згідно сучасним переконанням, маніфестна форма гіпотиреозу (одночасне підвищення ТТГ і зниження Т4 віл.) нами виявлена в 4 з 140 пацієнток, що складає 2,8% обстежених. Субклінічна форма гіпотиреозу (підвищення рівня ТТГ поєднано з нормальним рівнем Т4 віл. в крові) виявлена у 9,8% (14/140) пацієнток. Згідно отриманим нами даним можна вважати, що у 12,6% (18/140) пацієнток 2 групи виявлені істотні зміни функції щитовидної залози.

Враховуючи, що ГЯ після АЯ є однієї із складових аутоімунного полігландулярного синдрому, нами було проведено дослідження, направлене на виявлення частки жінок з наявністю підвищених рівнів антитиреоїдних антитіл. Середній рівень антитіл до ТГ по 2 групі склав $104,0 \pm 10,4$ МО/л, що виявилось достовірно вище, ніж в 2.К.1 підгрупі ($11,1 \pm 1,1$ МО/л), $p < 0,005$. При цьому, в 29,4% (42/140) випадків концентрація АТ-ТГ була вища за нормативні дані (35 МО/л) і склала $325,4 \pm 82,3$ МО/л, АТ-ТПО, у середньому, по 2 групі склали $101,7 \pm 10,1$ МО/л, що також виявилось достовірно ($p < 0,005$) вище, ніж в 2.К.1 підгрупі ($10,1 \pm 1,1$ МО/л). Вище за нормативні значення АТ-ТПО виявлені у 30,8% (44/140) пацієнток, при цьому їх рівень в даних хворих склав $290,7 \pm 29,8$ МО/л. Проте згідно сучасним підходам до постановки діагнозу аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) наявність лише тиреоїдних аутоантитіл є недостатнім критерієм постановки діагнозу. «Великими» діагностичними критеріями АІТ є поєднання маніфестного або стійкого субклінічного гіпотиреозу, збільшення об'єму щитовидної залози більше 18 мл, наявність антитіл до тканини щитовидної залози в діагностично значимих

титрах і ультразвукові ознаки аутоімунної патології []. У 10,4% (15/140) пацієнток було виявлено поєднання дійсного маніфестного або субклінічного гіпотиреозу і наявність аутоантитіл до тканини щитовидної залози. Для уточнення діагнозу всім пацієнткам проведено ультразвукове дослідження щитовидної залози.

4.3 Результати інструментальних методів дослідження

Результати ехографічного дослідження геніталій у хворих з вторинною гіпергонадотропною аменореєю відображали гіпопластичні зміни, що відбуваються унаслідок вираженого естрогенного дефіциту.

Згідно з отриманими даними (таблиця 4.9) виявлено значне зменшення розмірів яєчників. Об'єм правого яєчника, у середньому, склав $2,4 \pm 0,6 \text{ см}^3$, лівого – $2,4 \pm 0,8 \text{ см}^3$, що за даними сучасної літератури [69, 83] розцінюється як, безумовно, зменшені, оскільки в репродуктивному віці об'єм яєчників повинен складати $5,7 \pm 0,4 \text{ см}^3$. Потрібно відзначити, що у 69 (48,3%) пацієнток з 2 групи об'єми правих, а у 83 (58,0%) жінок лівих яєчників не перевищували 2 см^3 , складаючи, у середньому, $1,2 \pm 0,2$ і $1,2 \pm 0,2 \text{ см}^3$, відповідно.

Таблиця 4.9

Ехографічні показники розмірів матки і яєчників в жінок 2 групи

Показник	Довжина, см	Ширина, см	Товщина, см	Об'єм, см^3	Фолікули
Матка	$4,1 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4$	$29,3 \pm 2,8$	-
М-ехо	-	-	$0,34 \pm 0,03$	-	-
Правий яєчник	$2,1 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	47,1% (66/140)
Лівий яєчник	$2,0 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	52,9% (74/140)

У правому яєчнику фолікули виявлялися в 52,9% (74/140) випадків і в лівому яєчнику – в 47,9% (66/140) випадків. При цьому, лише в одному яєчнику фолікули візуалізувалися у 25,2% (36/140) пацієнток (рис. 4.3), в двох яєчниках – в 39,1% (56/140), афолікулярний тип яєчників виявлений в 35,7% (51/140).

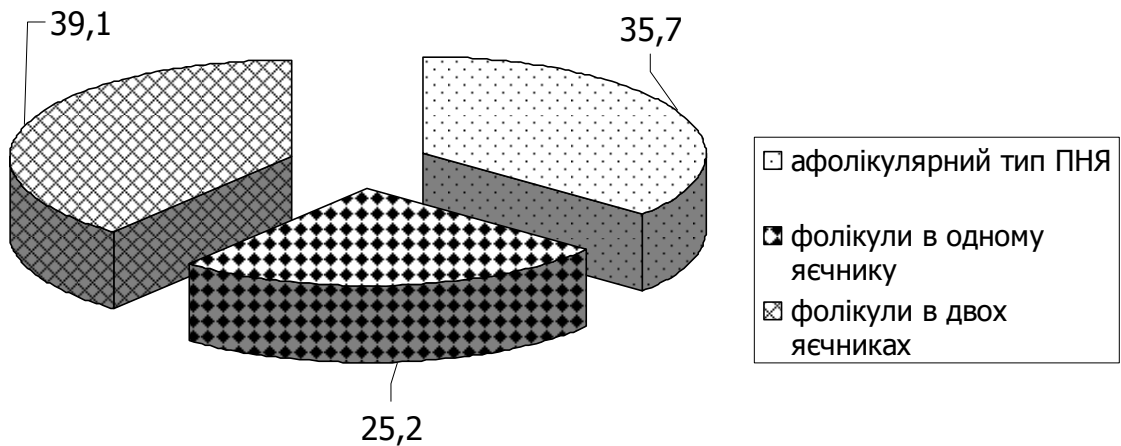


Рис. 4.3. Частота виявлення фолікулів при УЗД.

У 12,6% (18/140) пацієнток була виявлена міома матки, в 4,9% (7/140) – внутрішній ендометріоз (аденоміоз) і у 4,2% (6/140) пацієнток була виявлена патологія ендометрія, яка в 2,8% (4/140) була поліповидним утворенням і у 1,4% (2/140) пацієнток – гіперплазію ендометрія. Параоваріальні кісти візуалізовані в 7,7% (11/140) хворих.

Дані ехографічного дослідження щитовидної залози дозволяли визначити збільшення або зменшення розмірів і об'єму залози, а також оцінити її ехогенність, оскільки останнє є одним з ведучих ультразвукових діагностичних критеріїв розвитку аутопроцесу (таблиця 4.10). Згідно з результатами проведеного дослідження об'єм щитовидної залози по 2 групі, у середньому, дорівнював $14,3 \pm 1,4$ мл, проте у 18,9% (27/140)

пацієнток він був більше 18 мл, склавши $22,3 \pm 1,9$ мл, що є ультразвуковим критерієм, що входить до складу «великих» ознак, на підставі яких діагностується аутоімунний тиреоїдит.

Таблиця 4.10

Результатів УЗД щитовидної залози в жінок 2 групи

Об'єкт дослідження	Показники розмірів щитовидної залози, n=140
Права доля щитовидної залози, см	$4,7 \pm 0,5 \times 1,9 \pm 0,4 \times 1,5 \pm 0,3$
Ліва доля щитовидної залози, см	$4,6 \pm 0,7 \times 2,0 \pm 0,4 \times 1,5 \pm 0,3$
Об'єм щитовидної залози, мл	$14,3 \pm 1,4$
Товища перешийка, см	$0,4 \pm 0,01$
Характеристика:	Частка пацієнток 2 групи:
- зменшений об'єм залози (< 9 мл)	10,5% (15/140)
- збільшений об'єм залози (> 18 мл)	18,9% (27/140)
- зниження ехогенності	15,4% (22/140)
- підвищення ехогенності	14,0% (20/140)
- вузли щитовидної залози	30,1% (43/140)

Отже, не дивлячись на те, що 30,8% (44/140) жінок вказували на наявність в анамнезі раніше виставленого діагнозу аутоімунного тиреоїдиту, згідно сучасним підходам нам удалося лабораторно підтвердити дійсний аутоімунний тиреоїдит лише у 10,4% (15/140) жінок. У 2,8% (2/72) хворих одна доля щитовидної залози (у однієї хворої права, в іншій – ліва) не візуалізувалася, оскільки була оперативно видалена. Вузлова гіперплазія щитовидної залози була виявлена в 30,1% (43/140) випадках. У 3,5% (5/140) пацієнток згідно ультразвуковим критеріям (наявність ділянок зниженої ехогенності) був виставлений попередній ультразвуковий діагноз АІТ, який, проте, не був підтверджений лабораторними дослідженнями. В той же час в 1,4% (2/140) хворих за наявності гормо-

нальних ознак клінічного і субклінічного гіпотиреозу об'єм щитовидної залози був в межах норми. Ці жінки вимагають подальшого спостереження з щорічним ультразвуковим контролем, оскільки згідно з сучасними даними ризик формування аутоімунного тиреоїдиту у пацієнток з наявністю антитіл до щитовидної залози складає 2,1% в рік [123].

Лапароскопія була виконана 50,7% (71/140) пацієнткам 2 групи. Характерні лапароскопічні ознаки виснаження яєчників (двостороннє зменшення яєчників, біляста потовщена капсула яєчників, відсутність фолікулів, стигм і жовтого тіла) мали місце в 78,9% (56/71) хворих. Разом зі зменшенням розмірів яєчників в 12,7%, (9/71) хворих були виявлені окремі фолікули і в 2,8% (2/71) «стигми» овуляції. Кісти яєчників мали місце в 9,9% (7/71) хворих (таблиця 4.11).

Таблиця 4. 11

Результати, отримані в ході лапароскопії

Характеристика	Пацієнтки 2 групи, n=71	
	n	%
Гіпоплазія матки	22	31,0
Зменшені розміри яєчників	66	93,0
Фолікули в яєчниках візуально	9	12,7
Кіста яєчника	7	9,9
«Стигма» овуляції	2	2,8
Субсерозна міома матки	4	5,6
Зовнішній геніальний ендометріоз	9	12,7
Аденоміоз, вузлова форма	1	1,4
Параоваріальна кіста	10	14,1
Нормальна прохідність маткових труб	62	87,3
Об'єм правого яєчника, см ³	2,1±0,2	
Об'єм лівого яєчника, см ³	2,0±0,2	

Після ретельного огляду яєчників робили біопсію обох яєчників за допомогою щипців. З даних таблиці 4.12 видно, що, не дивлячись на стійку гіпергонадотропну аменорею, премордіальні фолікули були збережені в 36,6% (26/71) хворих. Одне або декілька жовтих тіл на різних стадіях регресу виявлено у 7,0% (5/71) пацієнток, фолікулярні кісти - у 5,6% (4/71) хворих.

Таблиця 4.12

Результати гістологічного дослідження яєчникової тканини

Характеристика	Пацієнтки 2 групи, n=71	
	n	%
Фолікули	26	36,6
Атретичні фолікули	11	15,5
Фолікулярна кіста	4	5,6
Цистаденома	2	2,8
Жовте тіло (в т.ч. кіста жовтого тіла)	5	7,0
Білі тіла	24	33,8
Інклюзійні кісти	13	18,3
Фіброзні тіла	24	33,8
Фіброз строми	28	39,4
Стан оболонки:		
- виснаження	8	11,3
- потовщення	6	8,5
- нерівномірна товщина	2	2,8
Периоофорит	10	14,1
Лютеїнізація theca interna	4	5,6
Дистрофія theca interna	2	2,8
Вогнища звапніння	4	5,6
Мікропапілоз	6	8,6
Гіаліноз	2	2,8
Жирова дистрофія строми	1	1,4
Стромальна гіперплазія	2	2,8

Отже, в процесі першого етапу обстеження було виявлено, що, не дивлячись на рівні менопауз гонадотропінів у всіх пацієнток і рівень АМГ нижче за чутливість методу в 79,3% (46/58) хворих, все ж фолікулярний апарат виявляється у 64,3% (92/140) пацієнток за допомогою сонографії і у 36,6% (26/71) пацієнток – при гістологічному дослідженні яєчникової тканини, що свідчить про неповне виснаження фолікулярного резерву в цієї частини хворих. Родинна форма ГЯ виявлена в 29,4% (42/140) хворих, аутоімунний варіант перебігу захворювання діагностований у 21,2% (14/66) пацієнток.

4.4 Особливості стимуляції овуляції та донації ооцитів

Після оцінки гормонального статусу і стану яєчників за допомогою УЗД, з 140 пацієнток 2 групи було виділено 35 жінок, що наполягають на настанні вагітності за рахунок власних яйцеклітин. Пацієнтки були розділені випадковим (рандомізованим) чином: 2.1 підгрупі (n=18) було проведено традиційну схему стимуляції яєчників за допомогою аФСГ після попередньої десенситизації гіпофіза агоністами гонадотропін-релізінг гормону (так званий «довгий» протокол, протокол 1; 2.2- підгрупі (n =17) – удосконалена схема стимуляції овуляції також аФСГ, але на тлі прийому високих доз ЕЕ2 (протокол 2).

Перед описом результатів проведеного лікування представляється необхідним проаналізувати основні клініко-лабораторні показники хворих, включених в протоколи стимуляції (таблиця 4.13). З представленої таблиці видно, що пацієнтки з 2.1 і 2.2 підгруп були ідентичні за віком ($32,6 \pm 3,5$ і $32,8 \pm 3,7$ року, $p > 0,05$) і середній тривалості аменореї ($3,9 \pm 0,4$ і $5,3 \pm 0,8$ років, $p > 0,05$). Супутня аутоімунна патологія була представлена ревматоїдним артритом поза загостренням в одному випадку, вузлуватою еритемою також поза загостренням в іншому випадку і АІТ у 12 пацієнток.

Таблиця 4.13

**Клініко-лабораторні показники перед початком протоколів
стимуляції овуляції**

Показники	Протокол 1, n=18	Протокол 2, n=17
Середній вік, роки	32,6±0,4	32,8±0,8
Тривалість аменореї, роки	3,9±0,4	5,3±0,8
Вік настання аменореї, роки	28,7±2,2	27,5±2,8
Тривалість наявності менструацій, роки	15,2±1,3	14,4±1,2
Сімейна форма ПНЯ	5,6% (1/18)	11,8% (2/17)
Супутня аутоімунна патологія	27,8% (5/35)	52,9% (9/17)
Безпліддя I	72,2% (13/18)	70,6% (12/17)
Концентрація:		
- ФСГ, МО/л	75,9±6,2*	121,7±9,2*
- ЛГ (МО/л)	42,0±2,4*	61,9±5,7*
- Е2 (пмоль/л)	287,5±31,0*	65,7±5,6*
- Тзаг.(нмоль/л)	0,84±0,13	0,75±0,11
- ТЕЗГ (нмоль/л)	104,0±10,0	105,9±10,7
- ТТГ (мМО/л)	2,3±0,5	1,7±0,2
- Т4 зв.(нмоль/л)	16,9±1,5	17,0±1,1
- АМГ (нг/мл), n=28	n=12, 0,43±0,06*	n=16, 0,10±0,01*
- нормальна (1,0-2,5 нг/мл)	25% (3/12)	0*
- знижена (0,9-0,1 нг/мл)	25% (3/12)	12,5% (2/16)
- різко знижена (<0,09 нг/мл)	50% (6/12)	87,5% (14/16)
Позитивні аутоантіла		
До антигенів щитовидної залози	27,8*% (5/18)	35,3% (6/17)
До антигенів яєчника, n=26	8,3% (1/12)	21,4% (3/14)
Об'єми яєчників за даними УЗД		
Правий, см ³	2,2±0,5	1,8±0,2
Лівий, см ³	1,7±0,2	1,8±0,2

Продовження табл. 4.13

Показники	Протокол 1, n=18	Протокол 2, n=17
Наявність фолікулів за даними УЗД:	83,3% (15/18)	70,6% (12/17)
- в одному яєчнику	27,7% (5/18)	41,2% (7/17)
- у двох яєчниках	55,6% (10/18)	29,4% (5/17)
ЧАФ <5	100% (18/18)	100% (17/17)
Товщина ендометрія за даними УЗД (на 5-7-й день циклу на ЗГТ або на фоні аменореї)	0,34±0,04	0,30±0,03
Фолікули за даними гістологічного дослідження біоптатів яєчника (n=28):	57,1% (8/14)	28,6% (4/14)
- поодинокі	62,5% (5/8)	75% (3/4)
- множинні	37,5 (3/8)	25,0% (1/4)

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ відносно 2К.1 підгрупи.

Більшість пацієнток, як з першої, так і з другої підгрупи ніколи не мали вагітностей (72,2%, 13/18 і 70,6%, 12/17, відповідно, $p > 0,05$), що, проте, в деяких наших хворих було зв'язано із застосуванням контрацепції до настання аменореї, тому важко сказати, чи було у них первинне безпліддя достеменним або до дебюту захворювання їх фертильність залишалася нормальною.

Гормональне обстеження, що включає визначення концентрації ФСГ, ЛГ, Е2, Тзаг., ТЕЗГ, тиреоїдних гормонів, було проведено у всіх 35 жінок, оцінка сироваткової концентрації АМГ мала місце лише у 28 пацієнток (80%). Звертає на себе увагу достовірно нижча середня концентрація ФСГ ($p = 0,002$) і ЛГ ($p = 0,023$), а також достовірно вищі концентрації Е2 ($p = 0,003$) у жінок в підгрупі 2.1. Проте, враховуючи той факт, що ці хворі на момент обстеження отримували ЗГТ, відмінності сповна з'ясовані. Середні значення сироваткового рівня АМГ у пацієнток в 2.1 підгрупі склали $0,43 \pm 0,04$ нг/мл і в 2.2 підгрупі – $0,10 \pm 0,01$ нг/мл ($p = 0,029$).

При цьому, в 2.1 підгрупі концентрація АМГ була в межах норми (1,0-2,5 нг/мл) у 3 пацієток (25%) і в межах від 0,1 до 0,9 нг/мл – в інших 3 (25%) пацієток, що також однозначно розцінюється як висока для пацієток з ГЯ після АЯ. У другій підгрупі в 2 хворих (12,5%) рівень АМГ знаходився в межах від 0,1 до 0,9 нг/мл, а у останніх жінок (87,5%, 14/16) він був менше 0,09 нг/мл. Враховуючи досить високі для даного контингенту хворих сироваткові концентрації АМГ, ми проаналізували рівень даного гормону у кожної конкретної пацієнтки (таблиця. 4.14).

Таблиця 4.14

Концентрація АМГ

Номер пацієнтки	Протокол 1	Протокол 2
	АМГ, нг/мл	АМГ, нг/мл
1		<0,05
2	1,46	<0,05
3		<0,05
4	<0,05	<0,05
5	<0,05	<0,05
6	<0,05	<0,05
7	<0,05	0,08
8	0,17	<0,05
9	0,16	<0,05
10	0,65	0,18
11	<0,05	<0,05
12	-	-
13	-	<0,05
14	-	<0,05
15	1,12	0,64
1	2	3
16	-	0,06
17	<0,05	<0,05
18	1,28	00,08

Рівень аутоантитіл до антигенів щитовидної залози (АТ-ТГ і АТ-ТПО) був визначений у всіх 35 пацієнток, тоді як рівень антиоваріальних аутоантитіл – лише в 26 з 35 пацієнток (74,3%). Аутоантитіла до антигенів щитовидної залози і яєчників в діагностично значимих титрах були виявлені в 35,3 і 21,4% пацієнток з 2.1 підгрупи і в 27,8 і 8,3% пацієнток з 2.2 групи, відповідно ($p>0,05$).

До початку терапії за даними УЗД у всіх хворих виявлено зменшення об'єму обох яєчників (правий – $2,2\pm0,5$ і $1,8\pm0,2$ см³, лівий – $1,7\pm0,2$ і $1,8\pm0,2$ см³ в 2.1 і 2.2 підгрупах, відповідно, $p>0,05$). У більшості жінок за даними УЗД в яєчниках були виявлені фолікули, проте у всіх пацієнток їх число не перевищувало 5. Лапароскопія з гістологічним дослідженням біоптованої яєчникової тканини раніше була виконана 28 хворим (80%). Фолікули в біоптатах були виявлені у 57,1% (8/14) пацієнток з 2.1 підгрупи і у 28,6% (4/14) пацієнток з 2.2 групи, $p>0,05$.

Виходячи з вище представлених даних, можна дійти висновку про рівнозначність пацієнток, включених в даний етап дослідження, як по клінічних, так і по лабораторних характеристиках. Порівняльний аналіз протоколів стимуляції представлений в таблиці 4.15.

Таблиця 4 15

Порівняльний аналіз двох протоколів стимуляції яєчників

Показник	Протокол 1	Протокол 2	p
ФСГ до початку протоколу, МО/л	$75,9\pm6,2$	$121,7\pm9,2$	0,002
ФСГ після аГнРГ або ЕЕ2, МО/л	$14,7\pm1,3$	$14,0\pm1,4$	$>0,05$
ЛГ до протоколу, МО/л	$42,0\pm4,4$	$61,9\pm6,7$	0,023
ЛГ після аГнРГ або ЕЕ2, МО/л	$14,1\pm1,5$	$25,5\pm2,2$	0,009
Е3 до протоколу, пмоль/л	$2875,5\pm13,0$	$65,7\pm6,1$	0,003
Е3 на фоні овуляції, пмоль/л	$724,5\pm70,2$	$1160,8\pm114,9$	0,016
Товщина ендометрія до протоколу, см	$00,34\pm00,04$	$0,30\pm0,003$	$>0,05$

Продовження табл. 4.15

Показник	Протокол 1	протокол 2	p
Товщина ендометрія на фоні стимуляції овуляції (макс.), см	00,9±0,06	1,1±0,02	0,030
Число фолікулів, що ростуть	1,0±0,1	1,25±0,1	>0,05
Середньодобова доза аФСГ, МО/доба	328,5±29,5	264,0±21,1	0,003
Тривалість стимуляції, дні	11,2±1,3	13,8±11,9	0,020
Сумарна доза аФСГ, МО	3613,9±233,0	3889,7±281,5	>0,05
Побічні реакції, що спостерігаються при використанні протоколів:	5,6% (1/18)	76,5% (13/17)	<0,001
- гемостазіологічні	0	70,6% (12/17)	<0,001
- гепатотоксичні	0	41,2% (7/17)	0,029
- підйом АТ	5,6% (1/18)	0	>0,05
- підвищення апетиту	0	5,9% (1/17)	>0,05

Не дивлячись на використання різних по механізму дії препаратів для пригнічення гонадотропної функції гіпофіза концентрація сироваткового ФСГ достовірно знизилася в обох протоколах (з $75,9 \pm 6,2$ до $14,7 \pm 1,3$ МО/л в протоколі 1, $p < 0,001$; і з $121,7 \pm 19,2$ до $14,0 \pm 1,8$ МО/л в протоколі 2, $p < 0,001$), при цьому стартовий рівень даного гормону перед призначенням аФСГ в двох підгрупах практично не розрізнявся ($14,7 \pm 1,3$ і $14,0 \pm 1,8$ МО/л, $p > 0,05$). Після блокади гонадотропної функції гіпофіза середня концентрація ЛГ була статистично значимо нижче у жінок в 2.1 підгрупі ($14,1 \pm 1,5$ і $25,5 \pm 2,2$ МО/л, $p = 0,009$).

У результаті проведення 18 хворим традиційної схеми стимуляції яєчників по «довгому» протоколу у 2 пацієток (11,1%) по одному фолікулу досягли діаметру 18 мм, після чого їм була введена овуляторная доза ХГЛ. У однієї хворої була зафіксована овуляція, підтверджена даними УЗД (зникнення домінантного фолікула, поява вільної рідини

в позаматковому просторі) і рівнем прогестерону в крові (31,2 нмоль/л). Пацієнтка була виписана додому для природного зачаття. Іншій пацієнтці була виконана TVP фолікула і отриманий один ооцит, який надалі був запліднений. Проте через те, що після запліднення не відокремилося друге полярне тільце, програма була перервана до етапу перенесення ембріона в порожнину матки. В інших 4 хворих (22,2%) в процесі стимуляції було відмічено зростання фолікулів (по одному фолікулу у кожної пацієнтки), які досягли діаметру 11-15 мм, проте в подальшому зазнали атрезію.

В результаті проведення в 17 хворих удосконаленої схеми стимуляції яєчників з попередньою терапією високими дозами ЕЕ2 у 4 пацієнток (23,5%) був досягнутий позитивний ефект. З них у однієї пацієнтки 2 фолікули і у 2 інших пацієнток по одному фолікулу досягли середнього діаметру 18 мм, і їм була введена овуляторна доза ХГЛ. Одній пацієнтці була виконана TVP фолікула, проте ооциту отримано не було. У трьох інших хворих була зафіксована овуляція, підтверджена як за допомогою УЗД, так і по сироватковій концентрації прогестерону (29,7-38,5 нмоль/л). Одній з них була виконана штучна інсемінація спермою чоловіка двічі з перервою у 48 годин, а дві інші були виписані із стаціонару для природного зачаття. Ще в двох хворих (11,8%) з 2.2 підгрупи у відповідь на індукцію овуляції по одному фолікулу досягли діаметру 11 і 15 мм, проте в подальшому зазнали атрезію. На жаль, жодної вагітності не настало.

Не дивлячись на те, що в 2.2 підгрупі овуляція була досягнута в 4 хворих (23,5%, 4/17), а в 2.1 підгрупі лише в двох (11,1%, 2/18), різниця виявилася статистично не значимою ($p > 0,05$). На рисунку 4.4 показано, що число жінок без активації фолікулогенезу в обох групах не відрізнялося (66,7%, 12/18 і 64,7%, 11/17/ $p > 0,05$), проте в тієї, що залишилася одній третині хворих спостерігалось зростання фолікулів. При цьому,

в 2.1 підгрупі у 22,2% (4/18) пацієнток, а в 2.2 підгрупі лише в 11,8% (2/17) в подальшому сталася атрезія фолікулів.

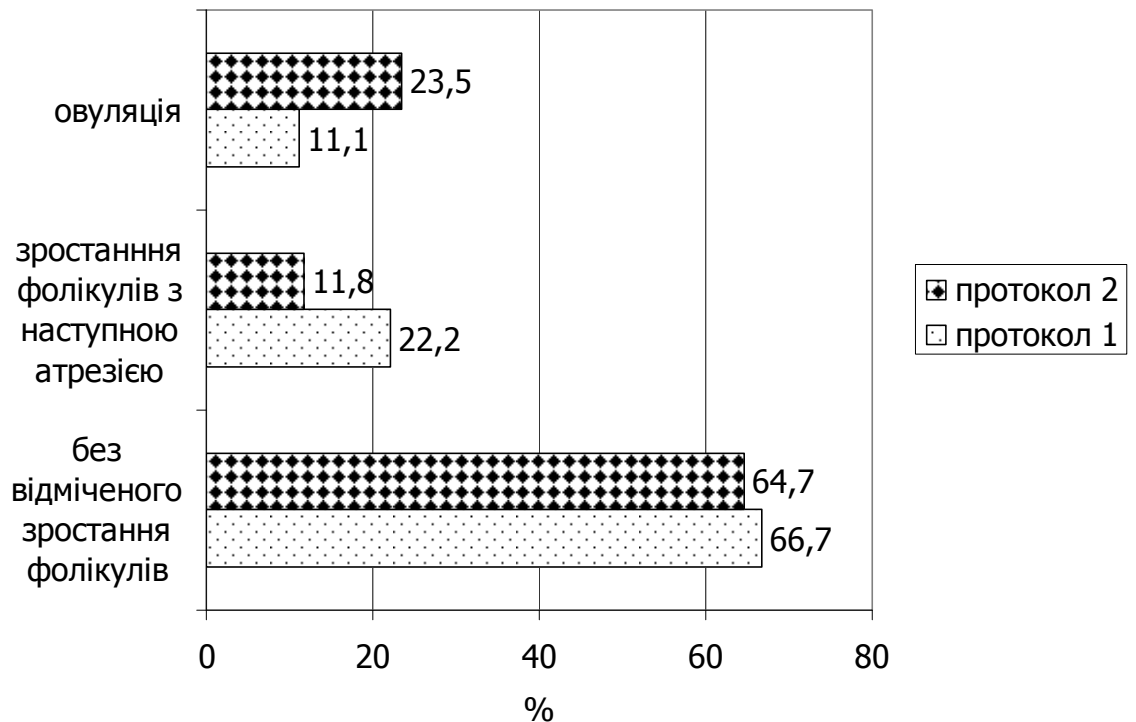


Рис. 4.4. Результати стимуляції яєчників гонадотропінами на тлі вживання аГнРг або високих доз ЕЕ2.

Звертає на себе увагу, що при порівняльній оцінці динаміки зростання концентрації Е2 в двох протоколах були виявлені статистично значимо нижчі середні значення Е2 у пацієнток в 2.1 підгрупі, не дивлячись на додаткову терапію натуральним естрогеном в 77,8% (14/18) хворих. При цьому, слід пам'ятати, що на тлі прийому натурального естрогену, на відміну від ЕЕ2, їх концентрація визначається при лабораторному дослідженні, тим самим підвищуючи реальний рівень ендогенного Е2 [29].

При порівняльному аналізі середніх максимальних концентрацій Е2 у пацієнток із зафіксованою овуляцією вона виявилася в 1,5 рази вище у пацієнток в 2.2 підгрупі, ніж в 2.1 підгрупі ($1160,8 \pm 114,9$ і $724,5 \pm 78,2$ пмоль/л, $p=0,016$). Індивідуальний аналіз максимальних концентрацій Е2

на тлі використання натурального естрогену або без таких у пацієнток з 2.1 підгрупи показав, що високі концентрації E2 (більше 500 пмоль/л) були відмічені в 50% (2/4) хворих без вживання натурального естрогену і в 57,1% (8/14) випадків при їх використанні. Отже, вживання натурального естрогену у пацієнток з 2.1 підгрупи в даному випадку не впливало на отриману залежність тому, що як мінімум в половині всіх випадків їх прийом не змінив дійсну картину функціональної активності яєчників, що побічно дозволяє судити про ендогенний генез рівня лабораторно певного E2. Це також підтверджує той факт, що у хворих з 2.1 підгрупи середні рівні E2 в процесі стимуляції овуляції значимо не відрізнялися між пацієнтками з і без активації фолікулогенезу згідно УЗД. В той же час, у 2.2 підгрупі у пацієнток з візуалізацією зростання фолікулів по УЗД рівень E2 в сироватці крові статистично значимо був вище, ніж у жінок без відміченого зростання фолікулів при сонографії.

Зважаючи на те, що до початку протоколу товщина ендометрія в двох підгрупах хворих не відрізнялася ($0,34 \pm 0,04$ і $0,30 \pm 0,03$ см, $p > 0,05$), враховуючи двотижневий прийом високих доз EE2, що продовжується в процесі стимуляції яєчників, максимальна товщина ендометрія у хворих в 2.2 підгрупі статистично значимо була більше, ніж у пацієнток в 2.1 підгрупі ($1,1 \pm 0,1$ і $0,9 \pm 0,06$ см, відповідно, $p = 0,03$). При порівняльній оцінці динаміки зростання ендометрія в процесі дослідження, товщина М-ехо-камера за даними УЗД стала значимо більше у пацієнток в 2.2 підгрупі, ніж в 2.1 підгрупі, вже після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза. Використовувана в протоколі 1 середньодобова доза а-ФСГ була в 1,5 рази вище, ніж в протоколі 2 ($328,5 \pm 29,5$ і $264,0 \pm 21,1$ МО/добу, відповідно, $p = 0,003$), проте, у середньому, менше число днів стимуляції в протоколі 1 ($11,2 \pm 2,3$ і $13,8 \pm 1,9$ дня, $p = 0,020$) призвело у результаті до однакової курсової дози препарату ($3613,9 \pm 388,7$ і $3889,7 \pm 160,8$ МО, $p > 0,05$) на цикл стимуляції. При порівняно тривалості стимуляції і сумар-

ної дози аФСГ у пацієток з овуляцією і без такої достовірних відмінностей виявлено не було.

Для встановлення можливого зв'язку зростання фолікулів з деякими лабораторними показниками ми провели кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R) (таблиця 4.16).

Таблиця 4.16

Взаємозв'язок діаметру максимального фолікула з концентрацією ФСГ, E2, АМГ, сумарною дозою аФСГ і тривалістю стимуляції

Показники	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R	p
Діаметр фолікула max / концентрація ФСГ після блокади гонадотропної функції гіпофіза	0,23	0,008
Діаметр фолікула max / концентрація АМГ	0,31	0,067
Діаметр фолікула max / діаметр фолікулів до початку терапії	0,40	0,033
Діаметр фолікула max / E2 максимальний	0,61	0,0001
Діаметр фолікула max / сумарна доза гонадотропінів	0,002	0,99
Діаметр фолікула max / тривалість стимуляції	0,03	0,86

При кореляційному аналізі була виявлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією E2 в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендогенний генез високих рівнів E2, що свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Також був виявлений «помірний» зв'язок між розміром максимального фолікула в процесі стимуляції з розміром фолікулів до початку протоколу ($p=0,40$), і повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією ФСГ після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропінів, що вводяться, і тривалістю стимуляції яєчників.

Аналіз частоти побічних реакцій показав, що вживання нового протоколу стимуляції яєчників на фоні ЕЕ2 з високою мірою статистичної значущості призводить до більшого їх числа, ніж використання традиційного «довгого» протоколу. У 2.1 підгрупі побічні реакції були зафіксовані лише у однієї пацієнтки (5,6%), а в 2.2 підгрупі – в 13 (76,5%).

Одна пацієнтка, включена в 2.1 підгрупу страждала вегето-судинною дистонією за змішаним типом, і у неї мали місце у край рідкі і незначні (до 130/80 мм рт.ст.) підйоми артеріального тиску (АТ) в анамнезі. В процесі стимуляції овуляції у даного хворого була відмічена артеріальна гіпертензія з максимальним підйомом АТ до 160/100 мм рт.ст, унаслідок чого їй було потрібно додаткове призначення гіпотензивної терапії з позитивним ефектом, що дозволило продовжити терапію, що проводилася.

Використання ЕЕ2 тривалий період (близько 4-5 тижнів) у високих дозах сприяло виникненню значимого числа (76,5%, 13/17) побічних реакцій, частота яких представлена на малюнку 4.5.

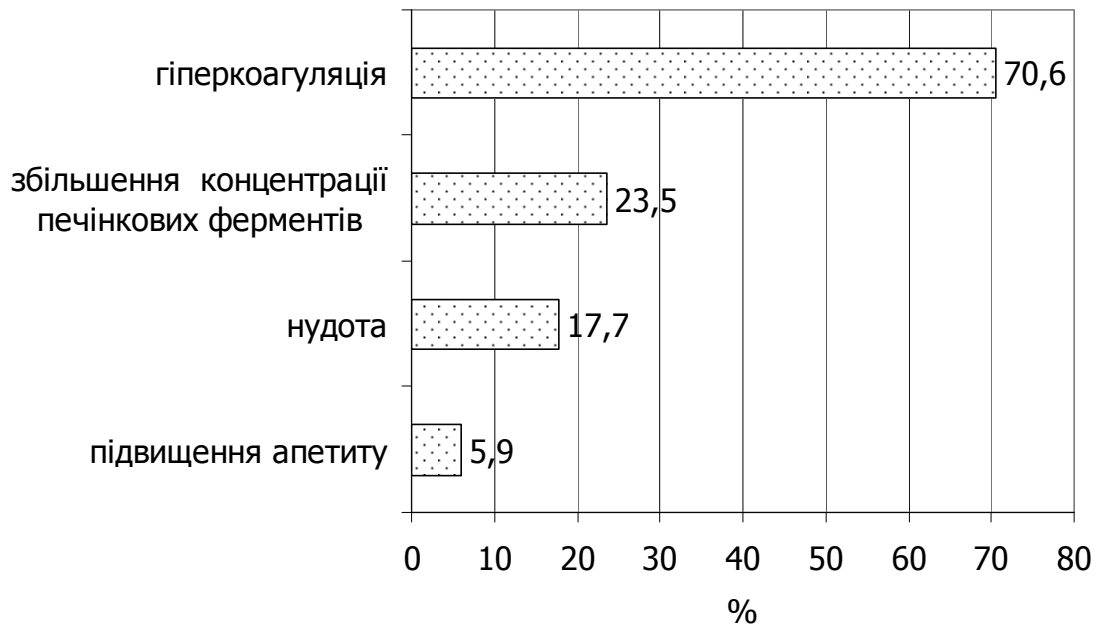


Рис. 4.5. Частота побічних реакцій, спостережуваних при використанні протоколу 2.

Зважаючи на той факт, що одним з критеріїв включення в 2.2 підгрупу дослідження була відсутність змін показників гемостазіограми, у 70,6% (12/17) хворих на тлі прийому високих доз ЕЕ2 була відмічена гіперкоагуляція різного ступеня тяжкості. Динаміка середніх значень гемостазіологічних показників на тлі щоденного прийому 0,15 міліграм ЕЕ2 порівняно з вихідними значеннями представлена в таблиці 4.17.

Встановлено, що вже після двох тижнів прийому ЕЕ2 було виявлено статистично значиме підвищення в крові фібриногену і Д-димера і зниження концентрації антитромбіну ІІІ, що вказує на активацію внутрішньосудинного згортання крові. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень це зажадало додаткового призначення пацієнткам антиагрегантів – ацетилсаліцилової кислоти і антикоагулянтів – надропарина кальцію (фраксипарин).

Надалі, в процесі стимуляції овуляції було відмічено значиме подовження середніх значень АПТЧ (активованого парціального тромбoplastинового часу) і тромбінового часу, що, мабуть, зв'язано з використанням прямих антикоагулянтів. Динаміка зміни гемостазіограми у пацієнток, що проходять стимуляцію яєчників по другому протоколу, свідчить, що навіть не дивлячись на використання антикоагулянтної і антиагрегантної терапії, повна нормалізація гемостазіограми мала місце лише через місяць після повної відміни ЕЕ2.

Гепатотоксична дія естрогену виявилася в 17,6% хворих (3/17) у вигляді нудоти і в 23,5% хворих (4/17) у вигляді помірного збільшення в крові печінкових трансаминаз (АСТ до $75,5 \pm 7,4$ Од/л і АЛТ до $104,0 \pm 15,7$ Од/л, при нормі до 35 Од/л), через що ці пацієнтки отримували гепатопротектори.

Зважаючи на високу частоту побічних реакцій, що виникли в процесі проведення протоколу 2 жодного ускладнення, у тому числі з боку судинної системи, виявлено не було.

Таблиця 4.17

Динаміка показників гемостазіограми протягом терапії етинілестрадіолом

Показник	Початково перед ЕЕ ₂	2 тижні прийому ЕЕ ₂	3-5 день стимуляції	6-9 день стимуляції	10-13 день стимуляції	14-17 день стимуляції	18-21 день стимуляції
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – виражає протромбіновий час	0,99±0,03	0,99±0,04	1,01±0,11	0,99±0,11	0,98±0,05	0,97±0,07	1,02±0,18
Фібриноген, мг/дл	344,2±35,9	412,0±40,4*	408,0±38,0*	401,8±38,6*	404,8±42,4*	398,9±34,5	402,2±42,7*
Протромбіновий індекс (ПІ), %	104,2±7,0	103,5±8,7	101,9±10,2	103,8±10,3	103,4±8,6	105,9±11,5	103,8±9,6
АПТЧ (чутливе к ВА), с	37,2±3,5	37,1±3,4	37,6±2,8	40,5±5,2*	40,4±5,1*	39,7±3,2*	40,5±3,8*
АПТЧ (Каолін), с	31,3±2,6	31,0±2,0	31,4±1,7	32,6±2,2*	32,6±2,2*	32,0±2,1	32,7±2,2*
Тромбіновий час, с	15,3±0,9	15,3±0,8	15,5±1,4*	16,2±1,9*	16,5±1,8*	16,4±1,6*	16,5±1,8*
Антитромбін ІІІ, %	101,1±10,6	89,9±10,5*	84,1±10,2*	85,8±10,6*	87,0±10,4*	85,3±10,2*	86,9±10,2*
Д-димер, мкг/мл	0,23±0,01	0,58±0,05*	0,57±0,04*	0,56±0,06*	0,60±0,09*	0,49±0,02*	0,37±0,03*

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$ от исходных значений.

Отже, проведені протоколи стимуляції овуляції показали, що зважаючи на невелике число успішних циклів стимуляції (11,1%, 2/18 при вживанні схеми з аГнРг і 23,5%, 4/17 при використанні схеми з ЕЕ2), даний контингент хворих здібний до відновлення функції яєчників у відповідь на екзогенну стимуляцію фолікулогенезу. Через високу частоту побічних реакцій, в протоколі 2 (з ЕЕ2) ми спостерігали адекватніший, згідно рівням естрадіолу, розвиток фолікулів і позитивний ефект в більшого числа пацієнток, що, проте, враховуючи невелику вибірку, не підтвердилося статистично. Все представлене вище свідчить про необхідність проведення більшого числа циклів стимуляції у кожної пацієнтки, ретельнішому відбору хворих для зменшення частоти побічних реакцій і розробки прогностичних критеріїв успішної індукції овуляції для поліпшення ефективності схем стимуляції і збільшення вірогідності настання вагітності, що проводяться.

Другим етапом аналізу проведених протоколів стимуляції яєчників стало виявлення можливих прогностичних критеріїв досягнення у них індукованої овуляції. Для цього після завершення протоколів, незалежно від використовуваної схеми стимуляції, пацієнток було розподілено, відповідно відповіді на проведене лікування, на 3 підгрупи: підгрупа 2.А – пацієнтки без активації фолікулогенезу (23/35), підгрупа 2.Б – пацієнтки із зростанням фолікулів більше 10 мм, але подальшою їх атрезією (6/35) і підгрупа 2.В – хворі із зафіксованою овуляцією (6/35). Далі серед виділених підгруп ми провели порівняльний аналіз показників, які найчастіше обговорюються в літературі як можливі прогностичні критерії успіху індукції овуляції [6]. Зважаючи на тенденцію, що має місце, до меншої середньої тривалості аменореї у хворих з овуляцією відносно пацієнток з неефективною стимуляцією ($2,83 \pm 1,2$ року в підгрупі 2.В проти $5,41 \pm 1,0$ року в підгрупі 2.А), статистично значимої різниці між виділеними групами виявлено не було.

При порівнянні середнього віку настання аменореї було виявлено, що у жінок з овуляцією він був достовірно старше, ніж у хворих без активації фолікулогенезу ($26,8 \pm 2,2$ і $32,0 \pm 3,3$ року, $p=0,036$). Ступінь поліпшення відповіді яєчників на їх стимуляцію знаходилася в прямій залежності від тривалості функціонування яєчників ($13,4 \pm 1,1$ року в підгрупі 2.А < $16,8 \pm 1,5$ років в підгрупі 2.Б < $18,3 \pm 1,0$ року в підгрупі 2.В) і в зворотній залежності від тривалості аменореї ($5,41 \pm 1,0$ > $3,25 \pm 0,3$ > $2,83 \pm 0,2$ року, відповідно).

Родинна форма захворювання статистично значимо частіше виявлена в підгрупі пацієток з овуляцією, що сталася (33,3%, 2/6 проти 3,4%, 1/29, $p=0,017$). Супутня аутоімунна патологія виявилася розподілена лише у хворих з неефективною стимуляцією яєчників (48,3%, 12/29 проти 0) і різниця також була статистично значимою ($p=0,008$). Проте частота виявлення аутоантитіл до яєчників не розрізнялася (15,0%, 3/20 проти 16,7% $p>0,05$).

Родинна форма захворювання статистично значимо частіше виявлена в підгрупі пацієток з овуляцією (33,3%, 2/6 проти 3,4%, 1/29), що сталася, $p=0,017$). Супутня аутоімунна патологія виявилася розподілена лише у хворих з неефективною стимуляцією яєчників (48,3%, 12/29 проти 0) і різниця також була статистично значимою ($p=0,008$). Проте частота виявлення аутоантитіл до яєчників не розрізнялася (15,0%, 3/20 проти 16,7, 1/6 $p>0,05$).

Зважаючи на те, що після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза препаратом аГнРг або ЕЕ2 середня концентрація в крові ФСГ між пацієнтками в 2.1 і 2.2 підгрупах не розрізнялася ($14,7 \pm 1,3$ МО/л в протоколі з аГнРг і $14,0 \pm 1,8$ МО/л в протоколі з ЕЕ2, $p>0,05$), при порівнянні рівня даного гормону у хворих з овуляцією і без неї був виявлений статистично значимо вищий його рівень у жінок з овуляцією ($20,7 \pm 2,1$ проти $12,6 \pm 1,7$ МО/л, $p=0,04$). Проте, через труднощі теоретичного пояс-

нення даного факту цей показник надалі не враховується як прогностичний критерій успішної індукції овуляції.

Зважаючи на те, що рівень АМГ доведений надійним прогностичним критерієм відповіді яєчників на їх стимуляцію у хворих зі зниженим оваріальним резервом [38], в нашому дослідженні рівень даного гормону не співвідносився з результатами проведеної терапії. Серед пацієнток з овуляцією, що сталася, рівень АМГ був помірно знижений у однієї (20%, 1/5) хворої і склав 0,16 нг/мл, а в останніх (80%, 4/5) він не перевищував 0,08 нг/мл. Серед хворих з відсутністю ефекту від індукції овуляції концентрація АМГ була нормальною або помірно зниженою в 7 хворих (30,4%, 7/27).

Середні значення Тзаг. у сироватці крові були статистично значимо вище у пацієнток із зафіксованою овуляцією порівняно з хворими без відміченого зростання фолікулів ($1,07 \pm 0,1$ і $0,69 \pm 0,07$ $p=0,03$) і знаходилися в прямій залежності від ефективності проведеної терапії.

При порівнянні даних УЗД, проведеного перед початком схем стимуляції овуляції, було виявлено, що фолікули в одному яєнику виявлялися з однаковою частотою як у пацієнток з подальшою неефективною терапією, так і у хворих із зафіксованою овуляцією (39,1%, 9/23 проти 33,3%, 2/6). Проте у хворих з подальшою відповіддю яєчників на терапію фолікули в двох яєчниках візуалізувалися в 2 рази частіше, ніж у пацієнток з неефективною терапією (58,3%, 7/12 проти 30,4%, 7/23, $p>0,05$).

При порівнянні результатів гістологічного дослідження біоптатів яєчничкової тканини відносно ефективності проведеної у них стимуляції овуляції було виявлено, що частота наявності фолікулів в біоптатах значимо не відрізнялася у пацієнток у виділених підгрупах. Слід зазначити проте, що різниця між частотою виявлення періоофориту у хворих без відміченого зростання фолікулів і хворих з овуляцією виявилася статистично значимою (35,3%, 6/17 і 0, $p=0,037$).

Проведений аналіз виявив «помірний» позитивний зв'язок ефективності стимуляції яєчників з віком виключення ($p=0,36$) і з тривалістю функціонування яєчників ($p=0,35$), а також з родинною формою захворювання ($p=0,45$), концентрацією Тзаг. у крові ($p=0,37$) і виявленням фолікулів по УЗД в обох яєчниках до початку терапії ($p=0,34$).

Негативний «помірний» зв'язок був виявлений між ефективністю стимуляції овуляції і наявністю будь-якої супутньої аутоімунної патології ($p=-0,38$) або SXCI при 80% порозі інактивації ($p=-0,36$). Також слід зазначити, що при дослідженні нам не удалось виявити зв'язку ефективності стимуляції з тривалістю аменореї, концентрацією АМГ в крові, наявністю або відсутністю антиоваріальних антитіл і фолікулів при гістологічному дослідженні біоптатів яєчничкової тканини, які найчастіше обговорюються в літературі як можливі прогностичні критерії ефективності стимуляції овуляції або спонтанного відновлення функції яєчників [104].

Для розрахунку відносного ризику (ВР) неефективної індукції овуляції ми порівняли пацієток без активації фолікулогенезу (підгрупа 2.А) з пацієтками з позитивною відповіддю на стимуляцію (підгрупа 2.В) в спробі виключити вплив хворих, в яких було відмічено зростання фолікулів, але не сталося овуляції, оскільки не ясно, чи сталося це унаслідок незалежних ендогенних причин або зробила вплив схема стимуляції.

Було виявлено, що за наявності будь-якої супутньої аутоімунної патології ВР поганої відповіді яєчника на їх стимуляцію в 7 разів вище, ніж у пацієток без таких (ВР=6,91). За наявності SXCI даний показник склав ВР=4,15, а при виявленні періоофориту по гістології ВР=3,60. Враховуючи відсутність хворих з даними параметрами в підгрупі хворих з овуляцією (0%) розрахувати 95% довірчих інтервалів для даних ризику не представлялося можливим.

Отже, порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників відносно їх відповіді на стимуляцію овуляції показав, що сприятливими прогностичними критеріями досягнення овуляції в даного контингенту хворих можна вважати більш старший вік настання аменореї ($R=0,36$) і родинну форму захворювання ($R=0,45$), які, мабуть, відображають «м'якший» перебіг, а також вищу концентрацію Тзаг. ($R=0,37$) у сироватці крові, що побічно свідчить про неповне виключення функції яєчників. До несприятливих прогностичних критеріїв успіху стимуляції овуляції відноситься: будь-яка супутня аутоімунна патологія ($R=-0,38$, $BP=6,91$) як ендокринного, так і неендокринного генезу і виявлення SXCІ при 80% порозі інактивації ($R=-0,36$, $OP=4,15$). В той же час найбільш обговорювані в літературі можливі прогностичні критерії досягнення овуляції [111, 278], такі як тривалість захворювання, концентрація АМГ або наявність фолікулів за даними гістологічного дослідження біоптованої яєчникової тканини, як показав проведений аналіз, не можуть розглядатися як значимі.

Враховуючи, що на сьогоднішній день основним способом подолання безпліддя у хворих з ГЯ залишається програма ЕКЗ з використанням донорських ооцитів (ЕКЗ-ДО), ми оцінили частоту настання вагітності і її результати при реалізації даної програми у наших хворих. Методика виконання донації ооцитів в даний час добре розроблена. Донори ооцитів відбираються відповідно до наступних вимог: вік від 20 до 35 років, наявність власної здорової дитини, а також психічне і соматичне здоров'я. У нашому дослідженні юридичне оформлення програм з використанням ооцитів донора проводили згідно положенню про використання методів, допоміжну репродукцію, коли жінка-донор піддавалася повному обстеженню і підписувала добровільну інформовану згоду, в якій описувалися суть програми, що проводилася, і попередження про можливі ускладнення. Фінансові взаємини донора і реципієнта не входили в компетенцію медичного персоналу. Пацієнткам-реципієнтам

перед донацією ооцитів проводили гормональну терапію з метою прегравідарної трансформації ендометрія і зниження (за принципом зворотного зв'язку) рівня гонадотропінів в сироватці крові. Для створення I фази циклу використовували натуральний естроген, для формування II фази менструального циклу – гестагени. Через відсутність самостійних менструацій в пацієнток-реципієнтів для синхронізації менструальних циклів, при початку індукції суперовуляції у жінки-донора пацієнтці починали терапію натуральним естрогеном в дозі 6-8 мг/добу. В період введення донорові ооцитів тригера овуляції реципієнтові призначали прогестерон в дозі 600 мг/добу, зменшуючи дозу естрогену до 2-4 мг. Перенесення ембріонів здійснювали на 3-5-й день культивування, число ембріонів не перевищувало два.

У нашому дослідженні 18 хворим з ГЯ у віці від 22 до 40 років (середній вік $32,4 \pm 3,6$ року) з тривалістю аменореї від 7 місяців до 19 років (в середньому $6,5 \pm 0,5$ рокув) було проведено від 1 до 11 спроб ЕКЗ-ДО, всього 32 спроби. У 13 пацієнток був проведений один цикл донації ооцитів, в 4 хворих – два цикли і у однієї пацієнтки – 11 циклів.

Вагітність настала в 10 циклах донації, в 9 випадках була зафіксована одноплідна вагітність і у однієї пацієнтки – двійнята. Отже, частота настання вагітності на цикл донації ооцитів склала 31,3% (10/32). У більшості хворих (50%, 9/18) вагітність настала з першої спроби ЕКЗ-ДО, з них у однієї і тієї ж пацієнтки обидва цикли донації закінчилися вагітностями. В іншій хворій вагітність настала з другої спроби ЕКЗ-ДО (5,5%, 1/18). Проте варто відзначити, що у однієї пацієнтки, зважаючи на адекватне зростання ендометрія, було 11 безуспішних циклів донації ооцитів. У решти хворих (44,4%, 8/18) програма ЕКЗ-ДО виявилася неефективною. Дев'ять вагітностей зараз закінчилися народженням здорових дітей, у тому числі і вагітність двійнятами. У однієї хворої в терміні 8 тижнів була діагностована вагітність, що завмерла.

Отже, в результаті проведення ЕКО з донорськими ооцитами в 68,7% (12/32) циклів у 44,4% (8/18) пацієнток вагітність не настала, в 31,3% (10/32) циклі в 50% (9/18) хворих програма виявилася ефективною. Удосконалений нами алгоритм лікування безпліддя в жінок, які перенесли оперативне лікування АЯ, можливо використовувати в практичній охороні здоров'я.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. Іщак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017;10:119–22.
2. Іщак ОМ. Віддалені наслідки апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):92–7.
3. Іщак ОМ, Семків МР. Репродуктивна функція жінок з апоплексією яєчника. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1(21):80–3.
4. Іщак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2(22):48–51.
5. Іщак ОМ, Семків МР, Хміль МС. Вплив хірургічного втручання на пацієнток з апоплексією яєчника в аспекті збереження оваріального резерву та поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;3(92):66–9.
6. Іщак ОМ. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2018;4:75–7.
7. Іщак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з апоплексією яєчника на фоні гіперандрогенії різного генезу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):126–31.

8. Іщак ОМ. Особливості оваріального резерву у жінок із апоплексією яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:90–6.

9. Іщак ОМ. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій після різних операцій на яєчниках. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:119–26.

10. Іщак ОМ. Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:93–8.

11. Іщак ОМ. Стан оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1:27–32.

12. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти віддалених наслідків апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:85–94.

13. Іщак ОМ. Обґрунтування реабілітації жінок після апоплексії яєчника. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 21 листопада 2017 року, м. Київ. 2017;28(3):193.

14. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти апоплексії яєчника. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 7 червня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг. 2018;31(2):173.

15. Іщак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти

надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 30 жовтня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг. 2018;31(3):150.

16. Іщак ОМ. Вплив апоплексії яєчників на стан оваріального резерву. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів. 2019;35:164.

17. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти у жінок після різних операцій на яєчниках. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя. 2020;37:138.

РОЗДІЛ 5

ТАКТИКА ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

Для вирішення поставлених завдань III етапу дослідження було проведене трьома частинами.

У першій частині був здійснений ретроспективний аналіз 6 530 історій пологів, з яких виділено 62 історії пологів породіль, що мали в анамнезі оперативне лікування АЯ (3 група). Контрольна 3 група (n=60) сформована шляхом випадкової вибірки з історій пологів породіль, які не мали в анамнезі АЯ.

Друга частина включала лабораторне вивчення параметрів системи гемостазу пацієнток у віці від 18 до 35 років (n=82 – 4 група) в гострий період АЯ до оперативного втручання: протромбіновий час, тромбіновий час, МНВ, фібриноген, АПТЧ, розчинні фібрин-мономерні комплекси, чинник Віллебранда, антитромбін III, агрегатограма.

У третій частині проведене клініко-лабораторне обстеження пацієнток у віці від 18 до 35 років – 5 група жінок (n=112), що перенесли оперативне лікування з приводу геморагічної форми апоплексії яєчника (ГФАЯ), яких було розподілено на дві підгрупи (в рамках проспективного відкритого рандомізованого порівняльного дослідження в паралельних групах).

Підгрупа 5.1 (n=30) – порівняння, представлена хворими, які в периопераційному періоді отримували стандартну терапію: антибіотики в профілактичних дозах під час ввідного наркозу інфузійну терапію, анальгетики, антианемічні препарати.

Підгрупа 5.2 (n=82) – основна, представлена пацієнтками, яким після хірургічного втручання додатково до стандартного лікування проводилися реабілітаційні заходи щодо розробленого алгоритму.

Підгрупи хворих були порівняні за віком, тяжкістю захворювання, основному (стандартному) лікуванню АЯ, що проводиться.

Критерії включення: підтверджений інтраопераційно діагноз АЯ, вік від 18 до 35 років, згода пацієнтки на клінічне дослідження.

Критерії виключення: пацієнтки, що пройшли консервативний курс лікування АЯ; вік пацієнтки молодше 18 і старше 35 років; клінічно значимі захворювання органів малого таза, органів дихання, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, нирок і системи крові в стадії загострення, що вимагають медикаментозного лікування або що значно впливають на оцінку досліджуваних параметрів; злоякісні захворювання; залежність від алкоголю і наркотиків; психічне захворювання або недієздатність; відсутність достатньої готовності до співпраці; інші стани і захворювання, здатні вплинути на результати дослідження.

З метою визначення чинників ризику АЯ і розрахунку відношення шансів клініко-анамнестичні дані пацієнток з вказаною патологією (n=112 5 група) порівнювалися з результатами жінок репродуктивного віку в контрольній – 4 групі без нозології, що вивчається (n=40).

Ефективність удосконаленої комплексної системи реабілітації оцінювалася шляхом аналізу перебігу вагітності і пологів пацієнток 6 груп (n=23).

5.1 Ретроспективний аналіз вагітності та пологів

В результаті аналізу 6635 історій пологів виявлено 62 випадки породіль, що мали в анамнезі оперативне втручання з приводу АЯ, що склало 0,9% суцільної вибірки. Отже, частота зустрічання в популяції породіль, що оперуються з приводу АЯ, не перевищує 1%. Вік пацієнток знаходився в межах від 18 до 32 років (у середньому, $26,1 \pm 2,3$ року). Інтервал часу від епізоду АЯ до вагітності склав $5,4 \pm 0,7$ року. Повторна АЯ спостерігалася в 2 випадках (3,2%).

Отримані результати структури ускладнень вагітності представлені в таблиці 5.1, що демонструє обтяжений акушерський анамнез породіль три групи: репродуктивні втрати на ранніх термінах гестації, переважно у вигляді вагітності, що не розвивається. Перебіг вагітності ускладнювався загрозою переривання вагітності в першому триместрі в 3 групі втричі частіше, ніж в 4 контрольній, що свідчило про недостатню функцію жовтого тіла при ще несформованій плаценті. Крім того, звертає на себе увагу високий відсоток інфекційної патології у пацієнток 3 групи внаслідок розвитку гострих або загострення хронічних процесів під час вагітності, що мало місце в 3 групі в 4,4 рази частіше порівняно з 4 групою контролю. Висока частота зустрічання прееклампсії в 3 групі може бути асоційована з патологією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнток, що мали в анамнезі АЯ.

Отже, представлені в таблиці 5.1 дані відображають проблеми гестації переважно в ранніх термінах у вигляді репродуктивних втрат або симптомів мимовільного аборту. У пізніх термінах ускладнення вагітності обумовлені екстрагенітальною патологією.

Особливості пологів і післяпологового періоду у пацієнток порівнюваних груп представлені в таблиці 5.2.

Як видно з таблиці 5.2, перебіг пологів у пацієнток з досліджуваною патологією частіше ускладнювався такими станами, як передчасне вилиття навколоплідних вод, обвивання пуповини – в 2 рази, розвиток надмірно сильної пологової діяльності з швидким перебігом пологів – в 9,6 рази, ніж в 4 групі контролю.

Крововтрата в післяпологовому періоді склала в 3 групі $380,2 \pm 40,1$ мл, в 4 контрольній групі – $280,3 \pm 20,6$ мл, що мало статистично значиму відмінність ($p < 0,05$). При цьому, звертає на себе увагу, що гіпотонічні кровотечі в ранньому післяпологовому періоді мали місце в 3 групі в 8 разів частіше, ніж в 4 групі контролю.

Таблиця 5.1

Перебіг вагітності

Ускладнення перебігу вагітності	Частота ускладнень				OR [95% ДІ]
	3 група, n=62		4К група, n=40		
	абс.	%	абс.	%	
Репродуктивні втрати на ранніх термінах	18	29,0*	5	12,5*	2,66 [1,05-6,7]
Аntenатальна загибель плода в анамнезі	2	3,3	5	12,5	0,21 [0,04-1,07]
Прееклампсія	24	38,7*	8	20,0*	2,52 [1,12-5,69]
Плацентарна дисфункція	7	11,3	8	20,0	0,51 [0,19-1,39]
Низька пдацентація	4	6,5	2	5,0	2 [0,35-1,35]
Анемія легкого ступеня	25	40,3*	9	22,5*	2,44 [1,10-5,42]
Загроза переривання до 12 тиж. вагітності	34	54,8*	8	20,0*	4,86 [2,17-10,88]
Патологія навколоплодових вод	18	29,0	7	17,5	1,82 [0,78-4,56]
Хронічна гіпоксія плода	9	14,5	3	7,5	1,87 [0,59-5,94]
Гостра і/або загострення хронічної патології під час вагітності	32	51,6*	5	12,5*	8,08 [3,17-20,5]

Примітка. * – при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні за критерієм Фішера.

Таблиця 5.2

Перебіг пологів і післяпологового періоду

Ускладнення перебігу пологів і післяпологового періоду	Частота ускладнень				OR [95% ДІ]
	3 група, n=62		4К група, n=40		
	абс.	%	абс.	%	
Відшарування плаценти	1	1,6	1	2,5	0,98 [0,06-5,82]
Слабкість пологових сил	9	14,5	3	7,5	1,87 [0,59-5,94]
Швидкі пологи	10	6,1*	1	2,5*	11,35 [1,40-91,66]
Обвиття пуповини	21	33,9*	6	15,0*	2,9 [1,2-7,01]
Передчасний вилив навколоплодових вод	18	29,0*	5	12,5*	2,67 [1,05-6,7]
Безводний проміжок більше 12 год.	2	3,2	1	2,5	0,97 [0,13-7,09]
Крупний плід	6	9,7	9	22,5	0,35 [0,13-0,99]
ЗРП	4	6,4	5	12,5	0,52 [0,15-1,89]
Асфіксія легкого ступеня	2	3,2	1	2,5	0,97 [0,133-7,09]
Інтранатальна загибель плода в анамнезі	1	1,6	1	2,5	0,48 [0,04-5,39]
Дискоординація пологової діяльності	7	11,2	1	2,5	3,69 [0,83-8,54]
Передчасні пологи	1	1,6	4	10,0	0,15 [0,02-1,27]
Гіпотонічна кровотеча в ранньому після-пологовому періоді	9	14,5*	1	2,5*	10,02 [1,22-81,74]

Примітка. * – при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні за критерієм Фішера

Отже, аномалії пологової діяльності в сукупності з дисбалансом фібринолітичних і прокоагулянтних властивостей системи гемостазу призводили до патологічної крововтрати в пологах, гіпотонічним кровотечам, що ще більше посилювало гемостазіологічні порушення, що були.

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар не мала статистично значимих відмінностей в порівнюваних групах: у 3 групі вона склала $7,6 \pm 0,5$ бали на першій хвилині і $7,9 \pm 0,3$ бали на п'ятій хвилині, в 4 контрольній групі – $7,7 \pm 0,4$ і $7,9 \pm 0,5$ бали відповідно ($p > 0,05$). Неонатальний період характеризувався розвитком таких ускладнень, як церебральна ішемія, морфофункціональна незрілість, синдром гіперзбудження, синдром гальмування, кривошия, кефалогематома в обох групах в рівних відсотках ($p > 0,05$).

Отже, основними ускладненнями перебігу вагітності і пологів у пацієнток з АЯ в анамнезі були невиношування вагітності в ранні терміни гестації, прееклампсія, гестаційна анемія, передчасне вилиття навколоплідних вод, обвивання пуповини, розвиток надмірно сильної пологової діяльності з швидким перебігом пологів, патологічна крововтрата в пологах, гіпотонічні кровотечі в ранньому післяродовому періоді.

5.2 Клінічна характеристика жінок в проспективній частині

Вік пацієнток, включених в проспективне дослідження, знаходився в межах від 18 до 35 року і, у середньому, склав в 5.1 підгрупі порівняння $22,3 \pm 2,8$ року, в 5.2 підгрупі – $23,6 \pm 4,2$ року ($p > 0,05$).

Вказані підгрупи були порівняні за даними анамнезу життя, через що їх результати були узагальнені і зіставлялися з 4 групою контролю ($n=40$), де жінки не мали в анамнезі патології, що вивчалася.

Середній вік початку статевого життя у пацієнок з АЯ і в 4 групі контролю склав $15,6 \pm 1,3$ і $16,3 \pm 2,1$ року відповідно ($p > 0,05$), причому 97,4% пацієнок відзначали початок статевого життя поза шлюбом.

Дані анамнезу життя свідчили про високу частоту зустрічання екстрагенітальної патології у пацієнок з АЯ (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Структура екстрагенітальної патології, %

Показник	Частота екстрагенітальної патології		OR [95% ДІ]
	Жінки з АЯ, n=112	Жінки без АЯ, n=40	
Хронічні захворювання ШКТ	23,2*	0,0*	2,72 [0,88-8,35]
Хронічні захворювання сечовидільної системи	20,5*	2,5*	10,07 [1,31-77,29]
Хронічні захворювання органів дихання	21,4*	5,0*	5,18 [1,16-23,03]
НЦД по гіпотонічному типу	7,1	5,0	1,46 [0,29-7,19]
Гіпертонічна хвороба	8,0	2,5	3,4 [0,41-27,79]
Туберкульоз легенів	4,5	2,5	1,82 [0,20-16,09]

Примітка. * – при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні по точному критерію Фішера.

Наведені результати в таблиці 5.3 демонструють високу частоту хронічної екстрагенітальної патології, переважно інфекційній етіології, у пацієнок з перенесеною АЯ: хвороби сечовидільної системи (хронічний цистит, хронічний пієлонефрит), органів дихання (хронічний бронхіт).

Апендектомія була найчастішою хірургічною операцією в анамнезі: у 24 (21,4%) пацієнок з АЯ і лише у 2 (5%) пацієнок без неї ($p < 0,05$, $OR = 5,18$ [1,17-23,04]). Дані літератури про поширеність апендектомії в популяції (0,4% випадків серед населення) також свідчили про високу зустрічання апендектомії у жінок з патологією, що вивчалася [97]. Повторна АЯ діагностована в 23 випадках (20,5%), при цьому, в анамнезі була виконана резекція яєчника лапаротомним доступом. Досить висока частота попередніх абдомінальних оперативних втручань серед пацієнок з АЯ була свідоцтвом того, що вони вже могли мати спайковий процес в черевній порожнині до моменту настання АЯ [41].

Структура гінекологічної патології представлена в таблиці 5.4, яка демонструє, що найбільш поширеною гінекологічною патологією у пацієнок з АЯ були оваріальні ретенційні кісти – кіста жовтого тіла, фолікулярна кіста ($OR = 13,90$ [4,63-41,80]). Наєдені дані відображають високу поширеність хронічного сальпінгоофориту, обумовленого інфекцією, що передається статевим шляхом, у пацієнок 5 груп. У жінок без патології, що вивчається, цей показник був в 4 рази менше. За частотою гіпоплазія матки знаходилася на третьому місці серед гінекологічних захворювань у пацієнок з АЯ, що було статистично достовірне. За даними літератури, гіпоплазія матки може бути причиною маткового чинника безпліддя і невиношування вагітності [120]. Отже, у жінок з АЯ переважали інфекційні процеси як генітальної, так і екстрагенітальної локалізації, що свідчило про високий інфекційний індекс в даного контингенту пацієнок. Разом з цим спостерігалися і дисгормональні порушення функції яєчників у вигляді ретенційних кіст.

Чинники ризику тромбогеморагічних проявів наведені в таблиці 5.5. Результати анамнестичного аналізу вказували на широку поширеність табакокуріння серед пацієнок з АЯ. Їх доля була в 2,5 рази більше, ніж в 4 контрольній групі, і втричі більше, ніж серед загальної популяції [123].

Таблиця 5.4

Структура гінекологічної патології, %

Показник	Частота гінекологічної патології				OR [95% ДІ]
	Жінки з АЯ , n=112		Жінки без АЯ, n=40		
	абс.	%	абс.	%	
Хронічний сальпінгоофорит	45	0,2*	4	10,0*	6,04 [2,01-18,16]
Ретенційні утворення яєчників	68	60,2*	4	10,0*	13,9 [4.63-41,80]
Геніальний інфантилізм	19	16,9*	1	2,5*	7,97 [1,03-61,61]
Аномальні маткові кровотечі	7	6,3	1	2,5	2,6 [0,30-21,82]
Синдром полікістозних яєчників	6	5,4	3	7,5	0,69 [0,17-2,93]
Міома матки невеликих розмірів	1	0,9	3	7,5	0,11 [0,01-1,1]
Інфекції, що передаються статевим шляхом	23	20,5	4	10,0	2,32 [0,75-7,20]
Безпліддя	15	13,4	7	17,5	0,73 [0,27-1,94]
Поліпоз ендометрія	2	1,8	1	2,5	0,7 [0,06-8,04]
Хронічний метроендометрит	4	3,6	2	5,0	0,7 [0,12-3,99]

Примітка. * – при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні за критерієм Фішера.

Таблиця 5.5

Чинники ризику тромбогеморагічних ускладнень, %

Фактор ризику ускладнень	Частота ускладнень				OR [95% ДІ]
	Жінки з АЯ , n=112		Жінки без АЯ, n=40		
	абс.	%	абс.	%	
Табакопаління	84	75,0*	12	30,0*	7 [3/14-15,58]
Інсульти/інфаркти у родичів до 45 років	42	37,5*	4	10,0*	5,4 [1,79-16,24]
Епізоди кровотеч в анамнезі	52	46,4*	8	20,0*	3,47 [1,47-8,19]
Мігрень без аури	3	2,7	1	2,5	1,07 [0,1-10,63]
Прееклампсія в анамнезі	35	31,3*	4	10,0*	4,09 [1,35-12,38]
Тромбофлебіт нижніх кінцівок	1	0,9	0	0	-

Примітка. * – при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні за критерієм Фішера.

Пацієнтки з АЯ достовірно частіше мали обтяжену спадковість по тромбофілічним станах і прееклампсію в анамнезі.

Нерегулярний менструальний цикл за типом олігоменореї відзначали 15 пацієток (13,4%) з АЯ і 3 пацієнткою (7,5%) без неї (OR=1,9 [0,52–6,97]). Гіперполіменорея виявлялася у кожної сьомої жінки 3 групи (13,4% випадків) і в 1 (2,5%) – без патології, що вивчається (OR=2,93 [1,14-13,47]). Альгодисменорея достовірно частіше діагностувалася у хворих з АЯ: 38 випадків (33,9%) проти 6 випадків (15%) (OR=2,9 [1,12-7,54]).

Найчастішим методом контрацепції був бар'єрний: $n=48$ (42,9%) і, $n=25$ (62,5%) в 5 і 4 контрольній групах відповідно (OR=0,45 [0,21-0,94]). Комбіновану оральну контрацепцію застосовували лише 11 жінок (9,8%) з АЯ і 5 жінками (12,5%) без вказаної нозології (OR =0,76 [0,24-2,34]). Не використали засобу захисту від вагітності значно частіше хворі з АЯ: 53 (47,3%) пацієнтки проти 10 (25%) відповідно (OR =2,69 [1,2-6,03]). Проте звертає на себе увагу той факт, що не мала вагітностей в анамнезі і при цьому не оберігалася 31 пацієнтка (27,7%) з патологією, що вивчалася, проти 5 випадків (12,5%) в 4 контрольній групі, через що можна передбачити існування проблеми у виконанні репродуктивної функції в даної групи хворих. Артифіційний аборт був широко поширений серед жінок з АЯ: 66,1% випадків ($n=74$) проти 37,5% ($n=15$) відповідно (OR=3,24 [1,53-6,87]).

Індекс маси тіла у хворих з патологією, що вивчається, дорівнював $18,9 \pm 2,2$, без неї – $23,6 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Дефіцит маси тіла діагностований переважно у пацієток з АЯ – 48% ($n=54$) проти 7,5% ($n=3$) відповідно (OR=11,48 [3,34-39,43]). Ожиріння I ступеня мало місце лише в 6 випадках (5,4%) в 5 групі і в 5 випадках (12,5%) – без неї ($p > 0,05$).

Отже, високий інфекційний індекс, дисгормональні порушення функції яєчників у поєднанні із запальними процесами органів малого

таза, табакокуріння, обтяжена спадковість по тромбофілічним станах, порушення менструального циклу у вигляді альгодисменореї і гіперполіменореї, артифіційного абортів в анамнезі, дефіцит ваги є чинниками ризику розвитку АЯ у пацієнток репродуктивного віку.

АЯ була діагностована в основному в другій фазі менструального циклу: на $20,2 \pm 2,5$ і $19,4 \pm 1,6$ дня менструального циклу в 4 і 5 групах відповідно. Провокуючими чинниками були статевий акт (40% в 5.1 підгрупі і 48,7% в 5.2 підгрупі) і фізична напруга (16,7% і 3,7%). У спокої АЯ виникала в 43,3% випадків в підгрупі 5.1 і в 47,6% випадків в 5.2 підгрупі. Основними були скарги на болі внизу живота без іррадіації або іррадіюючі в пряму кишку, слабкість, запаморочення, нудота, блювота, міжменструальні кров'яністі виділення.

Оперативне лікування з приводу АЯ виконане в екстреному порядку. Структура об'єму оперативних втручань при геморагічній формі апоплексії яєчника представлена на рис 5.1.

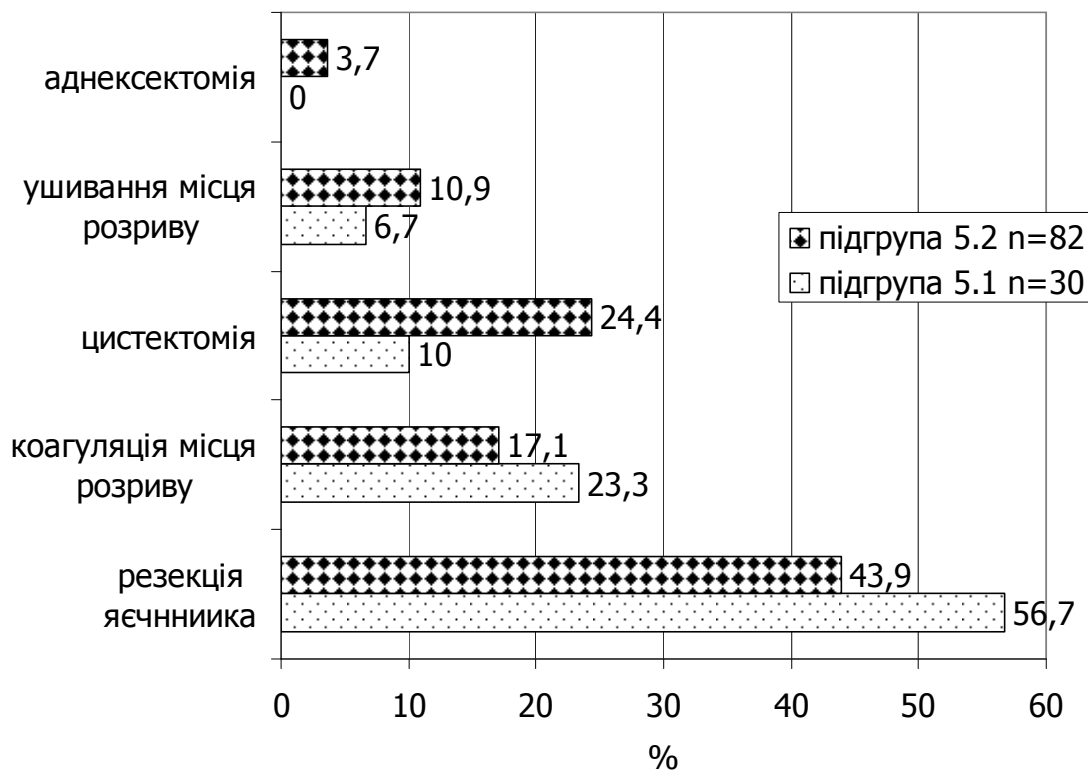


Рис. 5.1. Об'єм оперативного втручання при АЯ (%).

Представлені на рисунку 5.1 дані показують, що найчастіше виконувалися операції, що потенційно знижують оваріальний резерв: резекція патологічно зміненого яєчника, цистектомія.

Крововтрата при апоплексії яєчника складала від 150 мл до 1000 мл: у підгрупі 5.1 знаходилася в межах $301,2 \pm 35,4$ мл, в підгрупі 5.2 – 275 ± 107 мл ($p > 0,05$). На рисунку 5.2 представлені клінічні форми АЯ залежно від крововтрати.

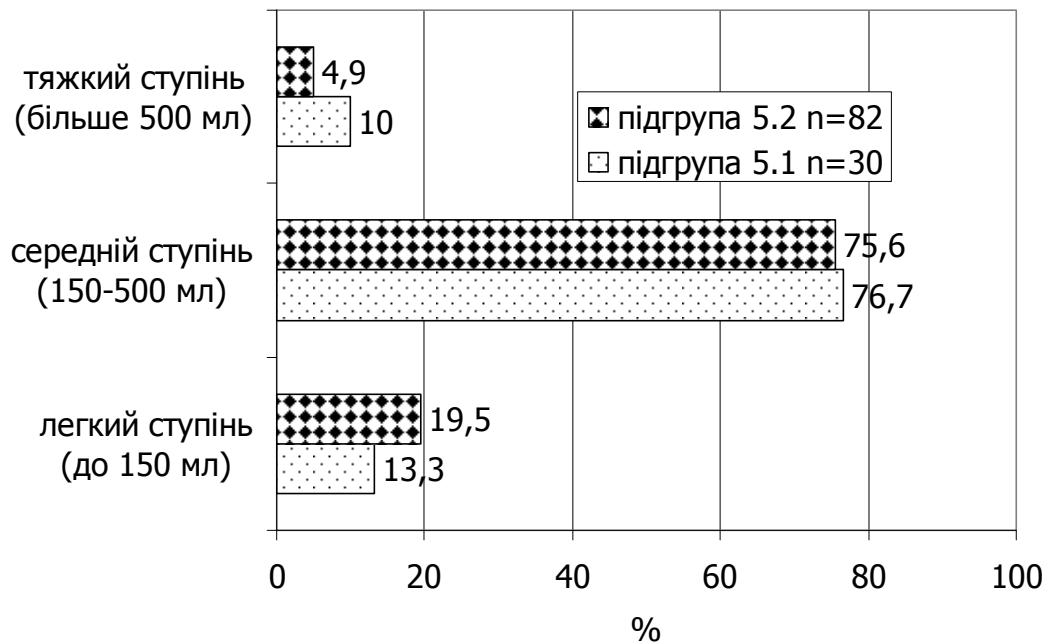


Рис. 5.2. Клінічні форми апоплексії яєчника залежно від об'єму крововтрати (%).

Дані, представлені на рисунку 5.2, дозволяють констатувати, що більшість пацієток мали крововтрату від 150 до 500 мл (АЯ середньої ступеня), що з'явилося показанням до оперативного лікування.

Відразу після хірургічного втручання всі хворі оцінювали інтенсивність больового синдрому за даними візуальної аналогової шкали: $7,5 \pm 0,5$ і $7,9 \pm 0,4$ балів в 5.2 і в підгрупі 5.1 відповідно ($p > 0,05$).

У гострий період апоплексії яєчника виявлені патологічні зміни периферичній крові представлені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Показники загального аналізу крові до оперативного лікування

Показники	Референтні значення	Гострий період АЯ	
		підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-9,0	9,9 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 0,5
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1,0-6,0	5,9 $\pm$ 0,6	6,4 $\pm$ 0,6
Сегментоядерні нейтрофіли, %	47,0-72,0	70,4 $\pm$ 8,6	69,8 $\pm$ 7,7
Лімфоцити, %	19,0-37,0	23,1 $\pm$ 2,1	22,8 $\pm$ 2,2
Моноцити, %	3,0-11,0	6,1 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,5
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,9-4,7	4,9 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,3
Гемоглобін, г/л	120-140	113,4 $\pm$ 15,5	110,5 $\pm$ 9,8
Кольоровий показник	0,85-1,05	0,88 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	180-320	229,1 $\pm$ 32,6	236,1 $\pm$ 24,9
ШЗЕ, мм/год	2-15	12,6 $\pm$ 1,2	13,1 $\pm$ 1,9

Представлені результати демонструють, що у обстежених пацієнток як в 5.2 підгрупі, так і в 5.1 підгрупі, були діагностовані переважно запальні зміни периферичної крові більш, ніж в половини хворих. Крім того, унаслідок крововтрати виявлялася анемія, в основному, легкого ступеня тяжкості. Про гемоконцентрації, що спостерігається на початку кровотечі, свідчив еритроцитоз у кожної п'ятої пацієнтки.

Показники загального аналізу сечі були в межах норми у всіх прооперованих хворих.

На другу добу після оперативного лікування при кольоровому доплерівському кватрируванні оваріальний судинний рисунок був у край

збіднений унаслідок набряку і травми яєчника, що пояснювалося хірургічним втручанням. З огляду на це зареєструвати такі показники, як індекс резистентності, пульсаційний індекс, максимальну швидкість кровотоку, не представлялося можливим.

Отже, свідоцтвом про порівняність підгруп була ідентична загальна клінічна картина захворювання і стан хворих обох груп, що достовірно не відрізнялися один від одного.

У ході дослідження гемостазіологічних властивостей крові в гострий період ГФАЯ виявлені зміни в плазмовому компоненті гемостазу в 59 (72%) з 82 обстежених жінок, переважно в його третій фазі – утворення фібрину. Різнострамованість процесів в даній фазі відбита в наступному: про гіперкоагуляцію свідчила концентрація фібриногену, що досягала 9,0 г/л ($6,7 \pm 0,6$ г/л), але тромбіновий час був подовжений до $22,3 \pm 1,3$ с, що демонструвало схильність до кровоточивості. Крім того, гіперфібриногенемія, виявлена в 86,7% випадків, була маркером гострої фази запалення і некрозу тканин. Укорочення АЧТЧ, діагностоване в 36,7% випадків, вказувало на підвищення активності плазмових чинників гемокоагуляції. Подовження протромбінового часу, що характеризує другу фазу плазмового гемостазу, при нормальних показниках АЧТЧ спостерігалось у 9 пацієток (10,9% випадків), що могло свідчити про дефіцит або аномалію протромбінового комплексу, наявність в крові вовчакового антикоагулянта, ДВЗ-синдромі (перехідна і фаза гіпокоагуляції).

РФМК перевищував референтний інтервал у 43 осіб (52,4% випадків), і складав, у середньому, $0,7 \pm 0,03$ г/л. Як відомо, підвищення вмісту в крові РФМК є маркером тромбінемії і вказує на активацію внутрішньосудинного згортання крові. Поєднання подовження протромбінового часу і нормальної кількості тромбоцитів мало місце у 11 жінок (13,7% випадків), що могло бути обумовлене дефіцитом II, V або X

чинників, дефіцитом вітаміну К, дисфібриногенемією. Зниження анти-тромбіну III як природного інгібітору згортання спостерігалось в 32,9% випадків (n=27). Він є чинником тромбогенного ризику. Крім того, причиною зниження даного показника може бути спадковий дефіцит антитромбіну III [65].

У гострий період АЯ спостерігалися зрушення і в судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу. Підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів було діагностоване в 52 випадках (63,4%). Зниження агрегаційної здатності тромбоцитів при стимуляції АДФ мало місце у 23 пацієнток (28%), що свідчило про тромбоцитопатію, хоча концентрація тромбоцитів знаходилася в референтному інтервалі. Низький рівень чинника Віллебранда, виявлений в 11 обстежених (13,3% випадків), був показником пошкодження судинного ендотелію [65].

Діагностовані тромбофілічні порушення могли призвести до погіршення властивостей реологій крові, порушення процесів оксигенації і трофіки тканин.

5.3 Клінічна ефективність загальноприйнятої тактики

У післяопераційному періоді медикаментозна терапія в підгрупі 5.1 включала опіоїдні ненаркотичні анальгетики 1-2 дні, потім нестероїдні протизапальні засоби (за показаннями); антианемічні препарати (за показаннями); парентеральні антибіотики цефалоспоринового ряду в добовому дозуванні під час ввідного наркозу; ацетилсаліцилова кислота 50-100 мг/сутки (за показаннями, за наявності додаткових чинників тромбоемболічних ускладнень); внутрішньовенне краплинне введення 0,9% хлориду натрію в об'ємі 800,0 мл.

У першу добу післяопераційного періоду загальний стан хворих відповідав об'єму і тяжкості оперативного втручання. Вони були в свідомості, колір шкірних покривів і видимих слизових оболонок у них був

блідорозовий. Пацієнтки підгрупи 5.1 ($n=30$) відзначали болі в області післяопераційної рани і оцінювали інтенсивність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою в $7,9 \pm 0,4$ бали. Наприкінці стаціонарного лікування цей показник знижувався до $4,1 \pm 0,4$ бали. Загоєння післяопераційної рани відбувалося первинним натягненням. Помірні кров'яністі виділення із статевих шляхів спостерігалися протягом 3-4 діб після хірургічного лікування у 12 (40,0%) пацієнток, незначні виділення – у 18 (60,0%) жінок. Температура тіла в першу добу післяопераційного періоду мала середнє значення $37,1 \pm 0,06$ °C, потім не перевищувала $36,9$ °C. Артеріальний тиск був в межах від 105/65 до 125/80 мм рт.ст. Пульс знаходився в референтному інтервалі і складав $77,4 \pm 3,2$ уд./хв. Затримки стільця, газів, сечі не спостерігалося ні у жодної пацієнтки. Середня тривалість стаціонарного лікування склала $5,4 \pm 0,3$ днів.

Перед випискою зі стаціонару пацієнткам підгрупи 5.1 проведено повторне дослідження загального аналізу крові і коагулограми, результати яких наведені в таблицях 5.7 і 5.8.

Таблиця 5.7

**Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнток
підгрупи 5.1 в післяопераційному періоді**

Показники	Референтні значення	Гострий період АЯ	
		гострий період	в кінці стац. лікування
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-9,0	$9,9 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,9$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1,0-6,0	$5,9 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,5$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	47,0-72,0	$70,4 \pm 8,6$	$68,9 \pm 7,3$
Лімфоцити, %	19,0-37,0	$23,1 \pm 2,1$	$29,3 \pm 5,2$
Моноцити, %	3,0-11,0	$6,1 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,5$

Продовження табл. 5.7

Показники	Референтні значення	Гострий період АЯ	
		гострий період	в кінці стац. лікування
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,9-4,7	4,9 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,5
Гемоглобін, г/л	120-140	113,4 $\pm$ 15,5	119,3 $\pm$ 16,3
Кольоровий показник	0,85-1,05	0,88 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,03
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	180-320	229,1 $\pm$ 32,6	219,1 $\pm$ 21,2
ШЗЕ, мм/год	2-15	12,6 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,3

Таблиця 5.8

**Динаміка показників коагулограми пацієнток підгрупи 5.1
в післяопераційному періоді**

Показники	Референтні значення	Частота зустрічання, %	
		до лікування	після лікування
Подовження протромбінового часу до 22 с	15-20	13,3	6,7
Збільшення концентрації РФМК до 0,18 г/л	0,03-0,04	73,3	60,0
Подовження тромбінового часу до 25 с	14-20	96,7	86,7
Гіперфібриногенемія до 9,6 г/л	2-4	86,7	60,0
Зниження антитромбіну III до 72%	80-120	13,3	10,0
Зниження фактору Віллебранда до 38%	50-150	6,7	6,7
Укорочення АЧТЧ до 20 с	24-34	36,7	33,3

Продовження табл. 5.8

Показники	Референтні значення	Частота зустрічання, %	
		до лікування	після лікування
Підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована ристоцетином до 80%	50-75	40,0	33,3
Підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована АДФ до 72%	50-70	6,7	6,7
Підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована колагеном до 73%	50-70	3,3	3,3

Отримані результати, представлені в таблиці 5.7, показали, що запальні зміни периферичній крові не були діагностовані в 80% випадків в підгрупі 5.1 в кінці стаціонарного періоду лікування, що відображало ефективність раціонально підібраних антибактеріальних препаратів. Концентрації гемоглобіну і кольоровий показник на тлі антианемічної терапії були на нижніх межах референтного інтервалу, що з'явилося показанням для продовження початої терапії після виписки із стаціонару.

Показники згортаючої системи крові у пацієнток підгрупи 5.1, представлені в таблиці 5.8, не дивлячись на прийом антиагрегантів, демонстрували схильність до тромбоутворення (гіперфібриногенемія на тлі зниження тромбінового і протромбінового часу, підвищення концентрації РФМК, укорочення АЧТЧ).

Результати доплерометричного дослідження кровообігу в яєничко-вій артерії в підгрупі 5.1 наведені в таблиці 5.9. Реєстрація кровотоку проводилася з третьої доби післяопераційного періоду після зменшення набряку тканини яєчника. На 7 добу післяопераційного періоду, не дивлячись на терапію, що проводиться, у пацієнток підгрупи 5.1, як і

раніше, реєструвалися розлади кровообігу в пошкоджені яєчнику, що характеризувалися високим індексом резистентності у поєднанні зі зниженою максимальною швидкістю кровотоку в а.ovarica.

Таблиця 5.9

Показники доплерометричного дослідження кровотоку в яєчниковій артерії у пацієнток підгрупи 5.1

Показник	Здорові жінки	Доба післяопераційного періоду		
		3 доба	5 доба	7 доба
Індекс резистентності	0,41±0,02*	0,61±0,04	0,63±0,04*	0,62±0,04*
Пульсаційний індекс	0,57±0,03	0,81±0,04	0,8±0,03	0,77±0,05
Макс. швидкість кровотоку	22,9±0,5*	20,1±0,4	20,1±0,8	19,9±0,4*

Примітка. * при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні.

Отже, загальноприйняте ведення післяопераційного періоду у пацієнток з АЯ в кінці стаціонарного лікування не усувало глибоких порушень кровообігу в яєчниках, характеризувалося змінами згортаючої системи крові тромботичного характеру і супроводжувалося вираженим больовим синдромом.

Через 2 місяці після перенесеної АЯ пацієнтки підгрупи 5.1 відзначали незначні болі, що тягнуть, в нижніх відділах живота в 46,7 % випадків. За візуальною аналоговою шкалою больовий синдром складав – 2,2±0,3 бали.

При бімануальному вагінальному дослідженні тіло матки було обмежене в рухливості у 9 пацієнток (30%). Об'ємні утворення в області придатків не визначалися. Заслужувало на увагу деяке укорочення і асиметричність бічних зведень піхви у 6 пацієнток (20%), що побічно

свідчило про спайковий процес органів малого таза. Виділення зі статевих шляхів мали фізіологічний характер.

Запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту діагностовані у 21 пацієнтки (70%). При цьому, патогенна мікрофлора виявлена у 8 жінок: *Chlamydia trachomatis* (n=4), *Mycoplasma genitalium* (n=3), *Trichomonas vaginalis* (n=1). З врахуванням їх чутливості хворим була призначена антибактеріальна терапія. Через один місяць після закінчення лікування в контрольних мазках інфекційний агент не був діагностований ні у жодної пацієнтки. Мазок на флору з цервікального каналу і із заднього зведення піхви після лікування також відповідав нормобіоценозу.

Отже, в 21 хворої групи порівняння (70% випадків) виявлені інфекції, які передавані статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*).

Показники загального аналізу крові і загального аналізу сечі були в межах норми.

Через два місяці після АЯ всім хворим підгрупи 5.1 було проведено дослідження системи гемостазу. Результати наведені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

**Показники згортаючої системи крові у пацієнток підгрупи 5.1
після АЯ в динаміці**

Показники	Референтні значення	Частота зустрічання, %		
		до операції	7 доба після-операційного періоду	через 2 міс. після операції
Подовження протромбінового часу до 22 с.	15-20	13,3	6,7	6,7
Збільшення концентрації РФМК до 0,18 г/л	0,03-0,04	73,3	60,0	53,3

Продовження табл. 5.7

Показники	Референтні значення	Частота зустрічання, %		
		до операції	7 доба після-операційного періоду	через 2 міс. після операції
Подовження тромбінового часу до 25 с	14-20	96,7	86,7	53,3
Гіперфібриногенемія до 9,6 г/л	2-4	86,7	60,0	50,0
Зниження анти-тромбіну III до 72%	80-120	13,3	10,0	3,3
Зниження фактору Віллебранда до 38%	50-150	6,7	6,7	6,7
Укорочення АЧТЧ до 20 с	24-34	36,7	33,3	23,3
Підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована ристоцетином до 80%	50-75	40,0	33,3	16,7
Підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована АДФ до 72%	50-70	6,7	6,7	3,3
Підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована колагеном до 73%	50-70	3,3	3,3	0

Наведені результати згортаючої системи крові у віддаленому після-операційному періоді після перенесеної АЯ характеризувалися гіперкоагуляційними зрушеннями в системі гемостазу у вигляді укорочення тромбінового часу, підвищення концентрації РФМК, укорочення АЧТЧ, гіперфібриногенемії.

Отримані результати показали необхідність в корекції параметрів системи гемостазу у пацієнток у віддалений період АЯ з метою профілактики рецидиву даного захворювання, адекватного підбору контрацепції і профілактики ускладнень перебігу майбутніх вагітності і пологів.

З метою визначення стану органів малого таза в перiovуляторний період було проведено УЗД внутрішніх статевих органів і доплерометричне дослідження яєчникової артерії (таблиці 5.11, 5.12).

Таблиця 5.11

Показники ультразвукового дослідження органів малого таза у пацієнток підгрупи 5.1 на 14-16-й день менструального циклу через 2 місяці після операції

Показник УЗД	Референтні значення	Підгрупа 5.1, n=30
Довжина тіла матки, мм	40-60	40,2±1,5
Товщина тіла матки, мм	30-45	31,2±2,1
Ширина тіла матки, мм	45-60	44,1±1,6
М-ехо, мм	9-12	8,4±0,5
Довжина шийки матки, мм	20-30	27,6±0,7
Об'єм оперованого яєчника, см ³	не більше 9	4,4±1,1
Об'єм неоперованого яєчника, см ³	не більше 9	6,7±1,3

Приведені дані в таблиці 5.11 продемонстрували, що у пацієнток підгрупи 5.1 розміри тіла матки знаходилися на нижніх межах референтного інтервалу, переважно в ширині. Крім того, був характерний «тонкий» ендометрій (М-ехо-камера менше 9 мм), що не має тришарової будови, що не відповідало перiovуляторній структурі [69,83]. Середні показники об'єму яєчників були не змінені. Проте, у 4 пацієнток (13,3%) виявлено зниження оваріального резерву оперованого яєчника за даними

ультразвукового дослідження – поодинокі в зрізі фолікули, об'єм яєчника менше 4 см³ [2].

Мультифолікулярна ехо-камера-структура яєчників без ознак овуляції була діагностована у 16 жінок (53,3%). Дисфункція яєчників за типом персистенції фолікула виявлена у 3 пацієток (10%). Ехо-камера-ознаки овуляції, що відбулася, визначалися у 7 пацієток (23,3%).

Таблиця 5.12

Показники доплерометричного дослідження кровотоку в яєниковій артерії в перiovуляторний період у пацієток підгрупи 5.1 через 2 місяці після АЯ

Показник	Референтні значення	Підгрупа 5.1, n=30
Індекс резистентності	0,45-0,52	0,58±0,05
Пульсаційний індекс	0,64-0,71	0,79±0,04
Макс. швидкість кровотоку	16,3-20,9	14,7±0,7

Приведені в таблиці 5.12 дані доплерометричного дослідження кровотоку в яєниковій артерії через 2 місяці після АЯ свідчили про розлади оваріального кровообігу в перiovуляторний період.

У віддалений період після АЯ спостерігалось зниження максимальної швидкості кровотоку унаслідок підвищення як індексу резистентності, так і пульсаційного індексу. Виконати аналітичне порівняння з показниками доплерометричного дослідження на етапі стаціонарного лікування не представлялося можливим, оскільки реєстрація кровотоку була виконана в різні фази менструального циклу.

Монофазна крива за даними тестів функціональної діагностики спостерігалася у 10 пацієток (33,3%), що свідчило про ановуляцію. Низька ректальна температура в другій фазі менструального циклу спостерігалася у 14 жінок (46,7%), що було ознакою поєднаної естроген-

гестагенної недостатності. Нормальна двофазна крива, характерна для овуляторного циклу, мала місце лише у 6 пацієнток (20%).

Результати гормонального дослідження через 2 місяці після АЯ представлені в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Результати гормонального дослідження пацієнток підгрупи 5.1 через 2 місяці після перенесеної АЯ на 2-5 день менструального циклу

Показник	Референтні значення	Підгрупа 5.1, n=30
ЛГ, МО/л	0,5-5,0	5,5±0,5
ФСГ, МО/л	1,8-10,5	5,2±1,2
Співвідношення ЛГ/ФСГ	менше 2	1,2±0,7
Пролактин, мМО/л	109-406	363,8±93,8
Естрадіол, пг/мл	57-227	43,7±4,9
Тестостерон загальний, нмоль/л	0,24-2,25	2,9±0,4
Глобуліни, що зв'язують статеві гормони, нмоль/л	30-100	51,9±5,1
Індекс вільних андрогенів, %	0,38-6,0	4,9±0,6
17-ОН прогестерон, нмоль/л	0,2-2,4	1,5±0,5
ДГЕА-сульфат, мкг/дл	98,8-340,0	237,8±23,1

Наведені дані відображали нормогонадотропну нормопролактинемічну гіпофункцію яєчників у пацієнток підгрупи 5.1 в 60% випадків. Гіперандрогенія яєчникового генезу при коефіцієнті ЛГ/ФСГ більше 2 (30% випадків) і гіперпролактинемія непухлинного генезу (6,7% випадків), що досягала 785 мМО/л, були також діагностовані у віддаленому періоді після АЯ.

Недостатність лютеїнової фази виявлена в 3 з 7 пацієнток з овуляторним менструальним циклом, що було встановлене на підставі зменшення тривалості другої фази менструального циклу ($9,8 \pm 0,5$ дня) по базальній температурі і зниження концентрації прогестерону на 6-8 день після овуляції ($2,7 \pm 1,0$ нг/мл при нормі 1,5 до 22,6 нг/мл).

Отже, у віддаленому післяопераційному періоді у пацієнток підгрупи 5.1 спостерігалися нормогонадотропна гіпофункція яєчників, що призводить до ановуляції або недостатності лютеїнової фази, порушення оваріального кровотоку, а також гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу.

5.4 Ефективність вдосконаленого алгоритму

Всім пацієнткам підгрупи 5.2 було виконано хірургічне лікування АЯ в екстреному порядку з удосконаленим алгоритмом.

У ранньому післяопераційному періоді в підгрупі 5.2 використовувався еноксапарин натрію як антикоагулянт прямої дії в дозі 20 мг/добу підшкірно з огляду на виявлені тромбофілічні порушення в системі гемостазу. При виявлених порушеннях агрегаційних властивостей тромбоцитів призначалися препарати, що впливають на їх адгезію і агрегацію: ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 міліграм в добу в прегравідарному періоді впродовж не менше 1 місяця, діпірідамол – 25 мг 3 рази на день під час вагітності.

У першу добу післяопераційного періоду загальний стан пацієнток відповідав об'єму і тяжкості оперативного втручання. Колір шкірних покривів і видимих слизових оболонок у них був блідо-рожевим. Пацієнтки ($n=82$) відзначали болі в області післяопераційної рани. Оцінка больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою склала $7,7 \pm 0,4$ бали, що було порівнянне з підгрупою 5.1 ($p > 0,05$). Температура тіла в післяопераційному періоді мала середнє значення $36,8 \pm 0,1$ °C ($p > 0,05$).

Артеріальний тиск був в межах від 100/65 до 120/75 мм рт.ст. Пульс мав значення $74,6 \pm 8,7$ уд./хв. Загоєння післяопераційної рани відбувалося первинним натягненням. Протягом перших 2-3 діб після хірургічного втручання помірні кров'яністі виділення зі статевих шляхів спостерігалися у 10 пацієнток, незначні кров'яністі виділення – у 72 жінок. Затримки стільця, газів, сечі не спостерігалось ні у жодної пацієнтки. Середня тривалість стаціонарного лікування склала $5,1 \pm 0,3$ дня.

При виписці із стаціонару бальна оцінка больового синдрому в підгрупі 5.2 була достовірно нижче, ніж в 5.1: $1,4 \pm 0,4$ проти $4,1 \pm 0,7$ бали відповідно ($p < 0,01$). Причому зменшення інтенсивності болю до вказаних значень спостерігалось вже на $4,0 \pm 0,5$ доби післяопераційного періоду в підгрупі 5.2 і лише на $7,1 \pm 0,5$ доби в підгрупі 5.1 ($p < 0,05$). Результати показників загального аналізу крові в динаміці наведені в таблиці 5.14.

Нормалізація показників лейкоцитів і структури лейкоцитарної формули спостерігалася в 97,5% випадків в підгрупі 5.2 і в 80% випадків в підгрупі 5.1 в кінці стаціонарного лікування ($p < 0,05$). Крім того, зафіксовано підвищення гемоглобіну на $15,1 \pm 1,4$ г/л в підгрупі 5.2, хоча достовірність відмінностей в двох підгрупах виявлено не було.

Отже, використання удосконаленого нами алгоритму сприяло купіруванню запальних змін периферичній крові в підгрупі 5.2 ($p < 0,05$).

Перед випискою із стаціонару пацієнткам було проведено повторне дослідження параметрів згортаючої системи крові (таблиця 5.15).

Як видно з таблиці 5.15, тенденція до нормокоагуляції спостерігалася в підгрупі 5.2 після вживання удосконаленого алгоритму: зниження кількості РФМК і фібриногену, нормалізація концентрації антитромбіну III, чинника Віллебранда і агрегаційної здібності тромбоцитів. Безумовно, позитивна динаміка в післяопераційному періоді спостерігалася внаслідок дії низькомолекулярних гепаринів на систему гемостазу.

Таблиця 5.14

**Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнток в порівнюваних підгрупах
в післяопераційному періоді**

Показник	Референтні значення	Гострий період АЯ		На 5-7 добу після операції	
		підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82	підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-9,0	9,9 $\pm$ 2,1	9,6 $\pm$ 2,0	7,6 $\pm$ 1,2*	5,5 $\pm$ 1,3*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1,0-6,0	3,9 $\pm$ 1,1	4,4 $\pm$ 2,2	5,4 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 0,9
Сегментоядерні нейтрофіли, %	47,0-72,0	69,4 $\pm$ 8,6	66,8 $\pm$ 7,7	68,9 $\pm$ 7,3	55,3 $\pm$ 7,3
Лімфоцити, %	19,0-37,0	23,0 $\pm$ 6,1	22,8 $\pm$ 2,2	29,3 $\pm$ 2,2	26,8 $\pm$ 2,8
Моноцити, %	3,0-11,0	6,1 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,5	6,3 $\pm$ 0,6
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,9-4,7	4,9 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,1
Гемоглобін, г/л	120-140	113,4 $\pm$ 15,5	110,5 $\pm$ 9,8	119,3 $\pm$ 16,3	126,1 $\pm$ 13,8
Кольоровий показник	0,85-1,05	0,88 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,03	0,89 $\pm$ 0,01
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	180-320	229,1 $\pm$ 32,6	236,0 $\pm$ 24,9	219,1 $\pm$ 21,2	234,0 $\pm$ 21,8
ШЗЕ, мм/год.	2-15	8,6 $\pm$ 1,2	9,0 $\pm$ 1,9	8,7 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 1,8

Примітка. * при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні.

Таблиця 5.15

**Динаміка показників згортаючої системи крові у пацієнток порівнюваних підгруп
в післяопераційному періоді**

Показники	Референтні значення	До лікування, %		Після лікування, %	
		підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82	підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82
подовження протромбінового часу до 22 с	15-20	13,3	3,7	6,7	1,2
збільшення концентрації РФМК до 0,18 г/л	0,03-0,04	73,3	63,1	60,0*	13,4*
подовження тромбінового часу до 25 с	14-20	96,7	86,6	86,7*	10,9*
гіперфібриногенемія до 9,6 г/л	2-4	86,7	75,6	60,0*	10,9*
зниження антитромбіну III до 72%	80-120	13,3	10,9	10,0	4,9
зниження фактору Віллебранда до 38%	50-150	6,7	4,9	6,7	1,2
укорочення АЧТЧ до 20 с	24-34	36,7	36,1	33,3	24,9
підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована ристоцетином до 80%	50-75	40,0	36,6	33,3*	4,9*
підвищена агрегація тромбоцитів, стимульована АДФ до 72%	50-70	6,7	9,8	6,7	8,5

Примітка. * відмінності між показниками за критерієм Фішера.

На рисунках 5.3-5.5 наведені дані доплерометричного дослідження кровотоку в яєниковій артерії, що демонструють динаміку показників під впливом різних варіантів лікування.

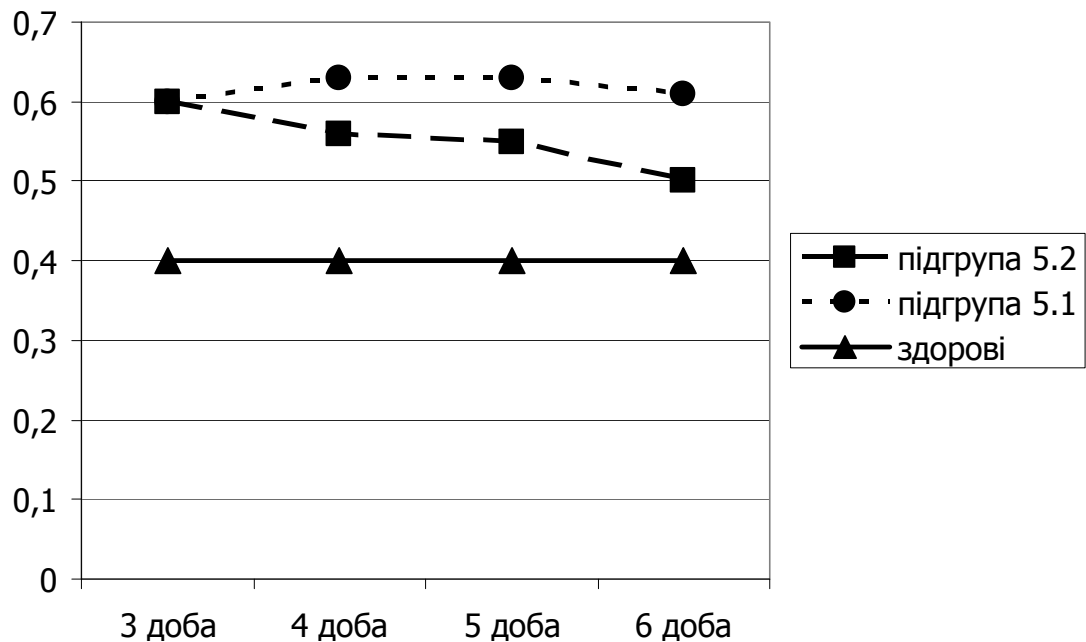


Рис. 5.3. Динаміка показників індексу резистентності в порівнюваних підгрупах в післяопераційному періоді

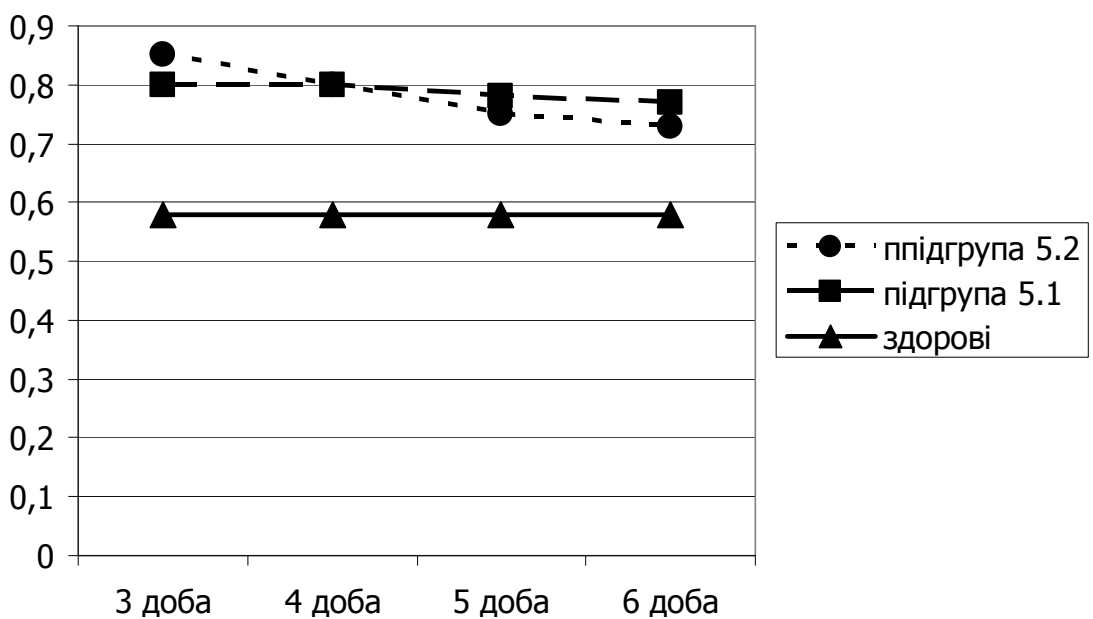


Рис. 5.4. Динаміка показників пульсаційного індексу в порівнюваних підгрупах в післяопераційному періоді.

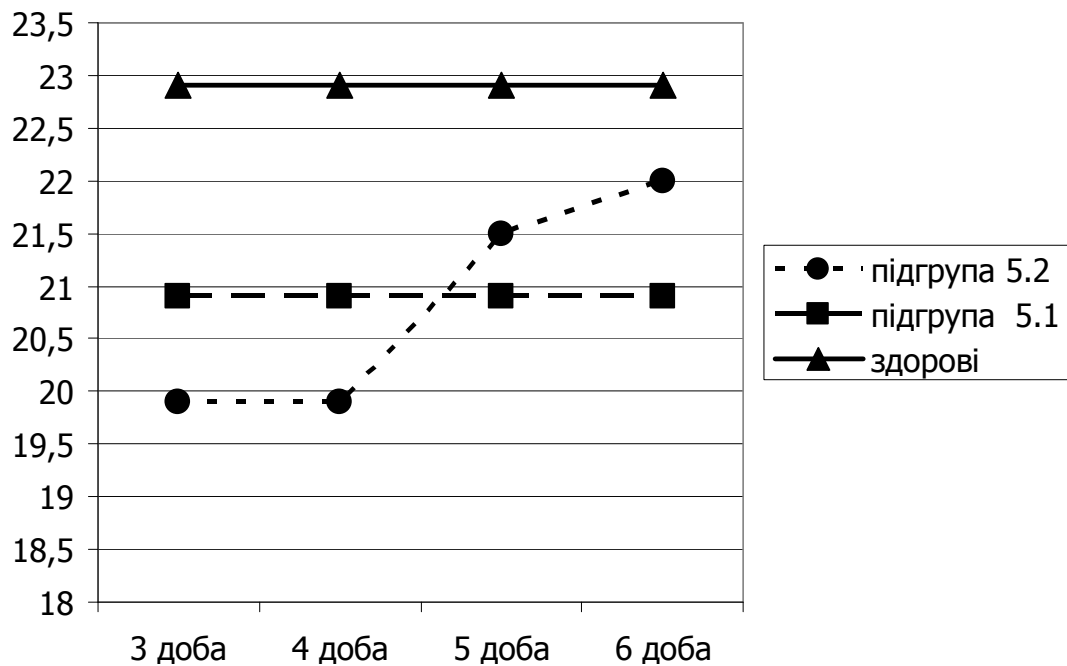


Рис. 5.5. Динаміка показників максимальної швидкості кровотоку в порівнюваних підгрупах в післяопераційному періоді.

Наведені в діаграмах дані показують значиме поліпшення показників кровотоку в а.оvагіса у пацієнток в підгрупі 5.2 в результаті удосконаленого алгоритму. Так, в підгрупі 5.2 значення ІР було статистично нижче, ніж в підгрупі 5.1: $0,5 \pm 0,02$ і $0,62 \pm 0,04$ відповідно ($p < 0,05$). А показники максимальної швидкості кровотоку наближалися до групи здорових жінок: $20,9 \pm 0,4$ – в підгрупі 5.1, $19,9 \pm 0,3$ – в підгрупі 5.2 ($p < 0,05$), $22,9 \pm 0,5$ – в групі здорових жінок.

Отже, удосконалений алгоритм у пацієнток підгрупи 5.2 привів до зниження інтенсивності больового синдрому, стабілізації параметрів системи гемостазу, поліпшення локального (оваріального) кровотоку.

При бімануальному вагінальному дослідженні обмеження в рухливості тіла матки, об'ємні утворення в області придатків не визначалися. Зникнення болів внизу живота відзначали 79 жінок. Лише 3 пацієнтки, які в анамнезі мали оперативні втручання на органах малого тазу і апендектомію, скаржилися на незначні болі, що тягнуть, в нижніх відділах

живота (3,7%). За візуальною аналоговою шкалою больовий синдром у них складав $1,2 \pm 0,2$ бали ($p < 0,05$).

Перед другим етапом удосконаленого алгоритму у 14 пацієнток виявлені патогенні мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis* ($n=3$), *Mycoplasma genitalium* ($n=8$), вірус простого герпесу 1,2 типів ($n=3$). Через один місяць після етіотропного лікування в контрольних мазках інфекційний агент не був діагностований ні у жодної пацієнтки. Мазок на флору також відповідав нормобіоценозу.

Показники загальних аналізів крові і сечі були в межах норми.

При оцінці стану гемостазу були виявлені гіперкоагуляційні зміни: підвищення концентрації Д-димерів до $335,8 \pm 42,9$ нг/мл (при нормі 0-250 нг/мл), укорочення АЧТЧ до $21,3 \pm 0,9$ с (при нормі 24-34 с), укорочення тромбінового часу до $13,4 \pm 2,8$ с (при нормі 14-20 с).

В результаті використання удосконаленого алгоритму нормокоагуляція була досягнута у пацієнток підгрупи 5.2 на етапі прегравідарної підготовки.

Отже, удосконалений алгоритм сприяв вирішенню одного із завдань дослідження – нормалізації параметрів гемостазу після перенесеної апоплексії яєчника шляхом стабілізації згортаючої і протизгортаючої систем. Висока частота порушень гемостазу у пацієнток підгрупи 5.2 дозволяє передбачити, що вони є одним з етіологічних чинників виникнення АЯ. Вживання лікарських засобів, що впливають на патологічну ланку гемостазу є одним з пунктів удосконаленого алгоритму. Проте медикаментозна корекція гемостазіологічних порушень дозволила привести згортаючу систему крові до нормокоагуляції.

Ефективність удосконаленого алгоритму на стан органів малого таза була оцінена за допомогою ультразвукового дослідження і доплерометрії.

Наведені в таблиці 5.16 дані продемонстрували достовірне збільшення довжини, товщини і ширину тіла матки в референтному діапазоні в

5.2 підгрупі. Крім того, діагностовано статистично значиме збільшення м-ехо-камера до 9,5 мм, що має тришарову будову і відповідає періовуляторному періоду.

Таблиця 5.16

Показники УЗД органів малого таза через 2 місяці після АЯ

Показники	Референтні значення	Середні значення параметрів органів малого таза до пелоїдотерапії		середні значення параметрів органів малого таза після пелоїдотерапії	
		підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82	підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82
Довжина тіла матки, мм	40-60	40,0±1,5	41,9±3,1	40,0±1,6*	44,4±1,3*
Товщина тіла матки, мм	30-45	31,2±2,1	33,3±3,0	31,2±2,1*	40,8±3,4*
Ширина тіла, мм	45-60	44,1±1,6	46,3±2,9	44,1±1,3*	48,9±1,6*
М-ехо, мм	9-12	7,4±0,6	7,7±0,5	7,3±0,4*	9,5±0,5*
Довжина шийки матки, мм	20-30	27,6±0,7	27,6±0,7	27,6±0,7	28,5±0,6
Об'єм оперованого яєчника, см ³	не більше 9	4,4±1,1	4,5±1,1	4,4±1,6	5,9±1,2
Об'єм неоперованого яєчника, см ³	не більше 9	6,7±1,3	6,7±1,3	7,2±1,1	7,9±1,9

Примітка. * при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні.

Після удосконаленого алгоритму ехо-ознак зниженого оваріального резерву не були зафіксовані у жодної пацієнтки 5.2 підгрупи. Гіпоплазія матки і «тонкий» ендометрій, не виявлялися ні в жодному випадку після удосконаленого алгоритму.

Відновлення овуляторної функції яєчників було констатоване у 79 пацієнток (96,3%) підгрупи 5.2 ($p < 0,001$). Ановуляторний менструальний цикл мав місце лише у 3 (3,7%) жінок ($p < 0,01$). Нормалізація структурних і функціональних показників яєчників відбувалася, ймовірно, завдяки естрогеноподобному і трофічній дії удосконаленого алгоритму.

Про інтенсифікацію мікроциркуляції в оперованому яєчнику після вживання удосконаленого алгоритму свідчать дані кровотоку в а.оvагіса, наведені в таблиці 5.17.

Таблиця 5.17

Показники кровотоку в яєниковій артерії в динаміці

Показники	Референтні значення	До лікування		Після удосконаленого алгоритму	
		підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82	підгрупа 5.1, n=30	підгрупа 5.2, n=82
Індекс резистентності	0,45-0,52	0,58±0,05	0,56±0,03	0,57±0,06	0,49±0,01
Пульсаційний індекс	0,64-0,71	0,79±0,04	0,78±0,04	0,78±0,03*	0,67±0,03
Максимальна швидкість кровотоку	16,3-20,9	14,7±0,7	15,9±0,8	14,7±0,7*	17,8±0,5*

Примітка. * при $p < 0,05$ відмінності між показниками достовірні.

Отже, після вживання удосконаленого алгоритму сталося збільшення максимальної швидкості кровотоку і зниження пульсаційного індексу в 1,2 рази відносно підгрупи 5.1 ($p < 0,05$).

Гормональні зміни у жінок після удосконаленого алгоритму представлені в таблиці 5.18.

Таблиця 5.18

Результати гормональних досліджень

Показник	Референтні значення	Підгрупа 5.1, n=30	Підгрупа 5.2, n=82
ЛГ, МО/л	0,5-5,0	5,5±0,5	5,6±0,4
ФСГ, МО/л	1,8-10,5	5,2±1,2	6,2±0,7
Співвідношення ЛГ/ФСГ	менше 2	1,2±0,7	1,0±0,3
Пролактин, мМО/л	109-406	363,8±93,8	291,1±80,3
Естрадіол, пг/мл	57-227	43,7±4,9	73,7±9,0*
Тестостерон загальний, нмоль/л	0,24-2,25	2,9±0,4	2,1±0,3
Глобуліни, що зв'язують статеві гормони, нмоль/л	30-100	51,9±5,1	62,2±5,3
Індекс вільних андрогенів, %	0,38-6,0	4,9±0,6	3,5±0,5
17-ОН прогестерон, нмоль/л	0,2-2,4	1,5±0,5	1,4±0,4
ДГЕА-сульфат, мкг/дл	98,8-340,0	237,8±23,1	236,8±23,2

Примітка. * значення статистично значимо відрізняються від відповідних показників у підгрупі 5.1 при $p<0,01$.

У підгрупі 5.2 концентрація естрадіолу перевищувала значення даного гормону в підгрупі 5.1 в 1,7 разів ($p<0,01$), при цьому знаходилася в референтному інтервалі. Унаслідок підвищення концентрації естрогену відбувалося зниження синтезу тестостерону до нормальних значень.

Отже, удосконалений нами алгоритм дозволяє впливати на гіперкоагуляційні зміни в системі гемостазу, дозволила нормалізувати оваріальну функцію, мікроциркуляцію в оперованому яєчнику, підготувати плодовместилище до планованої вагітності, привести згортаючу систему крові до нормокоагуляції.

Проведено проспективне спостереження 23 пацієток 6 груп, в яких вагітність настала, у середньому, через $7,3 \pm 0,8$ місяців після АЯ.

Перебіг першого триместру ускладнювався загрозою мимовільного аборту з відшаруванням хоріону в 4,3% випадків, що в 13 разів менше порівняно з ретроспективною 3 групою (54,8%). Репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації не було ні у жодної вагітної.

У II й III триместрах гострі респіраторні захворювання були виявлені в 8,6% випадків на відміну від ретроспективної 3 групи, де даний показник досягав 51,6%. Анемія легкого ступеня діагностована лабораторними методами в II половині вагітності в 8,6% випадків ($n=2$), що в 4,5 рази менше, ніж при ретроспективному аналізі (40,3%). Преєклампсія не розвивалася ні у жодної жінки.

Передчасний розрив плодових оболонок мав місце в 1 випадку (4,3%) проти 18 випадків (29,0%) в ретроспективній 3 групі. Крім того, спостерігалось зниження в 4 рази частоти зустрічання аномалії пологової діяльності у вигляді швидкого перебігу пологів (4,3% і 16,1% відповідно).

Післяпологовий період протікав фізіологічно в 95,6% випадків. У 1 пацієнтки з ускладненим перебігом вагітності (відшарування хоріону) була патологічна крововтрата в об'ємі 550 мл в ранньому післяпологовому періоді, що зажадало ручного контролю порожнини матки і додаткового введення утеротонічних засобів. Дана жінка за результатами анкетування не мала в прегравідарному періоді чинників ризику тромбогеморагічних ускладнень.

Всіх пацієток своєчасно розроджено через природні пологові шляхи живим доношеним плодом. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар склала $7,4 \pm 0,4$ бали на першій і $8,7 \pm 0,4$ бали на п'ятій хвилинах. Крововтрата в післяродовому періоді була в межах $296,5 \pm 30$ мл.

Отже, удосконалений алгоритм ведення жінок після оперативного лікування АЯ забезпечував у всіх 23 пролікованих пацієток народження

здорових дітей і відсутність акушерських ускладнень в 22 з них. Отримані результати дають нам право рекомендувати удосконалений алгоритм в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. Іщак ОМ. Вагітність та пологи у жінок із апоплексією в анамнезі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:26–9.

2. Іщак ОМ. Плацентарна дисфункція у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:86–90.

3. Іщак ОМ. Перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду в пацієнток після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:42–6.

4. Іщак ОМ. Вплив апоплексії яєчника на акушерські на перинатальні наслідки розродження. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;2:20–8.

5. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:12–6.

6. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Golyanovskiy OV. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(6):1355–9.

7. Salmanov AG, Ishchak OM, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74 (9, p. 1):2025–32.

8. Salmanov AG, Ishchak OM, Kuzomenska ML, Golianovsky OV. Surgical site infection after cesarean section in Ukraine: results a multicenter study. Wiad. Lek. 2021;74(4):934–9.

9. Іщак ОМ. Особливості гестаційного періоду у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон. 2019;36:113.

10. Іщак ОМ. Сучасні ризики розвитку плацентарної дисфункції у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород. 2020;39:105.

11. Іщак ОМ. Гестаційні ускладнення у жінок після апоплексії яєчника. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир. 2021;2:73.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На I етапі встановлено, що середній вік пацієнток в 1.1.1 і 1.1.2 досліджуваних підгрупах становив $30,8 \pm 3,0$ і $31,4 \pm 2,9$ роки відповідно, в 1.3.1 і 1.3.2 підгрупах неодноразово оперованих – $33,1 \pm 3,1$ і $33,2 \pm 3,1$ років, в 1.2 підгрупі порівняння – $30,4 \pm 3,1$ років, тобто статистично не розрізнявся ($p > 0,05$).

У сучасній літературі перенесеним гінекологічним захворюванням приділяють особливу увагу [4, 135]. Так за нашими даними, найчастіше серед перенесеної гінекологічної патології зустрічалися захворювання запальної етіології. Серед них переважали інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (70%), гострий неспецифічний сальпінгоофорит (45%) і патологія шийки матки (46%). У 1.3.2 підгрупі частота перенесеного запалення придатків матки (63%) була значно вища, ніж в 1.1.1 підгрупі і підгрупі порівняння (1.2) ($p < 0,05$), а в 1.3.1 підгрупі (76%) вище, ніж у всіх останніх підгрупах, окрім 1.3.2 підгрупи ($p < 0,05$). Частота патології шийки матки в 1.3.2 підгрупі статистично значимо перевищувала таку у всіх останніх підгрупах ($p < 0,01$). Близько чверті жінок (23%) була раніше оперована з приводу трубної вагітності, у всіх випадках було вироблено видалення маткової труби лапароскопічним доступом. Жодних інших гінекологічних операцій у хворих 1.1.1 та 1.1.2 підгруп і групи порівняння (1.2) не було, окрім розродження шляхом кесарева розтину, частота якого в підгрупах статистично не відрізнялася і складала від 10,5 до 14,3% ($p > 0,05$).

Жінки 1.3.1 підгрупи були двічі оперовані з приводу АФАЯ, з них у більшості – 17 (81%) обидві операції було виконано лапароскопічним доступом. У 3 жінок (14,3%) перше, а в 1 (4,8%) – обидва втручання було вироблено шляхом лапаротомії. Серед жінок 1.3.2 підгрупи 16 (84,2%)

було оперовано з приводу АФАЯ тричі, всі операції у них вироблені лапароскопічним доступом. 2 (10,5%) жінки 1.3.2 груп перенесли по 4 операції у зв'язку з АФАЯ, одна з яких була лапаротомічним доступом. 1 (5,3%) жінку було оперовано 5 разів, з яких 2 рази шляхом череворозтину. У всіх випадках лапаротомічних втручань зупинка кровотечі була виконана за допомогою накладення швів, а при лапароскопії в 100% випадків була використана біполярна коагуляція.

Оцінка результатів хірургічного лікування хворих з різними формами АЯ проведена на основі порівняльного аналізу передопераційної діагностики і підготовки, основних параметрів операції, клініко-лабораторних показників перебігу раннього післяопераційного періоду, дослідження показників ОР, найближчих і віддалених результатів хірургічного лікування [6, 142]. Додатково проведено дослідження показників ОР і віддалених результатів хірургічного лікування 40 жінок (підгрупа 1.3), що перенесли неодноразові операції з приводу АЯ.

Розвиток клінічної картини БФАЯ спостерігався на 12-18-й день менструального циклу (в середньому на $16,3 \pm 1,3$ день), а АФАЯ на 14-32-й день циклу (в середньому на $20,95 \pm 6,34$ день) ($p > 0,05$).

У 31,1% хворих АЯ була спровокована статевим актом, в 17% – фізичним навантаженням. Більш ніж в половини обстежуваних хворих (51,9%) чинники, провокуючі АЯ, встановлені не були.

При оцінці клінічних проявів АЯ встановлено, що будь-яких статистичних відмінностей між підгрупами по частоті тих або інших клінічних проявів виявлено не було ($p > 0,05$). Всі хворі під час вступу пред'являли скарги на болі в нижніх відділах живота з іррадіацією в 57-60% хворих в задній прохід, в 26-33% – в поперекову область і в 10% в область пупка і праве підребер'я. Більше половини хворих (51-57%) відзначала слабкість і запаморочення, а в 5-7% хворих в підгрупах спостерігалися короточасні непритомні стани. Підвищення температури тіла до субфебрильних

цифр відмічене в 20-23% хворих. В 10-11% хворих досліджуваних підгруп АЯ супроводжувалася ознобом. Нудота, однократна блювання і сухість в роті відмічені в 11-13, 6 і 20-23% спостережень відповідно. Кров'янисті виділення, що виникли в середині циклу, спостерігалися в 9-11% хворих, а в 10-11% кров'янистих виділень виникли після затримки менструації. Ці дані відповідають сучасній літературі по АЯ [8, 154].

У всіх хворих в підгрупах при фізикальному обстеженні виявлені симптоми роздратування очеревини різного ступеня вираженості, а в 10-11% хворих виявлений френікус-симптом. При бімануальному дослідженні у всіх хворих була різка хворобливість при пальпації області придатків матки і заднього зводу піхви.

Для уточнення попереднього діагнозу АЯ, встановленого на підставі даних анамнезу, фізикального і бімануального дослідження, виконували трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) органів малого таза [69, 83]. У всіх хворих була виявлена вільна рідина в порожнині таза позаду матки. Кількість вільної рідини у хворих 1.1.1 підгрупи коливалась від 150 до 430 мл і, у середньому, складало $300,6 \pm 26,9$ мл, в 1.1.2 групі – від 250 до 390 мл, і, у середньому, $292,9 \pm 24,5$ мл ($p > 0,05$). У підгрупі порівняння (1.2) кількість виявленої в порожнині таза рідини коливалась від 50 і до 230 мл і, у середньому, $100,21 \pm 12,1$ мл було значно меншим, ніж в досліджуваних підгрупах ($p < 0,05$). У хворих підгрупи порівняння середнє значення М-ехо-камера ($8,15 \pm 0,81$ мм) було менше, ніж у хворих 1.1.1 та 1.1.2 підгруп ($19,2 \pm 0,7$ і $9,6 \pm 1,0$ мм відповідно), але статистичної значущості ці відмінності не мали ($p > 0,05$). Середні ультразвукові показники об'єму ураженого яєчника в досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння були більше норми, але статистично не відрізнялися ($p > 0,05$).

Остаточний діагноз у всіх хворих досліджуваних підгруп і підгрупи порівняння був встановлений в ході діагностичної лапароскопії. Показан-

нями до проведення діагностичної лапароскопії вважали виражені клінічні ознаки внутрішньочеревної кровотечі (болі, наявність симптомів роздратування очеревини, зниження рівня гемоглобіну в крові); наявність вільної рідини в матково-ректальному поглибленні в кількості, що перевищує 100 мл за даними ТВУЗД; наявність крові в черевній порожнині, підтверджена результатами кульдоцентезу, відсутність ефекту від консервативної гемостатичної терапії, що проводиться, і необхідність диференціальної діагностики з іншими захворюваннями черевної порожнини, що виявляються симптоматикою «гострого живота» [68, 155].

У більшості хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп були поєднання вище перелічених показань, найчастішою з яких була наявність вираженої симптоматики і більш ніж 100 мл вільної рідини в черевній порожнині за даними ТВУЗД – в 24 (68,6%) і 20 (66,7%) відповідно. В 5 (13,3%) хворих 1.1.1 підгрупи і 4 (14,35%) хворих 1.1.2 виявилася неефективна консервативна гемостатична терапія, з них в 3 (6,7%) і 2 (8,7%) відповідно відмічена негативна динаміка рівня гемоглобіну крові. Більшості хворих підгрупи порівняння 32 (91%) лапароскопія була проведена за рекомендацією загального хірурга у зв'язку з диференціальною діагностикою гострого апендициту [41].

Підводячи підсумок аналізу результатів передопераційного обстеження, можна сказати, що більш ніж в половини хворих були відсутні будь-які провокуючі чинники АЯ. АЯ частіше відбувалася в правому яєчнику, що узгоджується з багаточисельними даними в літературі [97, 165]. Досліджувані підгрупи не відрізнялися по характеру клінічних проявів АФАЯ, частоті анемії, УЗ показникам об'ємів ураженого яєчника і вільної рідини в порожнині таза, параметрам передопераційної підготовки. Підгрупа порівняння відрізнялася від досліджуваних підгруп лише значно меншим об'ємом вільної рідини в порожнині таза, виявленим при ТВУЗД і структурі показань до проведення діагностичної лапароскопії.

Після підтвердження діагнозу АФАЯ всім хворим було здійснено оперативне лікування [19, 171]. У більшості 28 (80%) хворих підгрупи порівняння після підтвердження діагнозу БФАЯ і за відсутності в черевній порожнині значної кількості серозної рідини жодних подальших хірургічних маніпуляцій не виконували. 7 (20%) пацієнткам цієї підгрупи з об'ємом серозного ексудату більше 200 мл була виконана його евакуація і промивання порожнини таза фізіологічним розчином.

При оцінці тривалості операції, а також тривалість етапу здійснення гемостазу було виявлено статистично значимі відмінності між досліджуваними підгрупами. Так, тривалість оперативного втручання в 1.1.1 підгрупі варіювала від 20 до 45 хв. і, у середньому, склала $26,9 \pm 2,7$ хв., тоді як в 1.1.2 вона коливалась від 25 до 60 хв. і, у середньому, була значно більшою – $39,5 \pm 3,5$ хв. ($p < 0,05$). Слід зазначити, що середня тривалість здійснення гемостазу в 1.1.2 підгрупі, що складала $11,3 \pm 1,3$ хв., також була більшою, ніж в 1.1.1 підгрупі ($6,6 \pm 0,7$ хв.), що і відбивалося на відмінностях в загальній тривалості операції ($p < 0,05$). Об'єм операційної крововтрати складав в 1.1.1 підгрупі від 150 до 1800 мл (у середньому – $498,4 \pm 38,8$ мл) і від 100 до 1900 мл в 1.1.2 підгрупі (у середньому – $415,3 \pm 34,0$ мл).

У 13 (37,1%) хворих 1.1.1 підгрупи і 11 (36,7%) 1.1.2 операцій зупинки кровотечі з яєчника поєднувалися з іншими втручаннями ($p > 0,05$). Так, найчастішою поєднаною операцією було розділення спайок в порожнині малого таза, яке було вироблено 8 (23%) хворим 1.1.1 підгрупи і 6 (20%) хворим 1.1.2 ($p > 0,05$). 3 (8,6%) хворим 1.1.1 підгрупи і 4 (13,3%) хворим 1.1.2 підгрупи виконана коагуляція вогнищ ендометріозу ($p > 0,05$). Двом хворим 1.1.1 підгрупи було вироблено видалення дрібних (до 2 см в діаметрі) субсерозних міоматозних вузлів на ніжці.

Всі макропрепарати, отримані під час операції у 22 (63%) пацієнток 1.1.1 підгрупи і у всіх 30 (100%) хворих 1.1.2 підгрупи, були піддані

гістологічному дослідженню. Так, у більшості хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп діагностовано крововилив в стінку кісти жовтого тіла – в 16 (74,9%) і 24 (79,1%) відповідно. Наступною по частоті, гістологічно підтвердженою причиною АФАЯ, був крововилив в стінку фолікулярної кісти: в 4 (16,8%) хворих 1.1.1 підгрупи і 4 (14,9%) хворих 1.1.2 підгрупи. Найбільш рідким патоморфологічним діагнозом був паренхіматозний крововилив, виявлений в 2 (8,3%) хворих 1.1.1 підгрупи і 2 (6%) хворих 1.1.2 підгрупи. Отримані результати морфологічних досліджень співпадають з даними сучасної літератури [66, 176].

Тривалість перебування хворих обох досліджуваних підгруп в стаціонарі варіювала від 2 до 6 діб і, у середньому, склала $3,8 \pm 0,9$ доби в 1.1.1 підгрупі і $4,1 \pm 0,5$ – в 1.1.2 підгрупі ($p > 0,05$).

При виписці зі стаціонару всім хворим рекомендувався прийом комбінованих оральних контрацептивів терміном на 1-3 місяці як для профілактики повторної АЯ, так і в тих, що живуть статевим життям, для запобігання вагітності.

Аналіз даних про оперативне лікування і перебіг раннього післяопераційного періоду у хворих з АФАЯ показує, що єдиною значимою відмінністю між двома досліджуваними підгрупами був показник тривалості оперативного втручання ($p < 0,05$). Операції були майже в 1,5 рази тривалішими в 1.1.2 підгрупі хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою накладення швів на яєчник. При аналізі цифрових записів оперативного посібника визначили, що причиною збільшення його тривалості є сам етап гемостазу, що передбачав в 100% вилущування кісти і накладення одного або декількох швів на рану яєчника. Тривалість етапу зростала внаслідок того, що лапароскопічне накладення швів, особливо з інтракорпоральним зав'язуванням вузлів, є досить трудомісткою процедурою. Жодних значимих відмінностей між підгрупами в середньому об'ємі крововтрати, частоті поєднаних операцій, післяопераційному веденні,

перебігу післяопераційного періоду і тривалості перебування в стаціонарі виявлено не було.

Для оцінки ОР рівні АМГ досліджувалися до операції, а також в першому, третьому і шостому менструальному циклі після втручання. Дані рівнів АМГ свідчать, що статистично значимих відмінностей середніх рівнів АМГ в передопераційний період в 1.1.1 і 1.1.2 досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння не було ($p>0,05$). Передопераційний рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі складав 2,8-4,9 нг/мл і, у середньому, становив $3,8\pm0,7$ нг/мл, в 1.1.2 підгрупі – 2,6-6,0 і $3,9\pm0,3$ нг/мл відповідно, і в підгрупі порівняння – 1,9-5,8 і $3,9\pm0,4$ нг/мл відповідно. У всіх підгрупах рівень АМГ був оцінений як високий.

Середні рівні АМГ, визначені в першому, третьому і шостому менструальних циклах після операції, були нижчі передопераційних в обох досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння. Було виявлено зниження середнього рівня АМГ в підгрупі порівняння впродовж всіх трьох досліджень після операції порівняно з початковим: $3,8\pm0,4$ нг/мл в першому циклі; $3,6\pm0,4$ нг/мл в третьому циклі; $3,6\pm0,4$ нг/мл в шостому циклі, проте воно не досягало статистичної значущості ($p>0,05$).

Середній рівень АМГ в першому циклі після операції був статистично значимо нижче в 1.1.1 підгрупі ($2,9\pm0,3$ нг/мл), ніж в 1.1.2 підгрупі ($3,4\pm0,3$ нг/мл) і підгрупі порівняння ($3,8\pm0,4$ нг/мл) ($p<0,05$).

Надалі відмічено значне зниження рівня АМГ в 1.1.1 підгрупі впродовж шести менструальних циклів до 56,2% від його передопераційного рівня ($p<0,05$). Так, рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі в третьому циклі складав $2,3\pm0,3$ нг/мл, а в шостому циклі – $2,1\pm0,2$ нг/мл ($p<0,05$).

У 1.1.2 підгрупі середні рівні АМГ були статистично значимо нижче ($3,4\pm0,3$ нг/мл в першому циклі після операції; $2,9\pm0,3$ нг/мл – в третьому циклі; $2,6\pm0,3$ нг/мл – в шостому циклі), ніж в підгрупі порівняння, проте перевищували відповідні показники в 1.1.1 підгрупі ($p<0,05$). Тенденція

до значного зниження рівня АМГ, починаючи з третього менструального циклу після операції, в 1.1.2 підгрупі відсутня. До шостого циклу частка втрат середнього рівня АМГ склала в цій підгрупі 34%.

Дані про втрату ОР, отримані в процесі дослідження АМГ, повністю підтвердилися і при дослідженні числа антральних фолікулів (ЧАФ), найменшим цей показник був в 1.1.1 підгрупі – $5,3 \pm 0,5$ в першому циклі; $4,6 \pm 0,5$ в третьому циклі; $4,3 \pm 0,4$ в шостому циклі ($p < 0,05$). ЧАФ знизилося в 1.1.1 підгрупі впродовж шести циклів на 19%. У 1.1.2 підгрупі ЧАФ було значно нижче – $6,4 \pm 0,6$ у першому циклі; $6,2 \pm 0,6$ в третьому циклі; $5,5 \pm 0,5$ в шостому циклі, ніж в підгрупі порівняння ($p < 0,05$). У 1.1.2 підгрупі зниження ЧАФ до шостого циклу порівняно з передопераційним склало 14%. Зменшення ЧАФ в підгрупі порівняння не мало статистичної значущості. Так, рівень ЧАФ в цій підгрупі в першому циклі складав $6,7 \pm 0,7$; у третьому циклі – $6,5 \pm 0,6$; і в шостому циклі – $6,0 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що попри значні втрати ОР, визначений в шостому менструальному циклі, рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі відповідав середньому рівню, а в 1.1.2 підгрупі – високому. ЧАФ в шостому менструальному циклі в 1.1.1 підгрупі було низьким, а в 1.1.2 підгрупі відповідало середнім показникам [120, 176].

Аналіз даних, отриманих при дослідженні ОР в оперованих хворих, дозволяє зробити деякі висновки. Так, було виявлено зниження середнього рівня АМГ на 8% до шостого менструального циклу після БФАЯ в групі порівняння. Це зниження, що хоча і не має статистичної значущості, дозволяє передбачати, що АЯ, яка супроводжується крововиливом в строму і локальною ішемією паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення і рубцювання, сама по собі є причиною деякої, хоча і невеликої, втрати ОР, що також відмічають і деякі автори [100, 182].

Здійснення гемостазу при операціях у хворих з АФАЯ, яким би способом воно не здійснювалося (біполярний струм або накладення швів), призводить до втрати частини ОР. До великих втрат ОР призводить використання для зупинки кровотечі біполярної електрохірургії [19, 188].

Зважаючи на наявність природної детермінанти, що визначає зменшення пулу премордіальних фолікулів зі збільшенням віку, представляло інтерес вивчення зміни показників ОР після хірургічного лікування хворих з АФАЯ залежно від їх віку [120, 192].

Для цього всіх включених в дослідження хворих розподілили на дві вікові підгрупи. До А підгрупи увійшли 60 хворих у віці від 16 до 35 років (середній вік – $24,0 \pm 2,7$ року), у Б підгрупу – 40 пацієнток у віці від 36 до 44 років (середній вік – $37,7 \pm 1,8$ року). Обидві підгрупи були розділені на дві підгрупи. До А.1 та Б.1 підгруп кожної з підгруп увійшли хворі, що оперуються з приводу АФАЯ незалежно від застосованого під час операції методу гемостазу (у А.1 підгрупі – 39 хворих, в А.2 – 26), а в іншу підгрупу (підгрупу Б) – в Б.1 підгрупі – 21 хворих, в Б.2 – 14 жінок. Слід зазначити, що пацієнтки, що оперуються з використанням різних методів гемостазу, розподілилися по вікових групах рівномірно. У 1 підгрупу А підгрупи увійшло 21 (60%) хворих, що оперуються з використанням біполярної коагуляції, і 18 (60%) гемостаз, яким здійснювався шляхом накладення швів. У 1 підгрупі Б підгрупи ці показники склали 14 (40%) і 12 (40%) відповідно.

Дані про стан ОР у хворих різних вікових груп свідчать, що передопераційний рівень АМГ в А.1 підгрупі складав $4,4 \pm 0,4$ нг/мл, в А.2 підгрупі – $4,3 \pm 0,3$ нг/мл. У Б.1 і Б.2 підгрупах ці показники склали $3,3 \pm 0,3$ і $3,3 \pm 0,3$ нг/мл відповідно. Не дивлячись на те, що передопераційні показники АМГ в Б віковій підгрупі відповідали високому рівню, вони були статистично значимо нижче, ніж в А підгрупі ($p < 0,05$). Відмінностей у вихідному рівні АМГ між підгрупами в обох підгрупах виявлено не було ($p > 0,05$).

Середні рівні АМГ, визначені в першому, третьому і шостому менструальних циклах після операції, були нижчими за передопераційні в обох досліджуваних підгрупах. У підгрупах порівняння це зниження не мало статистичного значення ($p>0,05$).

Найбільш низькі середні рівні АМГ відмічені в шостому менструальному циклі. Так, в А.1 підгрупі рівень АМГ на шостому цикл склав $2,8\pm0,3$ нг/мл; а в А.2 підгрупі – $3,9\pm0,4$ нг/мл. У Б.1 підгрупі рівень АМГ на шостому циклі склав $2,0\pm0,3$ нг/мл, а в Б.2 підгрупі – $3,0\pm0,3$ нг/мл. Отже, рівні АМГ в першій підгрупі обох груп статистично значимо знизилися ($p<0,05$).

Як видно з отриманих даних, середній рівень АМГ в А підгрупі залишався впродовж всіх шести циклів в межах високих значень, тоді як в Б.1 підгрупі цей показник в шостому циклі знизився до середнього рівня. Втрати середніх рівнів АМГ в А.1 і Б.1 підгрупах порівняно з вихідними показниками склали 34,7 і 39,0% відповідно.

Середнє ЧАФ як і середній рівень АМГ знижувалися впродовж всіх досліджень в першому, третьому і шостому циклах після операції в обох підгрупах. Так, ЧАФ в першому менструальному циклі після операції склало в А.1 підгрупі $6,5\pm0,7$; в А.2 підгрупі – $6,9\pm0,7$. У 1 і 2 підгрупах Б підгрупи в першому циклі ЧАФ було нижче і складало $5,2\pm0,5$ і $6,4\pm0,6$ відповідно. При цьому, відмінності між першими підгрупами обох підгруп були статистично значимими ($p<0,05$). При підрахунку в шостому менструальному циклі ЧАФ в А.1 підгрупі варіювало від $5,5\pm0,5$; в А.2 підгрупі – $6,7\pm0,7$; що було значно більше, ніж в Б підгрупі: $3,8\pm0,4$ і $6,0\pm1,1$ відповідно для Б.1 і Б.2 підгруп ($p<0,05$). Частка втрат середнього ЧАФ впродовж шести менструальних циклів в Б.1 підгрупі склала 27% і була більше, ніж в А.1 підгрупі – 16% ($p<0,05$).

Підсумовуючи результати, отримані при аналізі впливу хірургічного лікування на ОР у хворих АФАЯ різних вікових груп, можна відзначити,

що збільшення віку призводить не лише до природного зниження числа премордіальних фолікулів, але й є причиною великих втрат ОР при хірургічному лікуванні цього захворювання.

Враховуючи отримані дані щодо зниження показників ОР внаслідок хірургічних втручань на яєчниках у хворих з АФАЯ, представляло інтерес визначення ступеня цього зниження у жінок, що піддавалися неодноразовим операціям з приводу цього патологічного процесу. З огляду на це, у 40 жінок, що прооперовані більше двох разів, нами були досліджені показники ОР (АМГ і ЧАФ).

Досліджуваних було розподілено на дві підгрупи залежно від числа перенесених втручань. В підгрупу склали 21 жінки, оперовані з приводу АФАЯ два рази, Г підгрупу – 19 жінок, оперовані понад двох разів (від трьох до п'яти).

Дані обстеження свідчать, що рівень АМГ у В підгрупі склав $1,6 \pm 0,2$ нг/мл і був статистично значимо вище, ніж в Г підгрупі – $1,2 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,05$). Середні рівні АМГ в обох підгрупах оперованих неодноразово були значно нижче за відмічених в шостому циклі після операції в підгрупі порівняння і обох підгрупах оперованих вперше ($p < 0,001$). Рівень АМГ у В підгрупі був на 54,5%, а в Г підгрупі – на 66% нижче за такий в підгрупі порівняння. У 6 (28,6%) жінок В підгрупи і 4 (21%) жінках Г підгрупи рівень АМГ був оцінений як низький. Проте, середні показники АМГ в обох підгрупах відповідали його середньому рівню.

ЧАФ в обох підгрупах відповідало низькому рівню і у В підгрупі складало $4,1 \pm 0,4$; а в Г підгрупі – $3,9 \pm 0,4$. Ці показники були статистично значимо нижче середнього ЧАФ, визначеного в шостому менструальному циклі після операції в підгрупах, оперованих однократно ($p < 0,01$), і підгрупі порівняння ($p < 0,001$). ЧАФ в підгрупі порівняння було на 34% вище, ніж у В підгрупі, і на 35% вище, ніж в Г підгрупі.

Отже, отримані дані вказують на те, що повторні операції з приводу АФАЯ мають наслідком ще більші втрати ОР, які збільшуються із зростанням кількості перенесених втручань.

Для визначення впливу повторного хірургічного лікування жінок різного віку, що перенесли два і більше втручань на яєчниках з приводу АФАЯ, було розподілено на дві підгрупи. У Д підгрупу були включені 28 жінок у віці від 18 до 35 років (середній вік – $28,4 \pm 3,0$), в Е підгрупу – 12 жінок у віці від 36 до 44 років (середній вік – $37,9 \pm 2,5$ років). Слід зазначити, що в Е підгрупі частка жінок, яких було прооперовано більше двох разів – 5 (42%), виявилася дещо меншою, ніж в Д підгрупі – 14 (50%).

Відомості про показники ОР свідчать, що рівень АМГ у жінок Д підгрупи був $1,9 \pm 0,2$ нг/мл. Цей показник був значно нижчий за визначений у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому менструальному циклі після операції ($p < 0,0001$). У жінок Е підгрупи рівень АМГ ($0,9 \pm 0,08$ нг/мл) був статистично значимо нижчим, ніж в Д підгрупі і у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому циклі ($p < 0,0001$).

ЧАФ у жінок Д підгрупи складало $4,9 \pm 0,5$, що відповідало низькому рівню, і було значно нижче, ніж у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому менструальному циклі після операції ($p < 0,0001$). У Е підгрупі ЧАФ становило $2,9 \pm 0,3$ і було значно нижче, ніж в Д підгрупі і у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в 6 циклі ($p < 0,0001$).

Підводячи підсумок порівняльному аналізу впливу неодноразових хірургічних втручань з приводу АФАЯ на ОР у хворих різних вікових груп, слід зазначити, що найбільші втрати ОР були виявлені в жінок у віці старше 36 років. Середні показники АМГ і ЧАФ в цій віковій підгрупі жінок були оцінені як низькі. Рівень АМГ складав лише 30%, а ЧАФ –

менше 50% від цих показників ОР у хворих старше 36 років підгрупи порівняння. Можна вважати, що у жінок у віці старше 36 років поєднання втрат фолікулярного пулу відбувається як унаслідок природних причин, так і обумовлене багатократними операціями на яєчниках з приводу АЯ, та є негативним для ОР.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що жінки, оперовані з приводу різних форм АЯ, складають групи високого ризику з приводу порушень репродуктивного здоров'я, що потребує проведення наступного етапу наших досліджень, присвяченого тактиці лікування безпліддя в жінок після оперативних втручань з приводу АЯ.

На II етапі було обстежено 100 пацієток з гіпофункцією яєчників (ГЯ) після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік – $33,1 \pm 2,9$ року, 2 група). Період після перенесеної АЯ період складав від 7 місяців до 16 років. У середньому тривалість по 2 групі до моменту обстеження склала $3,9 \pm 0,5$ року.

При оцінці структури гінекологічних захворювань у пацієток 2 групи звертає на себе увагу, крім АЯ, висока частота хронічного запального процесу яєчників (26,6%, 38/140) і рецидивуючого вульво-вагінального кандидозу (23,1%, 33/140). Що стосується оперативних втручань, то до включення в протокол дослідження АЯ була виконана лапароскопічно в 110 з 140 хворих (78,6%); лапаротомічно – в 30 з 140 (21,4%), при цьому ушивання/коагуляцію яєчника проводили в 115 з 140 (82,1%) випадків, резекцію – відповідно в 24 з 140 (17,9%); гістероскопія з діагностичним вискоблюванням була виконана 19 пацієткам (13,3%) з огляду на патологію ендометрія або слизової оболонки цервікального каналу. Одній пацієнтці (0,7%) була виконана операція по видаленню кісти бартолінової залози, у 13 жінок (9,1%) в анамнезі мала місце лапароскопія з приводу безпліддя (4/140), з метою міомектомії (5/140), коагуляції вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу очеревини (2/140), видалення сактосальпінгсу (2/140).

Враховуючи, що основним клінічним проявом ГЯ після АЯ є припинення менструацій у молодому віці, при зборі анамнезу особливу увагу ми приділяли оцінці характеру становлення і особливостям виникнення порушень ритму менструацій до розвитку стійкої вторинної аменореї [100, 197].

Клінічно початок ГЯ після АЯ в 80,4% (115/140) випадків виявлявся олігоменореєю, в 9,1% (13/140) – аменореєю і в 10,5% (15/140) спостерігалися маткові кровотечі.

Тривалість регулярного менструального циклу мала великий розкид (від 4 місяців до 27 років) і, у середньому, склала $12,6 \pm 0,9$ року. При цьому, період від початку порушень менструального циклу до повного їх припинення в 65,4% хворих (85/130) був менше двох років, а в 34,6% хворих (45/130) – понад трьох років і, у середньому, склав $3,3 \pm 0,3$ року. Порушення менструального циклу, у середньому, відмічені у віці $27,5 \pm 2,1$ року, тоді як середній вік настання аменореї склав $29,8 \pm 2,4$ року.

Репродуктивна функція до АЯ успішно (хоч би одні пологи здоровою дитиною) встигла реалізуватися лише в 35,7% (51/140) хворих. Одні пологи мали місце в 26,6% (38/140), двоє – у 8,4% (12/140) жінок, троє – у однієї пацієнтки (0,7%). На підставі вивчення даних репродуктивного анамнезу, до початку розвитку захворювання фертильність була збережена у 51,7% (74/140) пацієнток.

Так, основною скаргою у всіх хворих було порушення менструального циклу у вигляді вторинної аменореї. «Приливи жару» відзначали 70,6% (101/143) пацієнток, при цьому частота їх коливалась від одного рази на декілька днів до одного рази на годину і, у середньому, склала $8,7 \pm 0,8$ приливів в добу. Однією з частих скарг було безпліддя (69,9%, 100/140), у тому числі на первинне безпліддя скаржилися 42,7% жінок (61/140), на вторинне безпліддя – 27,3% пацієнток (39/140).

При гінекологічному обстеженні у жодної пацієнтки не було виявлено аномалій розвитку зовнішніх статевих органів. При огляді за допомогою дзеркал і кольпоскопії ектопія шийки матки виявлена в 25,2% (36/140) хворих. При бімануальному гінекологічному обстеженні у 35,6% (51/140) жінок тіло матки було нормальної величини, проте у більшості жінок (62,9%, 90/140) відмічено зменшення розмірів матки, а у 1,4% жінок (2/140) воно було збільшене за рахунок міоматозних вузлів. Сухість в піхві і зменшення складчастості слизової оболонки піхви виявлено у 21,8% (31/140) пацієнток, а ознаки атрофії піхви – у 2,8% (4/140). У 5/140 (3,5%) пацієнток в області вульви виявлені загострені кондиломи.

Нами встановлено, що рівень ФСГ і ЛГ у хворих з 2 групи був значно вищий, ніж в 2.К.1 підгрупі, і склав для ФСГ $105,7 \pm 10,9$ МО/л і ЛГ $66,0 \pm 4,7$ МО/л, що статистично значимо перевищувало дані жінок 2.К.1 підгрупи ($p < 0,001$). Концентрація Е2 ($79,1 \pm 5,9$ пмоль/л) у жінок 2 групи була значимо нижче, ніж у жінок з регулярним менструальним циклом ($p < 0,001$). У середньому, по 2 групі рівень Тзаг. склав $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л, що майже вдвічі менше, ніж в 2.К.1 підгрупі ($p < 0,001$). Слід відзначити, що концентрація Тзаг. була нижча за норму в 60,7% (85/140) хворих і варіювала від 0,2 до 0,9 нмоль/л, при цьому, у середньому, склала $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л, що можна розцінювати як гіпоандрогенний стан. Концентрація ДГА-С у пацієнток 2 групи також була достовірно знижена порівняно з 2.К.1 підгрупою ($4,4 \pm 0,4$ проти $8,3 \pm 0,8$ нмоль/л, $p < 0,05$), але при цьому залишалася в межах нормативних значень. Рівні К, 17-ОП, ТЕЗГ достовірно не відрізнялися від показників 2.К.1 підгрупи.

З 140 жінок 2 групи рівень АМГ був досліджений у 58 (41,4%) пацієнток, при цьому у 79,3% (46/58) хворих рівень АМГ був нижчий за чутливість методу (менше 0,05 нг/мл). У пацієнток з концентрацією АМГ вище за це значення (20,7%, 12/58) його рівень складав $0,26 \pm 0,02$ нг/мл,

що статистично значимо ($p < 0,001$) нижче, ніж в 2.К.1 підгрупі у жінок з регулярним менструальним циклом ($2,72 \pm 0,27$ нг/мл).

Нами встановлено, що в 2 групі у 21,2% (14/66) жінок були виявлені позитивні яєчникові антитіла, концентрація яких знаходилася на рівні від 11,4 до 17,5 Од/мл. Зразки крові у жінок контрольних груп були в 100% випадків негативні по наявності яєчникових антитіл ($p < 0,005$). «Великими» діагностичними критеріями, що підтверджують аутоімунний генез ГЯ після АЯ вважають поєднання гіпогонадізму ($\text{ФСГ} > 40$ МО/л, $\text{Е2} < 80$ пмоль/л), зменшення об'єму яєчників до 2 см і менше, присутність аутоантитіл до антигенів яєчників в діагностично значимих титрах [65, 202]. Враховуючи, що всі пацієнтки з високими титрами аутоантитіл до яєчникових антигенів відповідали даним критеріям, аутоімунна природа ГЯ після АЯ була підтверджена у 21,2% пацієнток.

Поглиблений аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання у пацієнток з аутоімунною формою ГЯ показав, що у цих хворих значно частіше зустрічалася супутня аутоімунна патологія інших органів порівняно з пацієнтками без наявності антиоваріальних аутоантитіл (71,4%, 10/14 проти 36,5%, 19/52, відповідно, $p = 0,02$). Серед супутніх аутоімунних захворювань у хворих з позитивними антиоваріальними антитілами виявлений системний неорганоспецифічний аутопроцес – еозинофільний гранульоматозний геморагічний васкуліт в 1 випадку і органоспецифічна патологія – АІТ в 7 і ревматоїдний артрит в 2 випадках.

Для оцінки стану тиреоїдної системи в 140 хворих були визначені рівні Т4віль. і ТТГ, а також показники вмісту АТ-ТПО і АТ-ТГ [123].

Згідно отриманих результатів, рівень ТТГ, у середньому, по 2 групі склав $1,9 \pm 0,2$ мМО/л, що не відрізнялося від середніх значень концентрації ТТГ в групі контролю ($p > 0,05$). Проте у 18/140 (12,6%) пацієнток його величина була вища 3,5 мМО/л і знаходилася в інтервалі від 3,6 до 12,3 мМО/л, склавши, у середньому, $5,0 \pm 0,5$ мМО/л, що вказує на зни-

ження функції щитовидної залози у цих хворих, з них у 3 пацієнток рівень ТТГ коливався від 10 до 12,3 мМО/л, що свідчить про високу вірогідність розвитку у них маніфестної форми гіпотиреозу.

Концентрація Т4віл. загалом по 2 групі склала $15,2 \pm 1,4$ пмоль/л, що відповідає нормативним показникам [65], проте в 5,6% (8/140) випадків концентрація Т4віл. була нижча за нормативні показники (10-25 пмоль/л), і, у середньому, склала $8,2 \pm 0,5$ пмоль/л. У 4 з цих пацієнток рівень ТТГ був вищий за норму і знаходився в межах 4,9-12,3 мМО/л. Тобто, згідно сучасним переконанням, маніфестна форма гіпотиреозу (одночасне підвищення ТТГ і зниження Т4 віл.) нами виявлена в 4 з 140 пацієнток, що складає 2,8% обстежених. Субклінічна форма гіпотиреозу (підвищення рівня ТТГ поєднано з нормальним рівнем Т4 віл. в крові) виявлена у 9,8% (14/140) пацієнток. Згідно отриманим нами даним можна вважати, що у 12,6% (18/140) пацієнток 2 групи виявлені істотні зміни функції щитовидної залози, що також було відмічене у сучасній літературі [123, 208].

Ураховуючи, що ГЯ після АЯ є однієї із складових аутоімунного полігландулярного синдрому, нами було проведено дослідження, направлене на виявлення частки жінок з наявністю підвищених рівнів анти-тиреоїдних антитіл. Середній рівень антитіл до ТГ по 2 групі склав $104,0 \pm 10,4$ МО/л, що виявилось достовірно вище, ніж в 2.К.1 підгрупі ($11,1 \pm 1,1$ МО/л), $p < 0,005$. При цьому, в 29,4% (42/140) випадків концентрація АТ-ТГ була вища за нормативні дані (35 МО/л) і склала $325,4 \pm 82,3$ МО/л, АТ-ТПО, у середньому, по 2 групі склали $101,7 \pm 10,1$ МО/л, що також виявилось достовірно ($p < 0,005$) вище, ніж в 2.К.1 підгрупі ($10,1 \pm 1,1$ МО/л). Вище за нормативні значення АТ-ТПО виявлені у 30,8% (44/140) пацієнток, при цьому їх рівень склав $290,7 \pm 29,8$ МО/л. Проте згідно сучасним підходам до постановки діагнозу АІТ наявність лише тиреоїдних аутоантитіл є недостатнім критерієм постановки діагнозу [111, 208].

«Суттєвими» діагностичними критеріями АІТ є поєднання маніфестного або стійкого субклінічного гіпотиреозу, збільшення об'єму щитовидної залози більше 18 мл, наявність антитіл до тканини щитовидної залози в діагностично значимих титрах та ультразвукові ознаки аутоімунної патології [2, 83]. У 10,4% (15/140) пацієнток було виявлено поєднання маніфестного або субклінічного гіпотиреозу і наявність ауто-антитіл до тканини щитовидної залози. Для уточнення діагнозу всім пацієнткам проведено УЗД щитовидної залози.

Результати ехографічного дослідження геніталій у хворих з ГЯ після АЯ відображали гіпопластичні зміни, що відбуваються внаслідок вираженого естрогенного дефіциту [120, 216].

Згідно з отриманими даними виявлено значне зменшення розмірів яєчників. Так, об'єм правого яєчника, у середньому, склав $2,4 \pm 0,6 \text{ см}^3$, лівого – $2,4 \pm 0,8 \text{ см}^3$, що за даними сучасної літератури [69, 83] розцінюється як, безумовно, зменшені, оскільки в репродуктивному віці об'єм яєчників повинен складати $5,7 \pm 0,4 \text{ см}^3$. Потрібно відзначити, що у 69 (48,3%) пацієнток з 2 групи об'єми правих, а у 83 (58,0%) жінок лівих яєчників не перевищували 2 см^3 , складаючи, у середньому, $1,2 \pm 0,2$ і $1,2 \pm 0,2 \text{ см}^3$, відповідно.

У правому яєчнику фолікули виявлялися в 52,9% (74/140) випадків, в лівому яєчнику – в 47,9% (66/140) випадків, при цьому лише в одному яєчнику фолікули візуалізувалися у 25,2% (36/140) пацієнток, в двох яєчниках – в 39,1% (56/140), афолікулярний тип яєчників виявлений в 35,7% (51/140) випадків.

Дані ехографічного дослідження щитовидної залози дозволяли визначити збільшення або зменшення розмірів і об'єму залози, а також оцінити її ехогенність, оскільки останнє є одним з провідних ультразвукових діагностичних критеріїв розвитку аутопроцесу [2, 83].

Згідно з результатами проведеного дослідження, об'єм щитовидної залози по 2 групі, у середньому, дорівнював $14,3 \pm 1,4$ мл, проте у 18,9% (27/140) пацієнток він був більше 18 мл, склавши $22,3 \pm 1,9$ мл, що є ультразвуковим критерієм, який входить до складу «великих» ознак діагностування АІТ [69].

Отже, не дивлячись на те, що 30,8% (44/140) жінок вказували на наявність в анамнезі раніше виставленого діагнозу АІТ, згідно сучасним підходам нам удалося лабораторно підтвердити його лише у 10,4% (15/140) жінок. У 2,8% (2/72) хворих одна доля щитовидної залози (у однієї хворої права, в іншої – ліва) не візуалізувалася, оскільки була оперативно видалена. Вузлової гіперплазії щитовидної залози була виявлена в 30,1% (43/140) випадках. У 3,5% (5/140) пацієнток згідно ультразвукових критеріїв (наявність ділянок зниженої ехогенності) був виставлений попередній ультразвуковий діагноз АІТ, який, проте, не був підтверджений лабораторними дослідженнями. В той же час, у 1,4% (2/140) хворих за наявності гормональних ознак клінічного і субклінічного гіпотиреозу об'єм щитовидної залози був в межах норми. Ці жінки вимагають подальшого спостереження з щорічним ультразвуковим контролем, оскільки, згідно сучасних даних, ризик формування АІТ у пацієнток з наявністю антитіл до щитовидної залози складає 2,1% на рік [123].

Лапароскопія була виконана 50,7% (71/140) пацієнткам 2 групи. Характерні лапароскопічні ознаки ГЯ (двостороннє зменшення яєчників, біляста потовщена капсула яєчників, відсутність фолікулів, стигм і жовтого тіла) мали місце в 78,9% (56/71) хворих. Разом зі зменшенням розмірів яєчників в 12,7%, (9/71) хворих були виявлені окремі фолікули і в 2,8% (2/71) – «стигми» овуляції. Кісти яєчників мали місце в 9,9% (7/71) хворих.

Після ретельного огляду яєчників виконували біопсію обох яєчників за допомогою щипців біопсії [66, 223]. Згідно отриманих даних встанов-

лено, що, не дивлячись на стійку гіпергонадотропну аменорею, примордіальні фолікули були збережені в 36,6% (26/71) хворих. Одне або декілька жовтих тіл на різних стадіях регресу виявлено у 7,0% (5/71) пацієнток, фолікулярні кісти – у 5,6% (4/71) хворих.

Отже, в процесі першого етапу обстеження було виявлено, що, не дивлячись на низький рівень гонадотропінів у всіх пацієнток і рівень АМГ нижче за чутливість методу в 79,3% (46/58) хворих, все ж фолікулярний апарат виявлено у 64,3% (92/140) пацієнток за допомогою сонографії і у 36,6% (26/71) пацієнток – при гістологічному дослідженні яєчникової тканини, що свідчить про неповне виснаження фолікулярного резерву в цих хворих. Аутоімунний варіант перебігу захворювання діагностований у 21,2% (14/66) пацієнток.

Після оцінки гормонального статусу і стану яєчників за допомогою УЗД, з 140 пацієнток 2 групи було виділено 35 жінок, що наполягали на настанні вагітності за рахунок власних яйцеклітин. Пацієнтки були розділені випадковим (рандомізованим) чином: 2.1 підгрупі (n=18) було проведено традиційну схему стимуляції яєчників за допомогою аФСГ після попередньої десенситизації гіпофіза агоністами гонадотропін-релізінг гормону (так званий «довгий» протокол, протокол 1; 2.2 підгрупі (n =17) – удосконалена схема стимуляції овуляції також аФСГ, але на тлі прийому високих доз ЕЕ2 (протокол 2).

Перед описом результатів проведеного лікування представляється необхідним проаналізувати основні клініко-лабораторні показники хворих, включених в протоколи стимуляції, що вважається обов'язковим за рекомендаціями провідних репродуктологів [38, 231].

Так, пацієнтки з 2.1 і 2.2 підгруп були ідентичні за віком ($32,6 \pm 3,5$ і $32,8 \pm 3,7$ року, $p > 0,05$) і середньою тривалістю аменореї ($3,9 \pm 0,4$ і $5,3 \pm 0,8$ років, $p > 0,05$).

Супутня аутоімунна патологія була представлена ревматоїдним артритом поза загостренням в одному випадку (2,9%), вузлуватою еритемою також поза загостренням в іншому випадку (2,9%) і АІГ у 12 (34,3%) пацієнток. Більшість пацієнток як з першої, так і з другої підгрупи ніколи не мали вагітностей (72,2%, 13/18 і 70,6%, 12/17, відповідно, $p > 0,05$), що, проте, в деяких наших хворих було пов'язано із застосуванням контрацепції до настання аменореї, тому важко сказати, чи було у них первинне безпліддя достеменним або до дебюту захворювання їх фертильність залишалася нормальною [120, 238].

Гормональне обстеження, що включає визначення концентрації ФСГ, ЛГ, Е2, Тзаг., ТЕЗГ, тиреоїдних гормонів було проведено у всіх 35 жінок, оцінка сироваткової концентрації АМГ мала місце лише у 28 пацієнток (80%).

Звертає на себе увагу достовірно нижча середня концентрація ФСГ ($p = 0,002$) і ЛГ ($p = 0,023$), а також достовірно вищі концентрації Е2 ($p = 0,003$) у жінок в 2.1 підгрупі. Проте, враховуючи той факт, що ці хворі на момент обстеження отримували ЗГТ, відмінності сповна з'ясовні. Середні значення сироваткового рівня АМГ у пацієнток в 2.1 підгрупі склали $0,43 \pm 0,04$ нг/мл і в 2.2 підгрупі – $0,10 \pm 0,01$ нг/мл ($p = 0,029$), при цьому в 2.1 підгрупі концентрація АМГ була в межах норми (1,0-2,5 нг/мл) у 3 пацієнток (25%) і в межах від 0,1 до 0,9 нг/мл – в інших 3 (25%) пацієнток, що також однозначно розцінюється як висока для пацієнток з ГЯ після АЯ. У другій підгрупі в 2 (12,5%) хворих рівень АМГ знаходився в межах від 0,1 до 0,9 нг/мл, а у решти жінок (87,5%, 14/16) він був менше 0,09 нг/мл.

Рівень аутоантитіл до антигенів щитовидної залози (АТ-ТГ і АТ-ТПО) був визначений у всіх 35 пацієнток, тоді як рівень антиоваріальних аутоантитіл – лише в 26 з 35 пацієнток (74,3%). Аутоантитіла до антигенів щитовидної залози і яєчників в діагностично значимих титрах були

виявлені в 35,3 і 21,4% пацієток з 2.1 підгрупи і в 27,8 і 8,3% пацієток з 2.2 групи ($p>0,05$).

До початку терапії за даними УЗД у всіх хворих виявлено зменшення об'єму обох яєчників (правий – $2,2\pm0,5$ і $1,8\pm0,2$ см³, лівий – $1,7\pm0,2$ см³ і $1,8\pm0,2$ см³ в 2.1 і 2.2 підгрупах, відповідно, $p>0,05$). У більшості жінок за даними УЗД в яєчниках були виявлені фолікули, проте у всіх пацієток їх число не перевищувало 5. Лапароскопія з гістологічним дослідженням біоптованої яєчникової тканини раніше була виконана 28 хворим (80%). Фолікули в біоптатах були виявлені у 57,1% (8/14) пацієток з 2.1 підгрупи і у 28,6% (4/14) пацієток з 2.2 групи ($p>0,05$).

Виходячи з вище представлених даних, можна дійти висновку про рівнозначність пацієток, включених в даний етап дослідження, як по клінічних, так і по лабораторних характеристиках, що є обов'язковим з позицій доказової медицини [87].

Не дивлячись на використання різних по механізму дії препаратів для пригнічення гонадотропної функції гіпофіза концентрація сироваткового ФСГ достовірно знизилася в обох протоколах (з $75,9\pm6,2$ до $14,7\pm1,3$ МО/л в протоколі 1, $p<0,001$; з $121,7\pm19,2$ до $14,0\pm1,8$ МО/л в протоколі 2, $p<0,001$), при цьому стартовий рівень даного гормону перед призначенням аФСГ в двох підгрупах практично не розрізнявся ($14,7\pm1,3$ і $14,0\pm1,8$ МО/л, $p>0,05$). Після блокади гонадотропної функції гіпофіза середня концентрація ЛГ була статистично значимо нижче у жінок в 2.1 підгрупі ($14,1\pm1,5$ і $25,5\pm2,2$ МО/л, $p=0,009$).

У результаті проведення 18 хворим традиційної схеми стимуляції яєчників за «довгим» протоколом у 2 пацієток (11,1%) по одному фолікулу досягли діаметру 18 мм, після чого їм була введена овуляторна доза ХГЛ. У однієї хворої була зафіксована овуляція, підтверджена даними УЗД (зникнення домінантного фолікула, поява вільної рідини в позаматко-

вому просторі) і рівнем П в крові (31,2 нмоль/л). Пацієнтка була виписана додому для природного зачаття. Іншій пацієнтці була виконана TVP фолікула і отриманий один ооцит, який надалі був запліднений. Проте через те, що після запліднення не відокремилося друге полярне тільце, програма була перервана до етапу перенесення ембріона в порожнину матки. В інших 4 хворих (22,2%) в процесі стимуляції було відмічені зростання фолікулів (по одному фолікулу у кожної пацієнтки), які досягли діаметру 11-15 мм, проте в подальшому зазнали атрезію.

В результаті проведення в 17 хворих удосконаленої схеми стимуляції яєчників з попередньою терапією високими дозами ЕЕ2 у 4 пацієнток (23,5%) був досягнутий позитивний ефект. З них у однієї пацієнтки 2 фолікули і у 2 інших пацієнток по одному фолікулу досягли середнього діаметру 18 мм, і їм була введена овуляторна доза ХГЛ. Одній пацієнтці була виконана TVP фолікула, проте ооциту отримано не було. У 3 інших хворих була зафіксована овуляція, підтверджена як за допомогою УЗД, так і по сироватковій концентрації П (29,7-38,5 нмоль/л). Одній з них була виконана штучна інсемінація спермою мужа двічі з перервою у 48 годин, а дві інші були виписані із стаціонару для природного зачаття. Ще в двох хворих (11,8%) з 2.2 підгрупи у відповідь на індукцію овуляції по одному фолікулу досягли діаметру 11 і 15 мм, проте в подальшому зазнали атрезію. На жаль, жодної вагітності не настало.

Зважаючи на те, що в 2.2 підгрупі овуляція була досягнута в 4 хворих (23,5%, 4/17), а в 2.1 підгрупі – лише в двох (11,1%, 2/18), різниця виявилася статистично не значимою ($p>0,05$). Число жінок без активації фолікулогенезу в обох групах не відрізнялося (66,7%, 12/18 і 64,7%, 11/17/ $p>0,05$), проте в тієї, що залишилася, одній третині хворих спостерігалось зростання фолікулів. При цьому, в 2.1 підгрупі у 22,2% (4/18) пацієнток, а в 2.2 підгрупі лише в 11,8% (2/17) в подальшому сталася атрезія фолікулів.

Звертає на себе увагу, що при порівняльній оцінці динаміки зростання концентрації E2 в двох протоколах були виявлені статистично значимо нижчі середні значення E2 у пацієток в 2.1 підгрупі, не дивлячись на додаткову терапію натуральним естрогеном в 77,8% (14/18) хворих. При цьому слід пам'ятати, що на тлі прийому натурального естрогену, на відміну від EE2, їх концентрація визначається при лабораторному дослідженні, тим самим підвищуючи реальний рівень ендogenous E2 [123].

При порівняльному аналізі середніх максимальних концентрацій E2 у пацієток із зафіксованою овуляцією вона виявилася в 1,5 рази вище у пацієток в 2.2 підгрупі, ніж в 2.1 підгрупі ($1160,8 \pm 114,9$ і $724,5 \pm 78,2$ пмоль/л, $p=0,016$). Індивідуальний аналіз максимальних концентрацій E2 на тлі використання натурального естрогену або без таких у пацієток з 2.1 підгрупи показав, що високі концентрації E2 (більше 500 пмоль/л) були відмічені в 50% (2/4) хворих без вживання натурального естрогену і в 57,1% (8/14) випадків при їх використанні.

Отже, вживання натурального естрогену у пацієток з 2.1 підгрупи в даному випадку не впливало на отриману залежність тому, що як мінімум в половині всіх випадків їх прийом не змінив дійсну картину функціональної активності яєчників, що побічно дозволяє судити про ендogenous генез рівня лабораторно певного E2. Це твердження також підтверджує той факт, що у хворих з 2.1 підгрупи середні рівні E2 в процесі стимуляції овуляції значимо не відрізнялися між пацієтками з наявністю та без активації фолікулогенезу згідно УЗД. В той же час, у 2.2 підгрупі у пацієток з візуалізацією зростання фолікулів по УЗД рівень E2 в сироватці крові статистично значимо був вище, ніж у жінок без відміченого зростання фолікулів при сонографії.

Зважаючи на те, що до початку протоколу товщина ендометрія в двох підгрупах хворих не відрізнялася ($0,34 \pm 0,04$ і $0,30 \pm 0,03$ см, $p>0,05$),

враховуючи двотижневий прийом високих доз ЕЕ2, що продовжується в процесі стимуляції яєчників, максимальна товщина ендометрія у хворих в 2.2 підгрупі статистично значимо була більше, ніж у пацієнток в 2.1 підгрупі ($1,1 \pm 0,1$ і $0,9 \pm 0,06$ см, відповідно, $p=0,03$). При порівняльній оцінці динаміки зростання ендометрія в процесі дослідження, товщина М-ехо-камера за даними УЗД стала значимо більше у пацієнток в 2.2 підгрупі, ніж в 2.1 підгрупі, вже після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза. Використовувана в протоколі 1 середньодобова доза α -ФСГ була в 1,5 рази вище, ніж в протоколі 2 ($328,5 \pm 29,5$ і $264,0 \pm 21,1$ МО/добу, відповідно, $p=0,003$), проте, у середньому, менше число днів стимуляції в протоколі 1 ($11,2 \pm 2,3$ і $13,8 \pm 1,9$ днів, $p=0,020$) призвело у результаті до однакової курсової дози препарату ($3613,9 \pm 388,7$ і $3889,7 \pm 160,8$ МО, $p>0,05$) на цикл стимуляції. При порівнянні тривалості стимуляції і сумарної дози α ФСГ у пацієнток з овуляцією і без такої достовірних відмінностей виявлено не було.

Для встановлення можливого зв'язку зростання фолікулів з деякими лабораторними показниками ми провели кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R) [87].

При кореляційному аналізі була виявлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією Е2 в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендогенний генез високих рівнів Е2, що свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Також був виявлений «помірний» зв'язок між розміром максимального фолікула в процесі стимуляції з розміром фолікулів до початку протоколу ($p=0,40$), і повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією ФСГ після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропнів, що вводяться, і тривалістю стимуляції яєчників.

Використання ЕЕ2 тривалий період (близько 4-5 тижнів) у високих дозах сприяло виникненню значимого числа (76,5%, 13/17) побічних

реакцій. Зважаючи на той факт, що одним з критеріїв включення в 2.2 підгрупу дослідження була відсутність змін показників гемостазіограми, в 70,6% (12/17) хворих на тлі прийому високих доз EE2 була відмічена гіперкоагуляція різного ступеня тяжкості, що також відмічено у сучасній літературі [65, 274].

Встановлено, що вже після двох тижнів прийому EE2 було виявлено статистично значиме підвищення в крові фібриногену і Д-димера та зниження концентрації антитромбіну III, що вказує на активацію внутрішньосудинного згортання крові. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень це зажадало додаткового призначення пацієнткам антиагрегантів – ацетилсаліцилової кислоти і антикоагулянтів – надропарина кальцію (фраксипарин). Надалі в процесі стимуляції овуляції було відмічено значиме подовження середніх значень АПТЧ (активованого парціального тромбoplastинового часу) і тромбінового часу, що, мабуть, пов'язано з використанням прямих антикоагулянтів. Динаміка зміни гемостазіограми у пацієнток, що проходили стимуляцію яєчників по другому протоколу, свідчить, що навіть не дивлячись на використання антикоагулянтної і антиагрегантної терапії, повна нормалізація гемостазіограми мала місце лише через місяць після повної відміни EE2.

Отже, проведені протоколи стимуляції овуляції показали, що зважаючи на невелике число успішних циклів стимуляції (11,1%, 2/18 при вживанні схеми з аГнРг і 23,5%, 4/17 при використанні схеми з EE2), даний контингент хворих здібний до відновлення функції яєчників у відповідь на екзогенну стимуляцію фолікулогенезу. Через високу частоту побічних реакцій, в протоколі 2 (з EE2) ми спостерігали адекватніший, згідно рівням естрадіолу, розвиток фолікулів і позитивний ефект у більшого числа пацієнток, що, проте, враховуючи невелику вибірку, не підтвердилося статистично. Все вище представлене свідчить про необхідність проведення більшого числа циклів стимуляції у кожної пацієнтки,

ретельнішому відбору хворих для зменшення частоти побічних реакцій і розробки прогностичних критеріїв успішної індукції овуляції для поліпшення ефективності схем стимуляції і збільшення вірогідності настання вагітності, що проводяться.

Другою частиною аналізу проведених протоколів стимуляції яєчників стало виявлення можливих прогностичних критеріїв досягнення у них індукованої овуляції. Для цього після завершення протоколів, незалежно від використовуваної схеми стимуляції, пацієнток було розподілено, відповідно до результатів опитування щодо проведеного лікування, на три підгрупи: підгрупа 2.А – пацієнтки без активації фолікулогенезу (23/35), підгрупа 2.Б – пацієнтки із зростанням фолікулів більше 10 мм, але подальшою їх атрезією (6/35), і підгрупа 2.В – хворі із зафіксованою овуляцією (6/35). Надалі серед виділених підгруп ми провели порівняльний аналіз показників, які найчастіше обговорюються в літературі як можливі прогностичні критерії успіху індукції овуляції [100, 249].

Для розрахунку відносного ризику (ВР) неефективної індукції овуляції ми порівняли пацієнток без активації фолікулогенезу (підгрупа 2.А) з пацієнтками з позитивною відповіддю на стимуляцію (підгрупа 2.В) в спробі виключити вплив хворих, в яких було відмічено зростання фолікулів, але не сталося овуляції, оскільки не ясно, чи сталося це внаслідок незалежних ендогенних причин або вплинула схема стимуляції. Було виявлено, що за наявності будь-якої супутньої аутоімунної патології ВР погана відповідь яєчника на стимуляцію була в 7 разів вище, ніж у пацієнток без цієї патології (ВР=6,91). За наявності SХСІ даний показник склав ВР=4,15, а при виявленні періоофориту по гістології – ВР=3,60. Враховуючи відсутність хворих з даними параметрами в підгрупі хворих з овуляцією, розрахувати 95% довірчих інтервалів для даних ризику не представлялося можливим.

Отже, порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників відносно їх відповіді на стимуляцію овуляції показав, що сприятливими прогностичними критеріями досягнення овуляції в даного контингенту хворих можна вважати більш старший вік настання аменореї ($R=0,36$) і родинну форму захворювання ($R=0,45$), які, мабуть, відображають «м'якший» перебіг, а також вищу концентрацію Тзаг. ($R=0,37$) у сироватці крові, що побічно свідчить про неповне виключення функції яєчників. До несприятливих прогностичних критеріїв успіху стимуляції овуляції відноситься будь-яка супутня аутоімунна патологія ($R=-0,38$, $BP=6,91$) як ендокринного, так і неендокринного генезу, і виявлення SХСІ при 80% порозі інактивації ($R=-0,36$, $OP=4,15$). В той же час, найбільш обговорювані в літературі можливі прогностичні критерії досягнення овуляції, такі як тривалість захворювання, концентрація АМГ або наявність фолікулів за даними гістологічного дослідження біоптованої яєчничкової тканини, як показав проведений аналіз, не можуть розглядатися як значимі [6, 260].

Враховуючи, що на сьогодні основним способом подолання безпліддя у хворих з ГЯ залишається програма ЕКЗ з використанням донорських ооцитів (ЕКЗ-ДО) [6, 260], ми оцінили частоту настання вагітності та її результати при реалізації даної програми у наших хворих. Методика виконання донації ооцитів в даний час добре розроблена. Донори ооцитів відбираються відповідно до наступних вимог: вік від 20 до 35 років, наявність власної здорової дитини, а також психічне і соматичне здоров'я. У нашому дослідженні юридичне оформлення програм з використанням ооцитів донора проводили згідно положення про використання методів, допоміжну репродукцію, коли жінка-донор піддавалася повному обстеженню і підписувала добровільну поінформовану згоду, в якій описувалися суть програми, що проводилася, і попередження про можливі ускладнення.

У нашому дослідженні 18 хворим з ГЯ у віці від 22 до 40 років (середній вік $32,4 \pm 3,6$ року) з тривалістю аменореї від 7 місяців до 19 років (в середньому $6,5 \pm 0,5$ року) було проведено від 1 до 11 спроб ЕКЗ-ДО, всього 32 спроби. У 13 пацієнток був проведений один цикл донації ооцитів, у 4 хворих – два цикли і у однієї пацієнтки – 11 циклів.

Вагітність настала в 10 циклах донації, в 9 випадках була зафіксована одноплідна вагітність і у однієї пацієнтки – двійнята. Отже, частота настання вагітності на цикл донації ооцитів склала 31,3% (10/32). У більшості хворих (50%, 9/18) вагітність настала з першої спроби ЕКЗ-ДО, з них у однієї і тієї самої пацієнтки обидва цикли донації закінчилися вагітностями. У іншій хворій вагітність настала з другої спроби ЕКЗ-ДО (5,5%, 1/18). Проте варто відзначити, що у однієї пацієнтки, зважаючи на адекватне зростання ендометрія, було 11 безуспішних циклів донації ооцитів. У решти хворих (44,4%, 8/18) програма ЕКЗ-ДО виявилася не ефективною. Дев'ять вагітностей закінчилися народженням здорових дітей, у тому числі й вагітність двійнятами. У однієї пацієнтки в терміні 8 тижнів була діагностована вагітність, що завмерла.

Отже, в результаті проведення ЕКЗ з донорськими ооцитами в 68,7% (12/32) циклів у 44,4% (8/18) пацієнток вагітність не настала, в 31,3% (10/32) циклі в 50% (9/18) хворих програма виявилася ефективною. Удосконалений нами алгоритм лікування безпліддя в жінок, які перенесли оперативне лікування АЯ, можливо використовувати в практичній охороні здоров'я.

Для вирішення поставлених завдань III етапу проведено аналіз 6 635 історій пологів, з яких 62 випадки породіль, що мали в анамнезі оперативне втручання з приводу АЯ, що склало 0,9% суцільної вибірки. Отже, частота зустрічання в популяції породіль, що прооперовані з приводу АЯ, не перевищила 1%. Вік пацієнток знаходився в межах від 18 до 32 років (у середньому, $26,1 \pm 2,3$ року). Інтервал часу від епізоду АЯ до

вагітності становив $5,4 \pm 0,7$ року. Повторна АЯ спостерігалася в двох випадках (3,2%).

У сучасній літературі приділяють значну увагу ускладненням вагітності у жінок після АЯ [33, 274]. Отримані результати демонструють обтяжений акушерський анамнез породіль 3 групи: репродуктивні втрати на ранніх термінах гестації, переважно у вигляді вагітності, що не розвивається. Перебіг вагітності ускладнювався загрозою переривання вагітності в першому триместрі в 3 групі (54,8%) втричі частіше, ніж в 4 контрольній, що свідчило про недостатню функцію жовтого тіла при ще несформованій плаценті. Крім того, звертає на себе увагу високий відсоток інфекційної патології (51,6%) у пацієнток 3 групи внаслідок розвитку гострих або загострення хронічних процесів під час вагітності, що мало місце в 3 групі в 4,4 рази частіше порівняно з 4 групою контролю. Висока частота зустрічання прееклампсії (38,7%) в 3 групі може бути асоційована з патологією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнток, що мали в анамнезі АЯ.

Отже, представлені дані відображають проблеми гестації переважно в ранніх термінах у вигляді репродуктивних втрат (29,0%) або симптомів мимовільного аборту (54,8%). У пізніх термінах ускладнення вагітності зумовлені екстрагенітальною патологією.

Крім того, перебіг пологів у пацієнток з досліджуваною патологією частіше ускладнювався такими станами, як передчасний розрив плодових оболонок (40,3%), обвивання пуповини – в 2,0 рази, розвиток дискоординованої пологової діяльності (11,2%) – в 9,6 рази, ніж в 4 групі контролю.

Крововтрата в післяпологовому періоді склала в 3 групі $380,2 \pm 40,1$ мл, в 4 контрольній групі – $280,3 \pm 20,6$ мл, що мало статистично значиму відмінність ($p < 0,05$). При цьому звертає на себе увагу, що гіпотонічні кровотечі в ранньому післяпологовому періоді (14,5%) мали місце в 3 групі в 8 разів частіше, ніж в 4 групі контролю.

Отже, аномалії пологової діяльності в сукупності з дисбалансом фібринолітичних і прокоагулянтних властивостей системи гемостазу призводили до патологічної крововтрати в пологах, гіпотонічним кровотечам, що ще більше посилювало існуючі гемостазіологічні порушення.

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар не мала статистично значимих відмінностей в порівнюваних групах: у 3 групі вона склала $7,6 \pm 0,5$ бали на першій хвилині і $7,9 \pm 0,3$ бали на п'ятій хвилині, в 4 контрольній групі – $7,7 \pm 0,4$ і $7,9 \pm 0,5$ бали відповідно ($p > 0,05$). Неонатальний період характеризувався розвитком таких ускладнень, як церебральна ішемія, морфофункціональна незрілість, синдром гіперзбудження, синдром гальмування, кривошия, кефалогематома в обох групах в рівних відсотках ($p > 0,05$).

Отже, основними ускладненнями перебігу вагітності і пологів у пацієнток з АЯ в анамнезі були невиношування вагітності в ранні терміни гестації, преєклампсія, гестаційна анемія, передчасне вилиття навколоплідних вод, обвивання пуповини, розвиток дискоординованої пологової діяльності зі швидким перебігом пологів, патологічна крововтрата в пологах, гіпотонічні кровотечі в ранньому післяродовому періоді.

Отримані результати свідчать про необхідність розробки удосконаленого алгоритму прегравідарної підготовки жінок із АЯ в анамнезі.

Всім пацієнткам підгрупи 5.2 було виконано хірургічне лікування АЯ в екстреному порядку за удосконаленим алгоритмом.

У ранньому післяопераційному періоді в підгрупі 5.2 використовувався еноксапарин натрію як антикоагулянт прямої дії в дозі 20 мг/добу підшкірно з огляду на виявлені тромбофілічні порушення в системі гемостазу. При виявлених порушеннях агрегаційних властивостей тромбоцитів призначалися препарати, що впливають на їх адгезію і агрегацію: ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 мг/добу в прегравідарному періоді

впродовж не менше одного місяця, діпірідамол – 25 мг тричі на день під час вагітності.

У першу добу післяопераційного періоду оцінка больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою склала $7,7 \pm 0,4$ бали, що було порівнянне з підгрупою 5.1 ($p > 0,05$). Температура тіла в післяопераційному періоді мала середнє значення $36,8 \pm 0,1$ °C ($p > 0,05$). Артеріальний тиск був в межах від 100/65 до 120/75 мм рт.ст. Пульс мав значення $74,6 \pm 8,7$ уд./хв. Загоєння післяопераційної рани відбувалося первинним натягненням. Протягом перших двох-трьох діб після хірургічного втручання помірні кров'яністі виділення зі статевих шляхів спостерігалися у 10 пацієнток, незначні – у 72 жінок. Затримки дефекації, газів, сечі не спостерігалося у жодної пацієнтки. Середня тривалість стаціонарного лікування становила $5,1 \pm 0,3$ дня.

При виписці із стаціонару бальна оцінка больового синдрому в підгрупі 5.2 була достовірно нижчою, ніж в 5.1: $1,4 \pm 0,4$ проти $4,1 \pm 0,7$ бали відповідно ($p < 0,01$), причому зменшення інтенсивності болю до вказаних значень спостерігалося вже на $4,0 \pm 0,5$ доби післяопераційного періоду в підгрупі 5.2 і лише на $7,1 \pm 0,5$ доби в підгрупі 5.1 ($p < 0,05$).

Нормалізація показників лейкоцитів і структури лейкоцитарної формули спостерігалася в 97,5% випадків в підгрупі 5.2 і в 80% випадків в підгрупі 5.1 наприкінці стаціонарного лікування ($p < 0,05$). Крім того, зафіксовано підвищення гемоглобіну на $15,1 \pm 1,4$ г/л в підгрупі 5.2, хоча достовірних відмінностей в двох підгрупах виявлено не було.

Отже, використання удосконаленого нами алгоритму сприяло купіруванню запальних змін периферичній крові в підгрупі 5.2 ($p < 0,05$).

Перед випискою із стаціонару пацієнткам було проведено повторне дослідження параметрів згортаючої системи крові.

Як свідчать отримані дані, тенденція до нормокоагуляції спостерігалася в підгрупі 5.2 після застосування удосконаленого алгоритму: зни-

ження кількості РФМК і фібриногену, нормалізація концентрації анти-тромбіну III, чинника Віллебранда та агрегаційної здібності тромбоцитів. Безумовно, позитивна динаміка в післяопераційному періоді спостерігалася внаслідок дії низькомолекулярних гепаринів на систему гемостазу [65].

Наведені доплерометричні дані показують значиме поліпшення показників кровотоку в а.ovarica у пацієнток в підгрупі 5.2 в результаті застосування удосконаленого алгоритму. Так, в підгрупі 5.2 значення ІР було статистично нижчим, ніж в підгрупі 5.1: $0,5 \pm 0,02$ і $0,62 \pm 0,04$ відповідно ($p < 0,05$), а показники максимальної швидкості кровотоку наближались до групи здорових жінок: $20,9 \pm 0,4$ – в підгрупі 5.1, $19,9 \pm 0,3$ – в підгрупі 5.2 ($p < 0,05$), $22,9 \pm 0,5$ – в групі здорових жінок.

Отже, удосконалений алгоритм у пацієнток підгрупи 5.2 призвів до зниження інтенсивності больового синдрому, стабілізації параметрів системи гемостазу, поліпшення локального (оваріального) кровотоку.

При бімануальному вагінальному дослідженні обмеження в рухливості тіла матки, об'ємні утворення в області придатків не визначалися. Зникнення болів внизу живота відзначали 79 (96,3%) жінок. Лише 3 пацієнтки, які в анамнезі мали оперативні втручання на органах малого таза і апендектомію, скаржилися на незначні тягнучі болі в нижніх відділах живота (3,7%). За візуальною аналоговою шкалою больовий синдром у них складав $1,2 \pm 0,2$ бали ($p < 0,05$).

Перед другим етапом удосконаленого алгоритму у 14 пацієнток виявлені патогенні мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis* ($n=3$), *Mycoplasma genitalium* ($n=8$), вірус простого герпесу 1, 2 типів ($n=3$). Через один місяць після етіотропного лікування в контрольних мазках інфекційний агент не був діагностований у жодної пацієнтки. Мазок на флору також відповідав нормобіоценозу.

При оцінці стану гемостазу були виявлені гіперкоагуляційні зміни: підвищення концентрації Д-димерів до $335,8 \pm 42,9$ нг/мл (при нормі 0-250 нг/мл), укорочення АЧТЧ до $21,3 \pm 0,9$ с (при нормі 24-34 с), укорочення тромбінового часу до $13,4 \pm 2,8$ с (при нормі 14-20 с).

В результаті застосування удосконаленого алгоритму нормокоагуляція була досягнута у пацієток підгрупи 5.2 на етапі прегравідарної підготовки.

Отже, удосконалений алгоритм сприяв вирішенню одного із завдань дослідження – нормалізації параметрів гемостазу після перенесеної апоплексії яєчника шляхом стабілізації згортаючої і протизгортаючої систем. Висока частота зустрічання порушень гемостазу у пацієток підгрупи 5.2 дозволяє передбачити, що вони є одним з етіологічних чинників виникнення АЯ. Вживання лікарських засобів, що впливають на патологічну ланку гемостазу, є одним з пунктів удосконаленого алгоритму, проте медикаментозна корекція гемостазіологічних порушень дозволила призвести згортаючу систему крові до нормокоагуляції.

Ефективність дії удосконаленого алгоритму на стан органів малого таза була оцінена за допомогою ультразвукового дослідження і доплерометрії.

Отримані дані продемонстрували достовірне збільшення довжини, товщини і ширини тіла матки в референтному діапазоні в 5.2 підгрупі. Крім того, діагностовано статистично значиме збільшення М-ехо-камера до 9,5 мм, що має тришарову будову і відповідного перiovуляторному періоду. Після удосконаленого алгоритму ехо-ознак зниженого оваріального резерву не були зафіксовані у жодної пацієтки 5.2 підгрупи. Гіпоплазія матки і «тонкий» ендометрій не виявлялися в жодному випадку після застосування удосконаленого алгоритму.

Відновлення овуляторної функції яєчників було констатоване у 79 пацієток (96,3%) підгрупи 5.2 ($p < 0,001$). Ановуляторний менструальний

цикл мав місце лише у 3 (3,7%) жінок ($p<0,01$). Нормалізація структурних і функціональних показників яєчників відбувалася, ймовірно, завдяки естрогеноподібній і трофічній дії удосконаленого алгоритму.

Отже, після застосування удосконаленого алгоритму зафіксовано збільшення максимальної швидкості кровотоку і зниження пульсаційного індексу в 1,2 рази відносно підгрупи 5.1 ($p<0,05$).

Результати гормональних досліджень свідчать, що у підгрупі 5.2 концентрація естрадіолу перевищувала значення даного гормону в підгрупі 5.1 в 1,7 разів ($p<0,01$), при цьому знаходилася в референтному інтервалі. Внаслідок підвищення концентрації естрогену відбувалося зниження синтезу тестостерону до нормальних значень.

Отже, удосконалений нами алгоритм дозволяє впливати на гіперкоагуляційні зміни в системі гемостазу, дозволяє нормалізувати оваріальну функцію, мікроциркуляцію в оперованому яєчнику, підготувати матку до планованої вагітності, призвести згортаючу систему крові до нормокоагуляції.

Проведено проспективне спостереження 23 пацієнток 6 групи, в яких вагітність настала, у середньому, через $7,3\pm 0,8$ місяців після АЯ.

Перебіг першого триместру ускладнювався загрозою мимовільного абортів з відшаруванням хоріону в 4,3% випадків, що в 13 разів менше порівняно з ретроспективною 3 групою (54,8%).

Репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації не було у жодної вагітної.

У II і III триместрах гострі респіраторні захворювання були виявлені в 8,6% випадків, на відміну від ретроспективної 3 групи, де даний показник досягав 51,6%. Анемія легкого ступеня діагностована лабораторними методами в II половині вагітності в 8,6% випадків ($n=2$), що в 4,5 рази менше, ніж при ретроспективному аналізі (40,3%). Преєклампсія не розвивалася у жодної жінки.

Передчасний розрив плодових оболонок мав місце в одному випадку (4,3%) проти 18 випадків (29,0%) в ретроспективній 3 групі. Крім того, спостерігалось зниження в 4 рази частоти зустрічання аномалії пологової діяльності у вигляді швидкого перебігу пологів (4,3 і 16,1% відповідно).

Післяпологовий період мав фізіологічний перебіг в 95,6% випадків. У 1 пацієнтки з ускладненим перебігом вагітності (відшарування хоріону) була патологічна крововтрата в об'ємі 550 мл в ранньому післяпологовому періоді, що зажадало ручного контролю порожнини матки і додаткового введення утеротонічних засобів. Дана жінка за результатами анкетування не мала в прегравідарному періоді чинників ризику тромбогеморагічних ускладнень.

Усіх пацієнток своєчасно розроджено через природні пологові шляхи живим доношеним плодом. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар склала $7,4 \pm 0,4$ бали на першій і $8,7 \pm 0,4$ бали на п'ятій хвилинах. Крововтрата в післяродовому періоді була в межах $296,5 \pm 30$ мл.

Отже, удосконалений алгоритм ведення жінок після оперативного лікування АЯ забезпечив у всіх 23 пролікованих пацієнток народження здорових дітей і відсутність акушерських ускладнень в 22 з них.

Отримані результати дають нам право рекомендувати удосконалений алгоритм для використання в закладах практичної охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлене теоретичне обґрунтування і практичне впровадження вирішення наукової проблеми сучасної гінекології та акушерства щодо підвищення ефективності діагностики й лікування безпліддя у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі, а також зниження частоти репродуктивних втрат в цих жінок на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що частота порушень репродуктивного здоров'я у жінок з апоплексією яєчника в анамнезі залишається достатньо високою, а загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи є недостатньо ефективними в аспекті зниження лікування безпліддя та зниження репродуктивних втрат.

2. Апоплексія яєчника чинить негативний вплив на стан оваріального резерву: зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника.

3. Серед провідних чинників негативного впливу апоплексії яєчника на стан оваріального резерву є вік жінок (старше 35 років), повторні оперативні втручання з приводу апоплексії яєчника та використання ушивання яєчника під час зупинки кровотечі. Встановлено пряму корелятивну залежність між станом оваріального резерву та віком жінок ($p=0,73$), кількістю оперативних втручань ($p=0,84$) та обсягом ушивання яєчника ($p=0,79$).

4. Гіпофункція яєчників після їх апоплексії клінічно проявляється у 80,4% випадків олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними матко-

вими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складають $3,3 \pm 0,3$ року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя становить 69,9% відповідно.

5. Дисгормональні зміни гіпофункції яєчників після їх апоплексії характеризуються збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллерова гормону.

6. У 21,2% жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії має місце аутоімунний генез, що підтверджується гіпогонадізмом (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшенням об'єму яєчників до 2 см^3 ; наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах – від 11,4 до 17,5 Од/мл.

7. У 10,4% жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії мають місце діагностичні критерії аутоімунного тиреоїдиту у поєднанні з маніфестним або стійким субклінічним гіпотиреозом, збільшенням об'єму щитоподібної залози та ехографічними ознаками (зниження ехогенності).

8. При оцінці результатів біопсії гіпофункціонуючих яєчників після апоплексії встановлено збереження примордіальних фолікулів у 36,6% випадках, наявності одного або декількох жовтих тіл – у 7,0% та фолікулярних кіст – у 5,6% випадках.

9. При кореляційному аналізі стимуляції яєчників після апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією естрадіолу в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендogenous генез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Встановлено «помірний» зв'язок між розміром фолікулів ($p=0,040$), а також повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією фолікулостимулюючого гормону

після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропнів і тривалістю стимуляції яєчників.

10.Ефективність удосконаленого алгоритму лікування безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії становить 31,3%, при цьому у 50,0% пацієнток вагітність настає після першої спроби екстракорпорального запліднення з донацією ооцитів.

11.Перебіг вагітності та пологів у жінок після апоплексії яєчника характеризується високою частотою загрози переривання вагітності (54,8%), загострення хронічної інфекційної патології (51,6%), прееклампсії (38,7%), репродуктивних втрат (29,0%), аномаліями пологової діяльності (11,2%) та гіпотонічними кровотечами (14,5%).

12.Використання удосконаленого нами алгоритму прегравідарної підготовки дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат (з 29,0 до 8,6%), аномалій пологової діяльності (з 11,2 до 4,3%) та акушерських кровотеч (з 14,5 до 4,3%), а також попередити розвиток середньотяжких та тяжких форм прееклампсії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки стану оваріального резерву у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно проводити динамічну оцінку вмісту антимюллєрова гормону та числа антральних фолікулів впродовж шести менструальних циклів після операції.

2. З метою ранньої діагностики гіпофункції яєчників після апоплексії необхідна динамічна оцінка клінічних (характер менструальної функції), ендокринологічних (функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, наднирковозалозної і тиреоїдної систем), рівня аутоантіл до антигенів яєчників, гемостазіологічних (стан системного гемостазу) та ехографічних (об'єм яєчників та стан ендометрія).

3. При необхідності стимуляції овуляції у жінок із гіпофункцією яєчників після апоплексії слід додатково (крім агоністів гонадотропін-рилізінг гормону) використовувати високі дози етинілестрадіолу (в залежності від рівня естрадіолу) у поєднанні із антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота – 75 мг/добу та еноксапарин натрію – 20 мг/добу).

4. До комплексу прегравідарної підготовки у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно додатково включати ацетилсаліцилову кислоту – 75 мг/добу, еноксапарин натрію – 20 мг/добу та аргінін – 400 мг/добу протом двох-трьох циклів до настання вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрієць АВ, Юзько ОМ. Кількість астральних фолікулів як маркер оваріального резерву в пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):43–6.
2. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.
3. Баранов ВС. Генетична основа схильності до деяких загальних мультифакторіальних захворювань. Медична генетика. 2014;3(3):102–12.
4. Бенюк ВО, Усевич ІА, Гичка НМ. Репродуктивне здоров'я після ендоскопічного лікування. Одеський медичний журнал. 2018;10:16–9.
5. Бойко ВІ, Калашник НВ, Бойко АВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників: навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет; 2019. 267 с.
6. Булавенко ОВ, Коцюбська ІЮ. Клінічна ефективність терапевтичних режимів прогестерону в програмі екстракорпорального запліднення у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Вісник морфології. 2016;2(22):292–6.
7. Вдовиченко ЮП, Аношина ТМ, Вінарська-Свиридюк ВЛ, Бойко ОМ. Інтеграція принципів fast-track surgery у схему лікування оперованих хворих з гострою гінекологічною патологією. Здоров'я жінки. 2016;4:146–9.
8. Венцківський БМ, Жегулович ЮВ. Рецидив апоплексії яєчника. Ендокринні чинники, профілактика. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;1(30):83–7.
9. Венцківський БМ, Жегулович ВГ, Жегулович ЮВ, Ноговська ІГ. Лікувальна тактика при апоплексії яєчника в залежності від репродуктивних намірів гінекологічних хворих. Тези XV конгресу СФУЛТ; 2014 Жовт 16–18; Чернівці. Українські медичні вісті. 2014;11(1–4):318.

10. Венцківський БМ, Жегулович ВГ, Жегулович ЮВ. Овариальный резерв при хирургии яичника. Гемостаз путем временной компрессии как альтернатива воздействия физических энергий и химических средств на яичник. Репродуктивная медицина. Восточная Европа. 2019;9(2):120–6.

11. Венцківський БМ, ред. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології (довідник). Київ: РА Гармонія; 2017. 167 с.

12. Венцовский БМ, Жегулович ВГ, Жегулович ЮВ, Казак АВ, Цапенко ТВ, Ноговская ИГ. Новые подходы к лечению апоплексии яичника для сохранения и восстановления репродуктивной функции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(6): 686–701.

13. Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Веропотвелян НП, Журавлева СА. Профилактика спайкообразования при гинекологических операциях на органах малого таза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):63–70.

14. Вовк ІБ, Чубей ГВ, Подоляка ДВ. Пухлиноподібні ураження яєчників: етіологія, патогенез, діагностика та лікування. Здоров'я жінки. 2013;2:112–8.

15. Волянська АГ, Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при апоплексії яєчників. Вісник морської медицини. 2015;2:112–7.

16. Гібсон ОО, Макарчук ОМ, Римарчук МИ, Островська ОМ, Вакалюк ЛМ. Роль судинних факторів росту як регулятора процесів ангиогенезу на етапі формування імплантаційного потенціалу у жінок з маточним фактором безпліддя. Здоров'я жінки. 2019;6:27–33.

17. Гладчук ІЗ, Волянська АГ, Назаренко ОЯ. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при апоплексії яєчників. Вісник морської медицини. 2015;2:112– 7.

18. Гладчук ІЗ, Каштальян МА, Назаренко ОЯ, Шаповалов ВЮ. Можливість використання «стаціонару одного дня» в лікуванні синдрому

гемоперитонеума в гінекології. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2009; с. 144–8.

19. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ, Ткаченко РО. Внутрішньочеревні кровотечі в гінекології. Одеса: ОНМедУ; 2021. 111 с.

20. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ, Шпрайдун КМ. Сучасна концепція надання допомоги жінкам з апоплексією яєчника. Одеський медичний журнал. 2021;5:18–23.

21. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ, Якименко ОВ, Дунай ЄВ. Ультразвукова діагностика гемоперитонеума в гінекології. Репродуктивне здоров'я жінки. 2018;5:30–2.

22. Гладчук ІЗ, Сорокіна ВВ, Назаренко ОЯ. Особливості локалізації колагена І и ІІ типів в стромі жовтого тіла при апоплексії яєчника. Експериментальна і клінічна медицина. 2021;4:38–42.

23. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфологічні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Видання третє, виправлене і доповнене. Житомир: «Полісся»; 2015. 286 с.

24. Горбатюк ОМ. Апоплексія яєчника в дівчат у практиці ургентного дитячого хірурга. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(3):56–8.

25. Граділь ОГ, Грищенко ОВ, Пасієшвілі НМ, Лазуренко ВВ, Карпенко ВГ. Сучасні аспекти менеджмента пацієнток із синдромом передчасної недостатності яєчників. Репродуктивна ендокринологія. 2019;5:58–61.

26. Дели АД, Каспарова АЭ, Коваленко ЛВ, Шелудько ВС. Современные представления о причинах и механизмах формирования апоплексии яичника. Вестник СурГУ. Медицина. 2021;2:77–84.

27. Дементьева ВО, Адамян ЛВ, Асатурова АВ, Аракелян АС, Смольникова ВЮ. Морфофункциональная оценка состояния фолликуляр-

ного апарата яєчників у пацієнток со зниженим овариальним резервом. Проблеми репродукції. 2020;26(4):30–6.

28. Дронова ВЛ, Луценко ВЛ, Теслюк РС, Насташенко МІ. Злукові процеси органів малого таза і черевної порожнини. Ендокринологія. 2014;3(17):22–8.

29. Дубоссарська ЮО, Пузій ОМ, Губар ІО. Клініко-гормональні особливості та овариальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016;2(38):183–8.

30. Дубчак АЄ, Дубенко ОД, Мілевський ОВ, Обейд НМ. Особливості овариального резерву у жінок з безплідністю після органозберігаючих операцій на органах малого таза. Здоров'я жінки. 2017;3:46–50.

31. Дубчак АЄ, Мілевський ОВ, Обейд НМ. Репродуктивне здоров'я жінок з безплідністю, яким проведено органозберігаюче хірургічне лікування на придатках матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):63-9.

32. Євдокимова ВВ, Назаренко ОЯ, Попов ОЄ. Профілактика інфекційних ускладнень у клініці гінекології у пацієнток з ургентною гінекологічною патологією (апоплексія яєчника, розрив ендометріюми яєчника) препаратом «Тулізид». Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. 2017;28:94–9.

33. Жабченко ІА. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем. Репродуктивна ендокринологія. 2019;2(46):57-61.

34. Жаркин НА, Бурова НА, Кравченко ТГ. Пеллоидотерапия в реабилитации пациенток после апоплексии яичника. Акушерство и гинекология. 2014;6:83–7.

35. Жаркіх АВ, Круть ЮЯ, Сюсюка ВГ, Панасюк ДВ. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології. Запоріжжя: ЗДМУ; 2016. 105 с.

36. Жегулович ЮВ, Казак АВ. Сучасний підхід до діагностики і лікування апоплексії яєчника з метою збереження та відновлення репродуктивної функції. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019;3:63.

37. Жилкова ОС. Аналіз поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T, A1298C) и MTRR (A66G) у жінок зі зниженою репродуктивною функцією. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(4):253-8.

38. Жук СІ, Воробей-Вихівська ВМ. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2014;9:131-3.

39. Завгородний СН, Ганжий ВВ, Рылов АИ. Видеолапароскопические оперативные вмешательства в ургентной хирургии. Science Rise. 2016;3/3(20):64-68.

40. Зайченко АВ. Фолати та омега-3-ПНЖК в акушерстві: більш ніж профілактика дефектів нервової системи. Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. 2018;1:1-4.

41. Запорожан ВМ, Грубнік ВВ, Грубнік ЮВ, Малиновський АВ. Ендоскопічна хірургія: навчальний посібник. Київ: Медицина; 2019. 592 с.

42. Ішак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2(22):48-51.

43. Ішак ОМ, Семків МР, Хміль МС. Вплив хірургічного втручання на пацієнок з апоплексією яєчника в аспекті збереження оваріального резерву та поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;3(92):66-69.

44. Ішак ОМ, Семків МР. Репродуктивна функція жінок з апоплексією яєчника. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1(21):80-3.

45. Ішак ОМ. Анемічна форма апоплексії яєчника: діагностика та тактика ведення. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(1):108–16.

46. Ішак ОМ. Апоплексія яєчника як фактор ризику порушень репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(2):87–92.

47. Ішак ОМ. Вагітність та пологи у жінок із апоплексією в анамнезі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:26–30.

48. Ішак ОМ. Віддалені наслідки апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):92–7.

49. Ішак ОМ. Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:93–9.

50. Ішак ОМ. Вплив апоплексії яєчника на акушерські та перинатальні наслідки розродження. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;2:20–9.

51. Ішак ОМ. Вплив органозберігаючих операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:51–8.

52. Ішак ОМ. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2018;4:75–8.

53. Ішак ОМ. Клінічні аспекти різних форм апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2018;1:92–6.

54. Ішак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017;10:119–22.

55. Ішак ОМ. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій після різних операцій на яєчниках. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;37:119–27.

56. Ішак ОМ. Особливості гемостазу у пацієнток до та після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:71–5.

57. Ішак ОМ. Особливості оваріального резерву у жінок із апоплексією яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:90–6.

58. Ішак ОМ. Перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду в пацієнток після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:42–7.

59. Ішак ОМ. Плацентарна дисфункція у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:86–91.

60. Ішак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:12–6.

61. Ішак ОМ. Репродуктивні аспекти віддалених наслідків апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:85–94.

62. Ішак ОМ. Стан оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1:27–33.

63. Ішак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з апоплексією яєчника на фоні гіперандрогенії різного генезу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):126–31.

64. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. Клиническая иммунология и аллергология. Київ: Фенікс; 2009. 342 с.

65. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці: навчальний посібник. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Вид. дім Медкнига; 2020. 227 с.

66. Кириллов АВ. Клинико-морфологические особенности различных форм апоплексии яичника. Бюллетень сибирской медицины. 2016;1(7):76–9.

67. Козаченко АВ, Адамян АВ, Кондратович ЛМ. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез. Проблемы репродукции. 2013;6:7–13.

68. Козуб Є. Особливості гестації у пацієток після перенесеної апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2022;2(2):5–12.

69. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

70. Колесник ВЛ, Мартинова ВВ. Особливості соматичного здоров'я пацієток з різними формами апоплексії яєчника. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;4:31–2.

71. Коршунов ГВ, Виноградова ОП, Бирючкова ОА, Подымкина АВ. Диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления. Современные исследования социальных проблем [электронный научный журнал]. 2014;9(41):45–9.

72. Кротік ОІ. Особливості системного місцевого імунітету у вагітних з урогенітальними інфекціями в анамнезі. Здоров'я жінки. 2021;4:70–5.

73. Куса ОМ, Пахаренко ЛВ, Басюга І.О. Невиношування вагітності: основні етіопатогенетичні аспекти істміко-цервікальної патології. В: Topical issues, achievements and innovations of fundamental and applied sciences: X International Science Conference (09-12.03.2021, Lisbon, Portugal). p. 171–4.

74. Кучеренко ОМ, Чайка ГВ. Ультразвукові параметри матки та яєчників у дівчат юнацького віку з ювенільними матковими кровотечами залежно від фаз менструального циклу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;1:9–13.

75. Ластовецька ОБ, Булаченко ОВ, Коньков ДГ, Буран ВВ. Ефективність профілактичного застосування фолієвої кислоти і комплексу з активними фолатами в жінок із генетичним поліморфізмом MTHFR C677T та ембріональними втратами в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2020;3(53):55–60.

76. Лешишин ІМ, Охоцька ОІ, Криворчук ІГ, Гойда СМ. Хірургічне лікування апоплексії яєчника і гострого апендициту. Хірургія України. 2019;4:76–82.

77. Лисицына ОИ, Хилькевич ЕГ. Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест. Медицинский совет. 2019;7:39–47.

78. Ліщиновська ТО, Ситнікова ВО. Порівняльний аналіз морфологічних змін у джерелах апоплексії яєчників у жінок репродуктивного віку. Досягнення біології та медицини. 2010;2:62–5.

79. Ліщиновська ТО. Особливості експресії колагену IV типу та ендотеліну-1 у судинах яєчників при апоплексії яєчників з мінімальним об'ємом гемоперитонеума. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Одеса, 2012. с. 32.

80. Ліщиновська ТО, Назаренко ОЯ, Ситнікова ВО. Апоплексії яєчника та їх джерела. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного университета им. С.М. Георгиевского. 2009;145(ч. III):319.

81. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1: 80–2.

82. Любимова ЛП, Архипкина ТЛ. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(3):24–8.

83. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ; 2017. 391с.

84. Мартиненко ЛВ. Ятрогенна передчасна гіпофункція яєчників: стратегії реабілітації. *Жіночий лікар*. 2019;3:56–9.

85. Маховский ВЗ, Аксёненко ВА, Лайпанов ИМ. Неотложные сочетанные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(59):170–2.

86. Михайленко ВЛ. Профілактика ожиріння – запорука здоров'я нації. *Сімейна медицина*. 2022;1-2:54–9.

87. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. *Практична медицина*. 2019;19(2):100–3.

88. Назаренко ЛГ. Дисплазія сполучної тканини: роль у ліквідації та проблеми гестації. *Жіночий лікар*. 2019;1:42–8.

89. Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ, Димитрова НВ. Характеристика контамінації умовно-патогенною мікрофлорою статевих шляхів у жінок з апоплексією яєчника. *Одеський медичний журнал*. 2019;11:34–9.

90. Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ. Особливості прогестерон-синтетичних і апоптотичних процесів у структурних елементах жовтого тіла при апоплексії яєчника. *Інтегративна антропологія*. 2017;2(30):22–5.

91. Назаренко ОЯ. Віддалені результати хірургічного лікування апоплексії яєчника відкритим і лапароскопічним доступом. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ, 2018. с. 350–4.

92. Назаренко ОЯ. Особенности гемотканевого барьера желтого тела при апоплексии яичника по данным экспрессии CD34 эндотелиоцитами и

коллагена IV типа базальними мембранами капиллярів. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1:78–82.

93. Німенький МВ. Тактика відновлення репродуктивної функції у жінок з оперованими яєчниками. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(1):143–7.

94. Ночвіна ОА. Стан системи гемостазу як характеристика функції ендотелію у жінок з синдромом хронічного тазового болю. Здоров'я жінки. 2016;3:106–12.

95. Оразмурадова ЛД, Тер-Овакисян АЭ. Отдаленные результаты оперативного и консервативного лечения апоплексии яичника. Вестник РУДН, серия Медицина. 2018;1:59–65.

96. Павлик У. Особливості оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2022;2:61–5.

97. Паращук ЮС, Грищенко МГ, Паращук ВЮ, Сафонов РА. Оперативна гінекологія: навчальний посібник. Харків: ХНМУ; 2017. 132 с.

98. Патей ПМ. Вплив різних форм апоплексії яєчника на стан репродуктивного здоров'я жінок. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;37:95–100.

99. Патей ПМ. Прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;39:70–5.

100. Пахаренко ЛВ. Гормональна терапія первинної оваріальної недостатності: погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3(58):12–7. doi: <https://repro-health.com.ua/article/view/262366/259016>

101. Пахаренко ЛВ. Доступ до післяабортної контрацепції: погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів.

Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1(56):69–72. doi: <https://repro-health.com.ua/article/view/258144/255430>

102. Петров ЮА, Купина АД. Влияние неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье. Современные проблемы науки и образования. 2019;2:105–10.

103. Пивоварова ОЮ, Евсеев АА, Голова ЮА, Бреусенко ВГ, Альбицкий ИА. Применение новинета и кавинтона в комплексной реабилитационной терапии пациенток, перенесших апоплексию яичника. Гинекология. 2016;3:126–30.

104. Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1:59–62. doi: <http://repro-health.com.ua/article/view/258142>

105. Пирогова ВІ, Ференц М. Фертильність і оваріальний резерв (клінічна лекція). Здоров'я жінки. 2018;8:10–3.

106. Подольський ВЛВ, Подольський ВВ, Тіщенко ІК, Стрижак СК. Оксидативний стрес як важливий патогенетичний механізм розвитку змін репродуктивного здоров'я жінок із соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу. Здоров'я жінки. 2017;3:23–7.

107. Россоха ЗІ, Кир'яченко СП, Горовенко НГ. Роль міжгенної взаємодії MTHFR, MTRR, MTR1 у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнток із репродуктивними розладами. Український медичний часопис. 2018;3(125):1–5.

108. Самбор ІЮ, Россоха ЗІ, Медведєва НМ; Горова ІМ; Кир'яченко СП; Горовенко НГ. Генетичні аспекти розвитку синдрому передчасного виснаження яєчників (огляд літератури). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2018;4(3):52–9.

109. Сансызбаева РЖ, Нургалиева ЛІ, Зунунова ГД, Алиева КТ, Септенова КМ, Мустафина МЕ, Макулова АЕ. Мультифакторность генеза

неразвивающоїся вагітності – проблема рішення порушень репродуктивного потенціалу жінок. Актуальні проблеми теоретичної та клінічної медицини. 2021;2:35–7.

110. Семенюк ЛМ. Недостатність лютеїнової фази менструального циклу – тривожний дзвінок майбутніх репродуктивних втрат. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;1:94–7.

111. Семенюк ЛМ. Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функцій у жінок з яєчником дисфункцією. Здоров'я жінки. 2019;10:39–44.

112. Сердюк ГП. Підходи до терапії хворих з апоплексією яєчника. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;2:8–9.

113. Ситнікова ВО, Гладчук ІЗ, Ліщиновська ТО, Назаренко ОЯ. Морфологічні зміни у тканині яєчника при апоплексії яєчника з середнім та великим об'ємом внутрішньочеревної кровотечі. Вісник проблем біології та медицини. 2019;4:147–51.

114. Ситнікова ВО, Гладчук ІЗ, Ліщиновська ТО, Назаренко ОЯ. Особливості жовтого тіла при апоплексії яєчника з мінімальною та помірною внутрішньочеревною кровотечею. Буковинський медичний вісник. 2019;62(1):131–4.

115. Срібна ВО, Вознесенська ТЮ, Блашків ТВ. Повногеномні дослідження асоціацій передчасної гіпофункції яєчників. Вісник проблем біології і медицини. 2022;1:71–4. doi: http://194.44.242.25/cgi-bin/Webirbis3/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=DB2_PRINT&P21DBN=DB2&S21STN=1&S21REF=&S21FMT=FULLW_print&C21COM=S&S21CNR=500

116. Срібна ВО, Лібак ЮВ, Вознесенська ТЮ, Блашків ТВ. Первинна недостатність яєчників як старіння яєчників. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2:52–5.

117. Стрижаков АН, Шахламова МН, Пирогова МН, Смирнов АА. Апоплексия яичника: овариальный ангиогенез и прогностическая роль

сосудисто-эндотелиального фактора роста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(1):18–4.

118. Сухоставець Н. До питання етіопатогенезу апоплексії яєчника. *Věda a perspektivy*. 2022;5(12):193–9.

119. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ. Роль відносної гіперпролактинемії у генезі розвитку функціональних кіст яєчників. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;3(53):23–8.

120. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Калугіна ЛВ, Тутченко ТМ, Гламазда МІ, Западенко АІ. Особливості функції яєчників у жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019;1(43):100–4.

121. Татарчук ТФ, Сольський ЯП. *Ендокринна гінекологія*. Київ: Заповіт; 2013. 303 с.

122. Тер-Овакимян АЭ, Оразмурадова ЛД. Репродуктивное здоровье женщин, перенесших апоплексию яичника. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:14–7.

123. Тронько М, Большова О., ред. *Довідник з клінічної ендокринології*. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

124. Фассахова АФ, Мальгина ГБ, Третьякова ТБ. Факторы риска истмико-цервикальной недостаточности при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечение и профилактика*. 2019;9(2):27–34.

125. Фесай ОА. Аналіз частоти поліморфізму генів фолатного циклу в жінок різних регіонів України: власне дослідження та огляд. *Міждисциплінарні проблеми*. 2018;4(42):21–7.

126. Феськов ВО. Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок, хворих на ендометріоз яєчників, з використанням екстракорпорального запліднення. *Science Rise*. 2017;7(15):39–43.

127. Чертовских ММ, Чертовских МН, Кушпич СИ. Репродуктивная функция у молодых женщин после апоплексии яичника. *Акушерство, гинекология и репродуктология*. 2019;6:97–103.

128. Чубатий АІ. Апоплексія яєчника як прояв дисгормональних порушень у підлітковому віці. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2012;2:150–2.

129. Шаповал ОС. Проблемні питання лікування пацієнток репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників. *Здоров'я жінки*. 2018;5:80–5.

130. Шостак ЮМ. Оптимізація тактики ведення пацієнток с ановуляторним безпліддям на фоні оперованих яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017;28 (ч. 3):165–70.

131. Шостак ЮМ. Особливості перебігу вагітності у жінок з оперованими яєчниками та матковими трубами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017;28(ч. 2):61–5.

132. Шостак ЮМ. Особливості плацентарної дисфункції у жінок з оперованими яєчниками з приводу ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017;28(ч. 1):196–9.

133. Якименко ОВ, Назаренко ОЯ. Діагностика об'єму інтраабдомінальної кровотечі у пацієнток з апоплексією яєчника. *Досягнення біології та медицини*. 2019;1(23):51–5.

134. Якименко ОВ, Назаренко ОЯ. Ендовідеохірургія внутрішньо-черевних кровотеч яєчничкової етіології. *Тези доповідей V Всеукраїнської конференції з ендоскопічної та інноваційної хірургії в гінекології*. 2018. с. 63–5.

135. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J. Ovarian response to repeated controlled stimulation in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2020;35(3):72–5.

136. Al-Jabri S, Tulandi T. Management and prevention of pelvic adhesions. *Semin Reprod Med.* 2017;29(2):130–7.
137. Abdalla HI, Baber RJ, Kirkland A, Leonard T, Studd JW. Pregnancy in women with premature ovarian failure using tubal and intrauterine transfer of cryopreserved zygotes. *Brit Obstet Gynaecol.* 2019;96:1071–5.
138. Akdemir A, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Akman L. Life-long oral anticoagulant therapy and rupture of corpus luteum. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(4):407–8.
139. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 2014;101:427–34.
140. Alper MM, Jolly EE, Garner PR. Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2016;67:59S-62S.
141. Amer S, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod.* 2014;29(1):719–24.
142. Amer S, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with an ovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod.* 2019;34:2760–6.
143. Anasti JN, Anasti LM, Kimzey R, Defensor A. A controlled study for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2016;103:726–30.
144. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol Endocrinol.* 2019;25(3):159–65.
145. Awonuga AO, Saed GM, Diamond MP. Laparoscopy in gynecologic surgery: adhesion development, prevention, and use of adjunctive therapies. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(3):412–22.

146. Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, Ledger W. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod*. 2011;26(2):414–22.
147. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod BioMed Online*. 2017;15(2):215–9.
148. Bae J, Shin SJ, Cha SH. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos. *Fertil Steril*. 2007;87(2):351–5.
149. Baird DT, Collins J, Egozcue J. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2015;21:261–76.
150. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema DF, Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2012;99:328–36.
151. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, Velde E.R. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2014;101(1):35–41.
152. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *Assist Reprod Genet*. 2017;24(12):629–34.
153. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the Enigma Continues. *Med Sci Monit*. 2018;24:4288–94.
154. Becker JH, de Graaff J, Vos CM. Torsion of the ovary: a known but frequently missed diagnosis. *Eur Emerg Med*. 2019;16(3):124–6.
155. Benaceraf BR, Finkler NJ, Knapp RC. Sonographic accuracy in the diagnosis of ovarian masses. *Reprod Med*. 2020;35:491–5.
156. Ben-Salem A, Megdich F, Kacem O, Souayeh M, Hachani-Ben F, Hizem S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene variation in

polycystic ovary syndrome in a Tunisian women population. *BMC Genomics*. 2016 Oct 17;17(Suppl 9):748.

157. Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(4):274–82.

158. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Mar;23(5):21–3.

159. Brannstrom M, Friden B. Immune regulation of corpus luteum function. *Semin Reprod Endocrinol*. 2017;15:4:363–70.

160. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(6):336–43.

161. Bullough C, Meda N, Makowiecka K. Current strategies for the reduction of maternal mortality. *BJOG*. 2015 Sep;122(9):1180–8.

162. Bumpass, T.M. Glucocorticoid therapy for immune mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 2013;139;1198–1208.

163. Busacca M, Fusi F, Brigante C. Success in inducing ovulation in a case of premature ovarian failure using growth hormone-releasing hormone. *Gynecol Endocrinol*. 2016;10:277–9.

164. Buyukasik Y, Boyraz G, Selcuk I, Bektas O, Selcuk TZ. Giant abdominopelvic haematoma arising from ovulation in Glazmann's thrombasthenia patients with platelet refractoriness: treatment with surgery and intraabdominal tranexamic acid. *Acta Haematol*. 2012;128(3):154–7.

165. Carter J, Philp S, Arora V. Early discharge after major gynaecological surgery: advantages of fast-track surgery. *Obstet Gynec*. 2021;11:3–5.

166. Cetinkaya SE, Pabuccu EG, Ozmen B, Dokmeci F. Recurrent massive hemoperitoneum due to ovulation as a clinical sign in congenital afibrinogenemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(2):192–4.

167. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, Kim SH. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2020;107(1):343–9.
168. Chao SL, Huang LW, Yen HR. Pregnancy in premature ovarian failure after therapy using Chinese herbal medicine. *Chang Gung Med*. 2018;39(6):449–52.
169. Check JH, Nowroozi K, Chase JS. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*. 2020;107:811–6.
170. Chethalan P, Garg R. Sonographic spectrum of hemorrhagic cysts of the ovary on transvaginal sonography: a study of 50 cases. *Science Res*. 2017 Aug;6(8):318–21.
171. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, Bachelot A, Bidet M, Blanc JV. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Dec;82(6):555–71.
172. Conway GS, Kaltsas G, Patel A. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2016;103:337–41.
173. Coric M, Barisic D, Pavicic D, Karadza M, Banovic M. Electrocoagulation versus suture after laparoscopic stripping of ovarian endometriomas assessed by antral follicle count: preliminary results of randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;291(2):373–8.
174. Cotirlet A, Motoc I, Nedelcu MD. Laparoscopy for management of nontraumatic acute abdomen. *Surg Endosc. Other Intervent Techniques*. 2014;28:57.
175. Cowchock FS, McCabe JL, Montgomery BB. Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome). *Am Obstet Gynecol*. 2008;158(1):118–9.
176. Cretel T. Hemoperitoneum of ovarian origin complicating anti-vitamin K treatment. *Rev Med Interne*. 2020;21(5):428–34.

177. Cui L, Shi Y, Zhang GN. Fast-track surgery after gynaecological oncological surgery: study protocol for a prospective randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:597.
178. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimulleran hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2020;107:357–62.
179. Deng ZH, Tan HJ, Wang L, Long PP, Guo D, Quan RP, Zeng MH, Deng HW, Xiao HM. A bibliometric analysis of primary ovarian insufficiency from 2010 to 2020. *Climacteric*. 2022 Oct;25(5):497–503.
180. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A. Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1976–9.
181. Dixit H, Rao LK. Missense mutations in the BMP 15 gene are associated with ovarian failure. *Clin Med*. 2016;119(4):408–15.
182. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;60:42–55.
183. Dragojevic-Dikic, Rakic SS, Nikolic B, Popovac S. Hormone replacement therapy and successful pregnancy in a patient with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2009;2:1–4.
184. Durlinger AL, Kramer P. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinol*. 2002;143:1076–84.
185. Elmashad A. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2017;105:2342–6.
186. Emoto M. Use of transvaginal color Doppler ultrasound in the diagnosis of ovarian bleeding: a report of 10 cases. *Obstet Gynaecol Res*. 2018;24(40):247–50.

187. Ercan CM, Dura NK, Karasahin KE. Ultrasonographic evaluation and antimullerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:280–4.

188. Ercan CM, Sakinci M, Dura NK. Antimullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36:468–72.

189. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day tree. *Hum Reprod.* 2013;28(2):323–7.

190. Farzadi L, Nouri M, Ghojzadeh M, Mohiti M, Aghadavod E. Evaluation of ovarian reserve after laparoscopic surgery in patients with polycystic ovary syndrome. *BiolImpacts.* 2012;2(3):167–70.

191. Femandes AM, Arruda M, Bedone AJ. Twin gestation two years after the diagnosis of premature ovarian failure in a women on hormone replacement therapy. *Reprod Med.* 2019;64(6):504–6.

192. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V, Roberti L, Maggiore U. Hemostasis by bipolar coagulation versus suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: a randomized controlled trial. *Minim Invasive Gynecol.* 2021;19:722–30.

193. Feyereisen E, Lozano D, Taieb J. Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online.* 2016;22:695–703.

194. Fraser HM, Hastings JM, Allan D, Morris KD, Rudge JS, Wiegand SJ. Inhibition of delta-like ligand induces luteal hypervascularization followed by functional and structural luteolysis in the primate ovary. *Endocrinol.* 2021;162(4):1972–83.

195. Fu YX, Ji J, Shan F, Li J, Hu R. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Mar 3;12(1):161.

196. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A, Zayeri F, Golezar MH. Primary ovarian insufficiency quality of life scale (POIQOLS): development and psychometric properties. *BMC Womens Health*. 2022 Nov 28;22(1):481.
197. Güler Y, Çalış H, Şengül S, Özen Ö, Karabulut Z. Hypovolemic shock due to giant ovarian tumor rupture after minor trauma: A case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2021 Jul;27(4):486–9.
198. Gupta S, Sharma D, Surti N, Kesavan S, Khanna P, Agarwal A. Ovarian reserve testing: systematic review of the literature. *Arch Med Sci*. 2009;5(1):143–50.
199. Hallatt JG, Steele CH, Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. *Am Obstet Gynecol*. 2018;149:59–63.
200. Haydukov SN, Lybova TA, Rezyk VA, Prokhorovich TI. Contemporary approaches to pregnancy and childbirth in women with isthmic-cervical insufficiency. *Glob Reprod*. 2021;S2:39–43.
201. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, Jong FH, Velde ER, Broekmans FM. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4057–63.
202. Hellmut G, Augustin PD. Vascular morphogenesis in the ovary. *Clin Obstet Gynaecol*. 2020;34(6):867–82.
203. Hendriks DJ, Moi BW, Bancsi LF, Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2015;102:291–301.
204. Hoffman R, Brenner B. Corpus luteum hemorrhage in women with bleeding disorders. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5(1):91–5.

205. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Risk of functional ovarian cyst: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am Epidemiol.* 2015;25(6):520–5.
206. Hone K, Takakura K, Fujiwara H. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to estrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod.* 2002;16(2):184–90.
207. Hong G, Vilz TO, Kalff JC, Wehner S. Peritoneal adhesion formation. *Chirurg.* 2015;86(2):175-80.
208. Huang QY, Chen SR, Chen JM, Shi QY, Lin S. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Feb 4;20(1):28.
209. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Mullerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:80.
210. Inoue A, Furukawa A, Nitta N, Takaki K. Optimization of pulse sequences in ultrafast magnetic resonance imaging for the diagnosis of acute abdominal pain caused by gastrointestinal disease. *Acta Radiol Open.* 2020 Aug;9(8):205–46.
211. Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K. CT and MR imaging of gynecologic emergencies radiographics. 2017Sep-Oct;37(5):1569–86.
212. Ishchak Oleg M. et.al. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiad Lek.* 2021;74(6):1355–9.
213. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb;12:626924.
214. Jayaprakasan K, Deb S, Batsha M. The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Mullerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2017;104;1775–81.

215. Jearwattananok K, Yamada S, Suntornlimsiri W, Smuthtai W, Patumanond J. Validation of the diagnostic score for acute lower abdominal pain in women of reproductive age. *Emerg Med Int.* 2014;2:320–6.

216. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, Qin Y. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 18;12:601752.

217. Johnson VE. Ovarian apoplexy. *Am Surg.* 2018;9(3):538-42.

218. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. Stress and the female reproductive system. *Reprod Immunol.* 2004 Jun;62(1-2):61–8.

219. Kang BJ, Wang Y, Zhang L, Xiao Z, Li SW. bFGF and VEGF improve the quality of vitrified-thawed human ovarian tissues after xenotransplantation to SCID mice. *Assist Reprod Genet.* 2016 Feb;33(2):281–9.

220. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity – an update appraisal. *Assist Reprod Genet.* 2019 Nov;36(11):2207–15.

221. Kitajima M, Khan KN, Hiraki K, Inoue T, Fujishita A, Masuzaki H. Changes in serum anti-mullerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. *Fertil Steril.* 2017;104:2589–91.

222. Koivisto U, Turtola H, Aalto-Setälä K. The familial hypercholesterolemia (FH)-North mutation of the low density lipoprotein receptor gene deletes seven nucleotides of exon 6 and is a common cause of FH in Finland [Электронный ресурс]. *Clin Invest.* 2019;90(1). Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC443084>

223. Kranke P, Redel A, Schuster F. Pharmacological interventions and concepts of fast-track perioperative medical care for enhanced recovery programs. *Expert Opin Pharmac.* 2020;21:1541–64.

224. Kuang X, Tang Y, Xu H, Ji M, Lai D. The evaluation of ovarian function recovery following treatment of primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13:855992.
225. Kukura V, Krivak-Bolanca I, Sentija K. Alcohol sclerosing ovarian cystic lesions, 20 years experience. *Coll Antropol*. 2020;34(1):37–40.
226. Kwon OY, Lee JS, Chloi HS, Hong HP, Young GK. Hemoperitoneum caused by a ruptured corpus luteum in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Eur Emerg Med*. 2012;19(2):127–8.
227. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology – AMH Round Table. *Hum Reprod*. 2019;34(9):2264–75.
228. La Marca A, Palermo R, Ubaldi FM. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocr*. 2015;4:3–54.
229. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2016;31:3103–7.
230. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health*. 2018 Oct 25;18(1):175.
231. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021 May;147:53–63.
232. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am Med*. 2019;87:144–52.
233. Lastovetskaya OB. Molecular genetic study of the frequency of alleles and genotypes of polymorphic variants of MTHFR and MTR in women with embryonic losses. *Aus Science*. 2020;37(1):37.

234. Ledig S, Ropke A, Haeusler G. BMP15 mutations in XX gonadal dysgenesis and premature ovarian failure. *Am Obstet Gynecol*. 2018;1:84.el-84.e5.
235. Lee DY, Young KN, Jae KM, Yoon BK, Choi D. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:733–6.
236. Letur-Konirsch H, Delanian S. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2019;106:439–41.
237. Levine RL. Operative laparoscopy. *Oper Gynecol Updates*. 2012;1(3):1–13.
238. Li CZ, Liu B, Wen ZQ, Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril*. 2019;106:1428–35.
239. Lundorff P, Brölmann H, Koninckx PR. Predicting formation of adhesions after gynaecological surgery: development of a risk score. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):931–8.
240. Makhanbetkulova DN, Auyezova AM, Padaiga Zh, Nurbakytm AN. State of reproductive health of modern girls-teenagers. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;(3):53–61.
241. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril*. 2019;106:644–6.
242. Massin N, Meduri G, Bachelot A. Evaluation of different markers of the ovarian reserve in patients presenting with premature ovarian failure. *Cell Endocrinol*. 2018;292:95–100.
243. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril*. 2017;104:1568–72.

244. Meduri G, Massin N, Guibourdenche G. Serum anti-Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2007;22(1):117–23.

245. Medvediev M, Malvasi A, Gustapane S. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk Obstet Gynecol.* 2020 Dec;17(4):300–9.

246. Michala L, Stefanaki K, Loutradis D. Premature ovarian insufficiency in adolescence: a chance for early diagnosis? *Hormones (Athens).* 2020 Sep;19(3):277–83.

247. Mohamed ML, Nouh AA, El-Behery MM, Mansour SA. Effect on ovarian reserve of laparoscopic bipolar electrocoagulation versus laparotomic hemostatic sutures during unilateral ovarian cystectomy. *Gynecol Obstet.* 2011;114:69–72.

248. Moore RK, Shimasaki S. Molecular biology and physiological role of the oocyte factor, BMP-15. *Cell Endocrinol.* 2015;244(1-2):67–73.

249. Murdoch WJ, Murphy CJ, Van Kirk EA, Shen Y. Mechanisms and pathobiology of ovulation. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2019;67:189–201.

250. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1470–5.

251. Nezhat C, Main J, Paka C. Gynecologic laparoscopy in a fast-track ambulatory surgery center. *JSLS.* 2014;18(3):e2014–29.

252. Noriko A, Takeuchi H, Kikuchi I, Kinoshita K. Effectiveness of microlaparoscopy in the diagnosis of premature ovarian failure. *Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(2):224–9.

253. Novak M. Laparoscopy and laparotomy in the operative treatment of the ovarian cysts. *Ginekolog Polska.* 2007;21:409–16.

254. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(3):459–63.

255. Ohsawa M, Wu MC, Masahashi T. Cyclic therapy resulted in pregnancy in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2015;96:64S-67S.
256. Ozgonen H, Erdemoglu E, Gunyeli I, Guney M, Mungan T. Comparison of the effects of laparoscopic bipolar electrocoagulation and intracorporeal suture application to ovarian reserve in benign ovarian cysts. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:729–32.
257. Payne JH, Maclean RM, Hampton KK, Baxter AJ, Makris M. Haemoperitoneum associated with ovulation in women with bleeding disorders: the case for conservative management and the role of the contraceptive pill. *Haemophilia.* 2007;13(1):93–7.
258. Philips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants and implications. *Ann Acad Sci.* 2017;1391(1):85–100.
259. Prokai D, Berga SL. Neuroprotection via reduction in stress: altered menstrual patterns as a marker for stress and implications for long-term neurologic health in women. *Int Mol Sci.* 2016 Dec;17(12):2147.
260. Pulappadi VP, Manchanda S, Sk P, Hari S. Identifying corpus luteum rupture as the culprit for haemoperitoneum. *Br Radiol.* 2021 Jan;94(1117):20200383. DOI: 10.1259/bjr.20200383. Epub 2020 Aug 26.
261. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Dec;35(6):101600.
262. Rauch A, Valentino LA, Mills K, Witkop ML, Santaella ME, DiMichele D, Recht M, et al. Big picture initiatives in bleeding disorders. *Haemophilia.* 2022 May;28(4):53–60.
263. Rezvani M, Shaaban AM. Fallopian tube disease in the nonpregnant patient. *Radiographics.* 2017;36(2):527–48.
264. Riggs R, Kimble T, Oehninger S. Anti-Mullerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo

quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertil Steril*. 2017;104: 410–2.

265. Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ, Laird M, Hunter MG, Mann GE. Angiogenesis and vascular function in the ovarian tissues. *Reprod*. 2009 Dec;138(6):869–81.

266. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomark Insights*. 2018;3:259–68.

267. Russell DL, Brown HM, Dunning KR. ADAMTS proteases in fertility. *Matrix Biol*. 2015;44:54–63.

268. Salmanov AG, Ishchak OM, Kuzomenska ML, Golianovsky OV. Surgical site infection after cesarean section in Ukraine: results a multicenter study. *Wiad. Lek*. 2021;74(4):934–9.

269. Salmanov AG, Kovalyshyn OA, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in Ukrainian girls: results a multicenter study. *Wiad Lek*. 2021;74(10, p. 1):2392–9.

270. Salmanov AG, Ishchak OM, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. *Wiad Lek*. 2021;74(9, p. 1):2025–32.

271. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Kolesnik AV. Healthcare-associated tubo-ovarian infectious in Ukraine: Results of multicenter study (2020-2022). *Wiad Lek*. 2022;75(8 p.2):2003–9.

272. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Golyanovskiy OV. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiad Lek*. 2021;74(6):1355–9.

273. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutyt'ska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. *Wiad Lek*. 2022;75(1, p. 2):251–8.

274. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 2019;106: 845–51.

275. Schmidt-Matthiesen A. Acute diseases of the pelvis differentiation between gynecological and surgical cause. *Gebur Frauen*. 2021;53(11):754–9.

276. Schneider IS, Tsap NA, Isakova YuF. Gynecological diseases in children and adolescents with the acute abdomen syndrome. *Ped Surg J*. 2021;24(6):377–82.

277. Schols WA, Velde ER. Successful pregnancy after early luteectomy. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;56(2):133–5.

278. Semeniuk L. Progesterone insufficiency as a predictor of future reproductive losses. Proceedings of the 2nd Annual Conference 30 October 2018 Tallinn, Estonia, Technology transfer: innovative solutions in medicine. 2018:24-27.

279. Smorgick N, As-Sanie S. Pelvic pain in adolescents. *Semin Reprod Med*. 2018 Mar;36(2):116–22.

280. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012;99:1531–8.

281. Somigliana E, Ragni G, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Crosignani PG. Does laparoscopic removal of nonendometriotic benign ovarian cysts affect ovarian reserve? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:74–7.

282. Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am Cardiovasc Drugs*. 2018;19(6):399–408.

283. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V. In women with endometriosis anti-Mullerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012;27(1):3294–303.

284. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P. Anti-Mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *Clin Endocrinol Metab*. 2005;81:3615–21.

285. Stitzer V. Laparoscopic surgery for ovarian lesions: potential pitfalls. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;36:402–12.
286. Syrop CH, Willhoite A, van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2015;102:1167–71.
287. Takeda A, Tsuge S, Shibata M, Shinone S, Nakamura H. Gasless laparoendoscopic singlesite surgery with intraoperative autologous blood transfusion for management of ectopic pregnancy with significant hemoperitoneum: a retrospective observational study. *Gynecoll Surg*. 2019;16(1):1–8.
288. Tang Y, Chen SL, Chen X, He Y, Ye DS, Guo W. Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. *Fertil Steril*. 2013;100:464–9.
289. Tarín JJ, Hamatani T, Cano A. Reproductive acute stress may induce ovulation in women. *Biol Endocrinol*. 2019;26(8):53.
290. Tartagni M, Cicinelli E, de Pergola G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;104:858–61.
291. Taylor AW, Kennedi CA, Dunham RH. Diagnostic laparoscopy in women with acute abdominal pain. *Surg Laparosc Endosc*. 2018;5(20):125–8.
292. Terzic M, Likic I, Pilic I, Bila J, Knezevic N. Conservative management of massive hematooperitoneum caused by ovulation in a patient with severe form of von Willebrand disease – a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(4):537–40.
293. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1407–15.
294. Tiosano D, Mears JA, Buchner DA. Mitochondrial dysfunction in primary ovarian insufficiency. *Endocrinol*. 2019 Oct;160(10):2353–66.

295. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C. European guideline on the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *Eur Dermatol Venerol*. 2015;129(7):1251–7.

296. Tirelli A, La Marca A, Giulini S. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2017;32:766–71.

297. Tsapralis D, Prodromidou A, Vasiliadis G, Vergadis C, Machairas N, Syllaio A, Misiakos E, et al. Rupture of a mature cystic teratoma in a young girl caused by a car accident: an extremely rare case and review of the literature. *Folia Med (Plovdiv)*. 2021 Jun;63(3):438–42.

298. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):604–9.

299. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, Tarlatzis B. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2017;104:71–77.

300. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. – 2013. – Vol. 28. – P. 2140-2145.

301. Urman B, Alper E, Yakin K, Oktem O, Aksoy S, Alatas C, et al. Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 2013;27:212–6.

302. Van Kasteren YM, Hoek A, Shoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*. 2015;102:273–8.

303. Van Kasteren YM, Hundscheid RD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod.* 2019;34:2455–9.

304. Van Rooij LA, Broekmans FJ, Scheffer GJ. Serum anti-Mullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2015;102:979–87.

305. Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod.* 2012;27:141–54.

306. Vjayalakshmi K, Reddy GM, Subbiah VN. Clinico- pathological profile of adnexal torsion cases: a retrospective analysis from a tertiary care teaching hospital. *Clin Diagn Res.* 2014;8(6):0C04–7.

307. Wang JG, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Mullerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am Obstet Gynecol.* 2017;206(1);77.

308. Wang L, Ying YF, Ouyang YL, Wang JF, Xu J. VEGF and bFGF increase survival of xenografted human ovarian tissue in an experimental rabbit model. *Assist Reprod Genet.* 2013 Oct;30(10):1301–11.

309. WhiteM, Stella J. Ovarian torsion: 10-year perspective. *Emerg Med Austral.* 2015;17(3):231–7.

310. Wodlin NB, Nilsson L. The development of fast-track principles in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:17–27.

311. World Health Organization. Estimation of folate status in different groups of the population by the concentration of folate in blood serum and red blood cells. Information system of data on the content of vitamins and minerals in food. Geneva. WHO (2012). http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf.

312. Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod.* 2013;28:2169–74.

313. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *Ovarian Res.* 2015;17(8):76.

314. Zahorodnia OS, I. B. Ventskivska, A. V. Kazak. Premature ovarian insufficiency – to treat or not to treat? *Reprod Endocrinol.* 2019;6:12–6.

315. Zaitoun MM, Zaitoun MM, El-Behery MM. Comparing long term impact on ovarian reserve between laparoscopic ovarian cystectomy and open laparotomy for ovarian endometrioma. *Ovar Res.* 2013;6:76–82.

316. Zhang X, Lu Y, Wu S, Zhao X, Li S, Zhang S, Tan J. Estimates of global research productivity in primary ovarian insufficiency from 2000 to 2021: Bibliometric analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 26;13:959905.

317. Zhegulovych VG, Ventskovsky BM, Zhegulovych YuV. Ovarian surgery and ovarian reserve: the application of temporary compression for natural hemostasis to eliminate exposure of the ovary to chemical agents and physical energies. *BJSTR.* 2018;8(2):3–7.

318. Zhegulovych VG, Zhegulovych YuV. New methods of preservation of the ovarian reserve during operations on the ovary, individual tactics. A simple solution (preliminary report). *Res Rev Healthcare.* 2018;1(4):3–6.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Іщак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017;10:119–22.
2. Іщак ОМ. Віддалені наслідки апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):92–7.
3. Іщак ОМ. Клінічні аспекти різних форм апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2018;1:92–5.
4. Іщак ОМ, Семків МР. Репродуктивна функція жінок з апоплексією яєчника. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1(21):80–3. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*
5. Іщак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2(22):48–51. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*
6. Іщак ОМ, Семків МР, Хміль МС. Вплив хірургічного втручання на пацієнток з апоплексією яєчника в аспекті збереження оваріального резерву та поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;3(92):66–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*
7. Іщак ОМ. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2018;4:75–7.
8. Іщак ОМ. Анемічна форма апоплексії яєчника: діагностика та тактика ведення. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(1):108–16.

9. Іщак ОМ. Апоплексія яєчника як фактор ризику порушень репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(2):87–92.

10. Іщак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з апоплексією яєчника на фоні гіперандрогенії різного генезу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):126–31.

11. Іщак ОМ. Особливості оваріального резерву у жінок із апоплексією яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:90–6.

12. Іщак ОМ. Вагітність та пологи у жінок із апоплексією в анамнезі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:26–9.

13. Іщак ОМ. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій після різних операцій на яєчниках. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:119–26.

14. Іщак ОМ. Вплив органозберігаючих операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:51–7.

15. Іщак ОМ. Плацентарна дисфункція у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:86–90.

16. Іщак ОМ. Перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду в пацієнток після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:42–6.

17. Іщак ОМ. Особливості гемостазу у пацієнток до та після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:71–4.

18. Іщак ОМ. Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:93–8.

19. Іщак ОМ. Стан оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1:27–32.

20. Іщак ОМ. Вплив апоплексії яєчника на акушерські на перинатальні наслідки розродження. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;2:20–8.

21. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти віддалених наслідків апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:85–94.

22. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:12–6.

23. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Golyanovskiy OV. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(6):1355–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

24. Salmanov AG, Ishchak OM, Kuzomenska ML, Golianovsky OV. Surgical site infection after cesarean section in Ukraine: results a multicenter study. Wiad. Lek. 2021;74(4):934–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

25. Salmanov AG, Ishchak OM, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(9, p. 1):2025–32. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

26. Salmanov AG, Ishchak OM, Rud VO, Kolesnik AV. Healthcare-associated tubo-ovairian infectious in Ukraine: Results of multicenter study

(2020-2022). Wiad Lek. 2022;75(8 p.2):2003–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

27. Іщак ОМ. Обґрунтування реабілітації жінок після апоплексії яєчника. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 21 листопада 2017 року, м. Київ. 2017;28(3):193.

28. Іщак ОМ. Тактика ведення жінок з різними формами апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2018;31(1):203.

29. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти апоплексії яєчника. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 7 червня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг. 2018;31(2):173.

30. Іщак ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 30 жовтня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг. 2018;31(3):150.

31. Іщак ОМ. Вплив апоплексії яєчників на стан оваріального резерву. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту

«Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів. 2019;35:164.

32. Іщак ОМ. Особливості гестаційного періоду у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон. 2019;36:113.

33. Іщак ОМ. Репродуктивні аспекти у жінок після різних операцій на яєчниках. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя. 2020;37:138.

34. Іщак ОМ. Менструальна функція жінок після органозберігаючих операцій на яєчниках. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2020;38:108.

35. Іщак ОМ. Сучасні ризики розвитку плацентарної дисфункції у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород. 2020;39:105.

36. Іщак ОМ. Особливості функціонального стану яєчників після оперативного лікування апоплексії яєчника. В: Перинатологія та репро-

дуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя. 2021;1:85.

37. Ішак ОМ. Гестаційні ускладнення у жінок після апоплексії яєчника. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир. 2021;2:73.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (21 листопада 2017 року, м. Київ), тема «Обґрунтування реабілітації жінок після апоплексії яєчника» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький), тема «Тактика ведення жінок з різними формами апоплексії яєчників» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг), тема «Репродуктивні аспекти апоплексії яєчника» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг), тема «Тактика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після апоплексії яєчників» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів), тема «Вплив апоплексії яєчників на стан оваріального резерву» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон), тема «Особливості гестаційного періоду у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя), тема «Репродуктивні аспекти у жінок після різних операцій на яєчниках» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький), тема «Менструальна функція жінок після органозберігаючих операцій на яєчниках» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький), тема «Менструальна функція жінок після органозберігаючих операцій на яєчниках» (доповідь, тези);
- науково-практичній школі-семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород), тема «Сучасні ризики розвитку плацентарної дисфункції у жінок після апоплексії яєчника та допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези);
- науково-практичній школі-семінарі з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя), тема «Особливості функціонального стану яєчників після оперативного лікування апоплексії яєчника» (доповідь, тези);
- науково-практичній школі-семінарі з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир), тема «Гестаційні ускладнення у жінок після апоплексії яєчника» (доповідь, тези).