

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАТЄЙ ПЕТРО МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.11-005.1-03-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА**

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Патей П. М. Диференційований підхід до діагностики та лікування різних форм апоплексії яєчника. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2022.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики, лікування та прогнозування різних форм апоплексії яєчника на підставі розробки і впровадження диференційованого підходу до діагностики та лікування із використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити основні фактори ризику різних форм апоплексії яєчника; представити нові аспекти патогенезу різних форм апоплексії яєчника та обґрунтувати необхідність направленої медикаментозної корекції; оптимізувати діагностику різних форм апоплексії яєчника; показати чинники ризику розвитку рецидиву апоплексії яєчника; удосконалити та оцінити ефективність алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із різними формами апоплексії яєчника. Об'єкт дослідження – апоплексія яєчника. Предмет дослідження – перебіг перед- та післяопераційного періоду. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, лабораторні та статистичні.

Встановлено нові аспекти патогенезу апоплексії яєчника, які полягають у наявності маркерів ендотеліальної дисфункції (чинник Віллебранда, оксид азоту), зниження кількості і агрегаційної здатності тромбоцитів. Межовий високий вміст Д-димера в отриманому пунктаті при геморагічній формі свідчить про процеси інтенсивного місцевого

тромбоутворення в пошкодженому яєчнику з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися. Помірна гіпергомоцистеїнемія підтверджує, що пусковим механізмом розвитку апоплексії яєчника є процеси місцевого тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції в судинах яєчника (стадія ішемії, крововиливу) з подальшим виснаженням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, місцевим фібринолізом (стадія внутрішньочеревної кровотечі). Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами апоплексії яєчника на підставі використання диференційованого підходу до проведення діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів. Визначено основні фактори ризику розвитку різних форм апоплексії яєчника. Проаналізовано основні клінічні прояви та показання до оперативного лікування, а також перебіг післяопераційного періоду при різних формах апоплексії яєчника. Показано структуру різних форм та обсяги оперативних втручань у жінок із апоплексією яєчника. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів щодо підвищення ефективності оперативного лікування різних форм апоплексії яєчника із використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2019 по 2022 рр. Автором проведено на I етапі дослідження аналіз статистичних даних, а також клінічних і параклінічних характеристик 200 пацієнток, що поступили з приводу апоплексії яєчника, які склали групу 1. Залежно від форми апоплексії яєчника їх було розподілено на дві підгрупи: підгрупа 1.1 – 100 жінок з больовою формою, підгрупа 1.2 – 100 жінок з геморагічною формою. Контрольна група сформована методом направленої відбору з урівноваженням основних ознак і складалася з 50 жінок, які не мали апоплексії

яєчника в анамнезі, реалізували репродуктивну функцію і за віком були порівняні з пацієнтками групи 1. На II етапі було проведено дослідження основних показників системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції у пацієнток з апоплексією яєчника. Контрольною підгрупою при дослідженні системи гемостазу й ендотеліальної функції з'явилися 20 жінок репродуктивного віку, що не мали в анамнезі апоплексії яєчника. На основі аналізу клінічних, параклінічних даних жінок групи 1, а також результатів дослідження системи гемостазу, розроблені алгоритми діагностичних і лікувальних заходів. На III етапі дослідження проведена апробація алгоритмів у 100 пацієнток, які склали групу 2, анамнестичні і клінічні характеристики яких були порівняні з такими жінок групи 1. У випадках застосування гемостатичних препаратів в передопераційному періоді критеріями виключення були протипоказання по їх вживанню, а також стан геморагічного шоку. В групі 2 було також виділено дві підгрупи: підгрупа 2.1 – 50 жінок, в яких було використано консервативне лікування, та підгрупа 2.2 – 50 жінок, в яких було оперативне лікування, при цьому в 25 хворих (підгрупа 2.2.1) було передопераційне використання гемостатичних препаратів. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать що, серед основних факторів ризику апоплексії яєчника слід виділити перенесені гінекологічні захворювання (запальні процеси, порушення менструальної функції та передменструальний синдром), репродуктивні втрати, нереалізована репро-

дуктивна функція. При геморагічній формі частіше мають місце ранній сексуальний дебют та перенесені запальні процеси репродуктивної системи. Із соматичних факторів ризику у 43% зустрічалися порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу, а у 32% – клінічні маркери дисплазії сполучної тканини. В патогенезі апоплексії яєчника мало місце наявність маркерів ендотеліальної дисфункції (чинник Віллебранда, оксид азоту), зниження кількості й агрегаційної здатності тромбоцитів. Межовий високий вміст Д-димера в отриманому пунктаті при геморагічній формі свідчить про процеси інтенсивного місцевого тромбоутворення в пошкодженому яєчнику з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися. Помірна гіпергомоцистеїнемія підтверджує, що пусковим механізмом розвитку апоплексії яєчника є процеси місцевого тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції в судинах яєчника (стадія ішемії, крововиливу) з подальшим виснаженням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, місцевим фібринолізом (стадія внутрішньочеревної кровотечі). Наявність дезагрегаційної тромбоцитопатії і місцевого (у зоні кровотоку яєчника) гіперфібринолізу у пацієнок з геморагічною формою апоплексії яєчника є обґрунтуванням для додаткового використання препаратів транексамової кислоти – для стимуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу і зниження фібринолітичної активності крові в місцевому кровотоку, як доповнення до хірургічного гемостазу. Для оптимізації діагностики апоплексії яєчника та її форми необхідно використовувати наступні моменти: після клінічної оцінки стану хворого проведення ультразвукового дослідження органів малого таза доцільно у пацієнок без гемодинамічних розладів; при больовій формі і в частини хворих з геморагічною формою легкого ступеня кульдоцентез повинен проводитися не лише з діагностичною, але й з лікувальною метою (купірування больового синдрому за рахунок евакуації вільної рідини); евакуація максимальної кількості рідини з черевної порожнини може бути досягнута за рахунок точнішого визначення її об'єму при проведенні ультразвукового дослідження (у мілілітрах);

об'єктивніша оцінка сумнівного (геморагічного пунктату) дозволить уникнути проведення діагностичних лапароскопії, а також оперативних втручань в частини пацієнток з крововтратою до 100 мл. До чинників ризику щодо розвитку рецидиву апоплексії яєчника відносяться: прояви геморагічного діатезу, оперативні втручання на придатках матки, запальні захворювання матки і придатків, екстрагенітальна патологія, пізніше менархе, наявність репродуктивних втрат, обтяжений тромбофілічний анамнез, клінічні маркери дисплазії сполучної тканини.

Використання удосконаленого нами алгоритму (передопераційне використання транексамової кислоти) дозволило у пацієнток з геморагічною формою апоплексії яєчника скоротити частоту резекцій яєчників в 3,5 разу, рівень коагуляцій судин під час лапароскопії або ушивань яєчника при лапаротомії зріс в 2,2 разу, енуклеація жовтого тіла – на 21,7%. Нефективність коагуляційного гемостазу унаслідок підвищеної васкуляризації і крихкості судин яєчника в 31,7% випадків змушує розширяти об'єм оперативного втручання. Дія на порушення в системі гемостазу, виявлені нами у пацієнток з геморагічною формою апоплексії яєчника є резервом мінімізації оперативної травми яєчника.

Ключові слова: апоплексія яєчника, різні форми, діагностика, лікування, прогнозування, диференційований підхід.

ANNOTATION

Patiei P. M. Differentiated going near diagnostics and treatment of different forms of apoplexy of ovary. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2022.

Dissertation work is devoted increase of efficiency of diagnostics, treatment and prognostication of different forms of apoplexy of ovary on the basis of development and introduction of the differentiated going near diagnostics and treatment with the use of modern endoscopic technologies and directed medicinal correction. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to set the basic factors of risk of different forms of apoplexy of ovary; to present the new aspects of pathogeny of different forms of apoplexy of ovary and ground the necessity of the directed medicinal correction; to optimize diagnostics of different forms of apoplexy of ovary; to rotin the factors of risk of development of relapse of apoplexy of ovary; to perfect and estimate efficiency of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures for women with the different forms of apoplexy of ovary.

A research object is an apoplexy of ovary. Article of research is motion preoperative and postoperative period. Research methods – clinical, echographic, laboratory and statistical.

The new aspects of pathogeny of apoplexy of ovary are set, which consist in the presence of markers of endothelial dysfunction (factor of Villebranda, oxide of nitrogen), decline of amount and ability of aggregating of thrombocytes. Boundary high maintenance of D-dymer in got punctuate at a hemorrhagic form testifies to the processes of intensive local clotting in the damaged ovary with the subsequent lysis of fibrinous clots which appeared. Moderate hyperhomocysteinemia confirms, that the starting mechanism of development of apoplexy of ovary are processes of local clotting on a background endothelial dysfunction in the vessels of ovary (stage of ischemia, hemorrhage) with subsequent exhaustion of vascular platelet link to hemostasis, local fibrinolysis (stage of the intra-abdominal bleeding). Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women

with the different forms of apoplexy of ovary on the basis of the use of the differentiated fitting for leadthroughs of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures. Certainly basic factors of risk of development of different forms of apoplexy of ovary. Basic clinical displays and testimonies are rotined to operative treatment, and also motion postoperative period at the different forms of apoplexy of ovary. The structure of different forms and volumes of operative interferences is rotined for women with the apoplexy of ovary. The algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures is improved and inculcated on the increase of efficiency of operative treatment of different forms of apoplexy of ovary with the use of modern endoscopic technologies and directed medicinal correction.

Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2019 to 2022. An author is conduct the analysis of statistical data on a I stage of research, and also clinical and paraclinical descriptions 200 patients which acted concerning the apoplexy of ovary which made a group 1. Depending on the form of apoplexy of ovary they were up-diffused on two sub-groups – sub-group 1.1 – 100 women with a pain form, sub-group 1.2 – 100 women with a hemorrhagic form. A control group is formed by the method of the directed selection with balancing of basic signs and consisted of 50 women which did not have an apoplexy of ovary in anamnesis, realized a genesial function and were on age compared to the patients of a group 1. On II stages research of basic indexes of the system to hemostasis was conducted and endothelial disfunction for patients with the apoplexy of ovary. By a control sub-group at research of the system to hemostasis and endothelial function 20 women of genesial age, which did not have an apoplexy of ovary in anamnesis, appeared. On the basis of analysis of clinical, paraclinical of information of a group 1, and also results of research of the system to hemostasis the developed algorithms of diagnostic and medical measures. On III stages

of research the conducted approbation of algorithms in 100 patients, which made groups 2, anamnestic and clinical descriptions of which were compared to such the women of a 1 group. In the cases of the use of hemostatic preparations in a preoperative period the criteria of exception were contraindications on their use, and also the state of hemorrhagic shock. Two subgroups were also selected in group 2: a sub-group is 2.1 – 50 women, in which it was used conservative treatment and sub-group 2.2 – 50 women which operative treatment was in, here in 25 patients (sub-group 2.2.1) – preoperative use of hemostatic preparations. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that, among the basic factors of risk of apoplexy of ovary it follows to select the carried gynaecological diseases (inflammatory process, violation of menstrual function and premenstrual syndrome), genesial losses, unrealized genesial function. At a hemorrhagic form more frequent take place early sexual debut and the inflammatory processes of the genesial system are carried. From the somatic factors of risk in 43% meet violation to vascular platelet hemostasis, and in 32% are clinical markers of dysplasia of connecting fabric. The presence of markers of endothelial disfunction (factor of Villebranda, oxide of nitrogen), decline of amount and ability of aggregating of thrombocytes takes place in pathogeny of apoplexy of ovary. Boundary high maintenance of D-dymer in got punctate at a hemorrhagic form testifies to the processes of intensive local clotting in the damaged ovary with the subsequent lysis of fibrinous clots which appeared. Moderate hyperhomocysteinemia confirms,

that the starting mechanism of development of apoplexy of ovary are processes of local clotting on a background endothelial dysfunction in the vessels of ovary (stage of ischemia, hemorrhage) with subsequent exhaustion of vascular platelet link to hemostasis, local fibrinolysis (stage of the intra-abdominal bleeding). Presence of disaggregation thrombocytopathy and local (in the area of blood stream of ovary) hyperfibrinolysis for patients with the hemorrhagic form of apoplexy of ovary is a ground for the additional use of preparations of tranexamic acid – for stimulation to vascular platelet hemostasis and decline of fibrinolytic activity of blood in a local blood stream, as adding to surgical to hemostasis. For optimization of diagnostics of apoplexy of ovary and its form it is necessary to use the followings moments: after the clinical estimation of the state of sick leadthrough of ultrasonic research of organs of small pelvis expediently for patients without haemodynamic disorders; at a pain form and in parts of patients with the hemorrhagic form of easy degree of culdocentesis must be conducted not only with a diagnostic but also from medical purpose (cupping of pain syndrome is due to evacuation of free liquid); evacuation of maximal amount of liquid from an abdominal region can be attained due to more exact determination of its volume during the leadthrough of ultrasonic research (in ml); more objective estimation doubtful (hemorrhagic punctate) will allow to avoid the leadthrough of diagnostic to laparoscopy, and also operative interferences with parts of patients with blood loss to 100 ml. To the factors of risk in relation to development of relapse of apoplexy of ovary belong: displays of hemorrhagic diathesis, operative interferences, are on the appendages of uterus, inflammatory diseases of uterus and appendages, extragenital pathology, later менапхе, presence of genesial losses, thrombophilic anamnesis, clinical markers of dysplasia of the united fabric, is burdened. The use of the algorithm (preoperative use of tranexamic acid) improved by us allows for patients with the hemorrhagic form of apoplexy of ovary, to

shorten frequency of resections of ovaries at 3.5 time, the level of coagulations of vessels during laparoscopy or inseamings of ovary at laparotomy grows at 2.2 time, enucleation of yellow body – to 21.7%. Unefficiency coagulative to hemostasis as a result of enhanceable vascularization and fragility of vessels of ovary in 31.7% cases forces to extend the volume of operative interference. Operating is on violation in the system to hemostasis, discovered by us for patients with the hemorrhagic form of apoplexy of ovary is reserve of minimization of operative trauma of ovary.

Keywords: apoplexy of ovary, different forms, diagnostics, treatment, prognostication, differentiated approach.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колесник ГВ, Патей ПМ. Клініка та діагностика різних форм апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2019;36:90-8. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

2. 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.

3. Патей ПМ. Вплив різних форм апоплексії яєчника на зміни функціонального стану яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;38:77-83.

4. Патей ПМ. Прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;39:70-5.

5. Salmanov AG, Vitiuk AD, Patey PM, Kututska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for begins gynecological disease in Ukraine. Wiad Lek. 2022;75(1 p.2):251-8. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

6. Патей ПМ. Сучасні аспекти різних форм 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» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ; 2019;36:115.

7. Патей ПМ. Репродуктивне здоров'я жінок з різними формами апоплексії яєчників. 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). Київ; 2020;37:142.

8. Патей ПМ. Функціональний стан яєчників після лікування різних форм апоплексії яєчника. 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). Київ; 2020;38:113.

9. Патей ПМ. Сучасні аспекти прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. 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). Київ; 2020;39:109.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ	
ТА ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА	
	21
1.1 Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку	21
1.2 Класифікація, діагностика, лікування та реабілітаційна терапія	
жінок із апоплексією яєчника.....	31
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
	49
2.1 Клінічні групи та їх характеристика	49
2.2 Методи дослідження	58
РОЗДІЛ 3	
СТАН ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ	
ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТОК	
З РІЗНИМИ ФОРМАМИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА.....	
	61
3.1 Стан системи гемостазу в жінок з апоплексією яєчника	61
3.2 Оцінка ефективності алгоритму загальноприйнятих	
діагностичних та лікувально-профілактичних заходів	67
3.3 Особливості діагностики больової і геморагічної форм	
апоплексії яєчника	72
РОЗДІЛ 4	
УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИЧНИХ	
ТА ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА.....	
	78
4.1 Обґрунтування та оцінка ефективності удосконаленого алгоритму	
діагностичних і лікувальних заходів при апоплексії яєчника	78
4.1.1 Резерви оптимізації проведення діагностичних заходів	78

4.1.2 Оптимізація алгоритму лікувально-діагностичних заходів при апоплексії яєчника	80
4.1.3 Оптимізація алгоритму оперативного лікування при геморагічній формі апоплексії яєчника	83
4.2 Прогнозування рецидивів апоплексії яєчника.....	89
РОЗДІЛ 5	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	96
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118
ДОДАТКИ	138

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- аГнРГ - агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону
АПТЧ – активований парціальний тромбопластиновий час
АФС – антифосфоліпідний синдром
АЯ – апоплексія яєчника
ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія
ДСТ – дисплазія сполучної тканини
ЖТ – жовте тіло
ЗЩПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом
ІМТ – індекс маси тіла
МТНFR – метилтетрагідрофолатредуктаза
ОЧЕ – об’ємна частка еритроцитів
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
РЗ – репродуктивне здоров’я
РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси
СРБ – С-реактивний білок
ФК – фолієва кислота
ЦНС – центральна нервова система
NO – оксид азоту

ВСТУП

Актуальність теми. 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 важкою, а відсутність ефективних реабілітаційних заходів призводить до серйозних порушень репродуктивного здоров'я [10, 30, 126].

На сьогодні АЯ є одним з невідкладних станів, що найчастіше зустрічаються в гінекологічній практиці та вимагають термінового хірургічного втручання [13, 131]. 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 – апоплексії яєчника [23, 135].

В умовах сьогодення в літературі проблема АЯ досить широко висвітлена. В той же час, існує ще ціла низка не повністю вирішених питань, можливість консервативного лікування АЯ із використанням сучасних технологій та направленої медикаментозної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного універ-

ситету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на тему «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання: 2017-2025 роки).

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування різних форм апоплексії яєчника на підставі розробки і впровадження диференційованого підходу до діагностики та лікування із використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції.

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

1. Встановити основні фактори ризику різних форм апоплексії яєчника.
2. Представити нові аспекти патогенезу різних форм апоплексії яєчника та обґрунтувати необхідність направленої медикаментозної корекції.
3. Оптимізувати діагностику різних форм апоплексії яєчника.
4. Показати чинники ризику розвитку рецидиву апоплексії яєчника.
5. Удосконалити та оцінити ефективність алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із різними формами апоплексії яєчника.

Об'єкт дослідження – апоплексія яєчника.

Предмет дослідження – перебіг перед- та післяопераційного періоду.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, лабораторні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові аспекти патогенезу апоплексії яєчника, які полягають у наявності

маркерів ендотеліальної дисфункції (чинник Віллебранда, оксид азоту), зниження кількості й агрегаційної здатності тромбоцитів. Межовий високий вміст Д-димера в отриманому пунктаті при геморагічній формі свідчить про процеси інтенсивного місцевого тромбоутворення в пошкодженому яєчнику з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися. Помірна гіпергомоцистеїнемія підтверджує, що пусковим механізмом розвитку апоплексії яєчника є процеси місцевого тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції в судинах яєчника (стадія ішемії, крововиливу) з подальшим виснаженням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, місцевим фібринолізом (стадія внутрішньо-черевної кровотечі).

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами апоплексії яєчника на підставі використання диференційованого підходу до проведення діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено основні фактори ризику розвитку різних форм апоплексії яєчника. Показано основні клінічні прояви та показання до оперативного лікування, а також перебіг післяопераційного періоду при різних формах апоплексії яєчника. Показано структуру різних форм та обсяги оперативних втручань у жінок із апоплексією яєчника.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів щодо підвищення ефективності оперативного лікування різних форм апоплексії яєчника із використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2019 по 2022 рр. Автором проведено на

I етапі дослідження аналіз статистичних даних, а також клінічних і параклінічних характеристик 200 пацієток, що поступили з приводу апоплексії яєчника (АЯ), які склали групу 1. Залежно від форми АЯ їх було розподілено на дві підгрупи: підгрупа 1.1 – 100 жінок з больовою формою АЯ, підгрупа 1.2 – 100 жінок з геморагічною формою АЯ. Контрольна група сформована методом направленого відбору з урівноваженням основних ознак і складалася з 50 жінок, які не мали АЯ в анамнезі, реалізували репродуктивну функцію і за віком були порівняні з пацієтками групи 1. На II етапі було проведено дослідження основних показників системи гемостазу і ендотеліальної дисфункції у пацієток з АЯ. Контрольною підгрупою при дослідженні системи гемостазу і ендотеліальної функції з'явилися 20 жінок репродуктивного віку, що не мали в анамнезі АЯ. На основі аналізу клінічних, параклінічних даних групи 1, а також результатів дослідження системи гемостазу розроблені алгоритми діагностичних і лікувальних заходів. На III етапі дослідження проведена апробація алгоритмів у 100 пацієток, які склали групу 2, анамнестичні і клінічні характеристики яких були порівняні з такими жінок групи 1. У випадках вживання гемостатичних препаратів в передопераційному періоді критеріями виключення були протипоказання по їх вживанню, а також стан геморагічного шоку. В групі 2 було також виділено дві підгрупи: підгрупа 2.1 – 50 жінок, в яких було використано консервативне лікування та підгрупа 2.2 – 50 жінок, в яких було оперативне лікування, при цьому в 25 хворих (підгрупа 2.2.1) було передопераційне використання гемостатичних препаратів.

Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Автором виконано статистичну обробку отри-

маних результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2019-2021 рр.), науково-практичних семінарах в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон), «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя; 12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький; 17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ–Чернівці–Ужгород.

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 тез – в матеріалах конференцій.

Обсяг та структура дисертації Дисертація викладена на 140 сторінках друкованого тексту (основний текст розташований на 117 сторінках, список використаних джерел займає 20 сторінок), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми діагностики та лікування різних форм апоплексії яєчника, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 181 джерело кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 18 таблицями та 2 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

1.1 Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку

Репродуктивне здоров'я нації залишається першочерговою проблемою країни, адже в умовах сьогодення, природній приріст населення залишається негативним [12, 20]. Відновлення та збереження репродуктивного потенціалу держави є важливою складовою національної безпеки України. У мирний час ООН прогнозувало скорочення населення України до 36-38 млн осіб за 10 років, а через 50 років – до 12 мільйонної позначки [35, 109, 172]. Особливо актуальним це питання постало зараз, у військовий час, коли нація втрачає велику кількість чоловіків і жінок активного фертильного віку. Занепокоєння викликає високий відсоток невідкладних оперативних втручань на внутрішніх статевих органах молодих жінок, а будь-яке оперативне втручання на яєчниках молодих жінок репродуктивного віку, за даними більшості авторів, знижує їх оваріальний резерв [92, 93, 151]. Серед таких втручань чільне місце належить апоплексії яєчника (АЯ), яка становить, за даними авторів, близько 17% [30, 59]. MESH (Medical Subject Heading) Thesaurus, визначає АЯ як раптовий «крововилив у яєчник», що супроводжується порушенням цілісності його тканини й кровотечею в черевну порожнину [113, 156]. Іншими назвами цієї патології, що широко обговорюється науковцями світу є «гематома яєчника», «крововилив у яєчник», «розрив кісти жовтого тіла», «інфаркт яєчника», «розрив яєчника» [142, 149].

За даними досліджень В. Б. Дзьомбак (2018), особливої небезпеки репродуктивному потенціалу жіночого населення надає той факт, що, за даними популяційних досліджень, серед жінок раннього репродуктив-

ного віку (до 18 років) 11,2% дівчаток вже мали оперативні втручання на органах черевної порожнини, в структурі перенесених оперативних втручань дівчат-підлітків, іноді неодноразових, резекція яєчника сягає 44,5%, а оваректомія – 9% [37].

За своєю розповсюдженістю АЯ стоїть на другому місці серед ургентних гінекологічних операцій, уступаючи лідерство лише позаматковій вагітності. Серед невідкладних оперативних втручань, пов'язаних із внутрішньо абдомінальною кровотечею, АЯ сягає 0,5-3,0% від усіх стаціонарних хворих гінекологічних відділень [30, 180, 181]. Сам термін «апоплексія» стосується крововиливу у паренхіматозний орган, стосовно жіночих геніталій таким органом є яєчники [47]. За статистикою рецидивування цього захворювання сягає від 42 до 69% [27].

Середній вік хворих, які перенесли АЯ, становить, за даними більшості авторів, 20-35 років, але науковці вказують на апоплексію яєчників у жінок віком 14-45 років [27, 31, 113].

Історія вивчення проблеми АЯ сягає сивої давнини. Збереглися повідомлення, що датовані 1874 роком, коли V.F. Scanzoni вперше описав летальний випадок у дівчини 18 років, пов'язаної із кровотечею з яєчника. Автор при розтині загиблої виявив збільшений до розмірів курячого яйця яєчник із розривом капсули, з якого у черевну порожнину вилилося майже два літри крові. Причиною такого стану V.F. Scanzoni (2018) вважав тяжкі «менструальні приливи» при наявності крихких судин, а незнання етіологічних чинників, патогенезу АЯ гінекологічної науки тих часів стали причиною великої кількості летальних випадків серед жінок із АЯ, яка сягала майже 9,1% на початку минулого сторіччя [147].

Не дивлячись на плин часу, АЯ залишається актуальною проблемою сьогодення. Науковці серед чинників ризику АЯ виділяють:

репродуктивний вік жінки, обтяжений соматичний анамнез, наявність ендокринних дисбалансів, порушення циклічності менструацій, оперативні втручання на органах черевної порожнини, відсутність прийому гормональних контрацептивів (овуляторність менструального циклу), обтяжений гінекологічний анамнез: запальні процеси матки та придатків (51,7%); гіпоплазія матки (45,7%); доброякісні захворювання шийки матки (38,1%), дисгормональні захворювання молочних залоз, синдром перед менструальною напруги(51,7%); репродуктивні втрати в анамнезі (22%); куріння [7, 113]. Аналізуючи анамнез хворих із АЯ, автори прийшли висновку, що захворювання частіше траплялося у жінок віком до 25 років (66,7%), у жінок, які мали черепно-мозкові травми (51,0%) в анамнезі та у дівчаток, що народилися передчасно (31,0%) [69, 91, 94].

Велике значення проблемі розриву яєчника надає його надзвичайна частота у жінок молодого репродуктивного віку, від якого залежить майбутній популяційний потенціал держави [99, 139].

Саме репродуктивний вік жінок передбачає наявність фізіологічних змін, пов'язаних із зростанням фолікула, овуляцією та утворенням жовтого тіла – тобто яєчниковим циклом та змінами, які відбуваються в ньому протягом менструального циклу. Овуляція це багатогранний процес, який поєднує активну васкуляризацію яєчничової тканини, імунні, гормональні, ферментативні процеси, які супроводжуються незначною кровотечею в черевну порожнину [137]. За інших умов, об'єм крововтрати при розриві жовтого тіла може сягати 2л, що створює загрозу для життя будь-якої жінки репродуктивного віку [137]. Останніми десятиліттями відзначається достовірне збільшення (з 1,4 до 15,4%) відсотка жінок раннього репродуктивного віку з апоплексією яєчників, причому 52,7% з них не мали пологів в анамнезі [113, 137]. Досліджуючи випадки АЯ у дівчат підліткового віку, автори відзначають анамнестично ранню їх сексуальну активність, відсутність

контрацепції, необізнаність щодо гігієни статевого життя. Висока розповсюдженість запальних захворювань органів малого таза у підлітків відбувається на тлі незавершеного розвитку репродуктивної системи та функціональної асинхронізації синтезу рилізінг-гормонів і, відповідно, гонадотропнів. Все вище означене в комплексі призводить до ановуляторного нейроендокринного синдрому [168]. Цей віковий період формування майбутньої жінки в сучасних умовах співпадає з інтенсивним навчанням дівчаток, зміною сприйняття себе з дівчинки до жінки, та бажанням мати ідеальний склад тіла (схильність до дієт). Все вище означене призводить до хроніостресу та сприяє порушенню овуляторного процесу з частим формуванням геморагічних кіст жовтого тіла і надалі – АЯ [14, 121]. Науковці відзначають, що саме стрес є ініціатором центральних порушень репродуктивного здоров'я молодих дівчат [121, 122, 123, 148]. Хроніострес на тлі психоемоційної лабільності та генетична схильність до порушень механізмів регуляції генеративної функції, можуть служити причиною соціально – біологічної дезадаптації, яка призводить до дебюту захворювань статевої системи на тлі ендокринно-імунних та запальних дисбалансів, що, в кінцевому рахунку, сприятиме формуванню складних гемодинамічних розладів: гіперемії, вазодилатації, підвищенню проникнення судинної стінки капсули яєчника [152, 175].

Показник маси тіла у юних жінок – один із найбільш досліджуваних чинників формування у них ендокринних дисбалансів у сучасних умовах. Останніми роками проводяться широкі дослідження в ендокринній гінекології щодо впливу надлишку чи недостатності маси тіла на яєчниковий стероїдогенез, імунологічний гомеостаз та васкуляризацію яєчника [14, 98, 162]. Автори відзначають, що тлом для АЯ у підлітковому віці може бути дефіцит маси тіла, який супроводжується дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи, оскільки при-

зводить до зниження рівня гонадотропінів, пролактину, естрадіола та прогестерона [133, 138,174]. Іншими авторами відзначається важливість в патогенезі АЯ ендогенної гіперстимуляції яєчників хроніостресу, що супроводжується гіперпролактинемією, гіперкортицизмом [115].

Медична наука сьогодення розглядає нові напрямки в виявленні причинно-наслідкових зв'язків між порушенням в системі гемостазу жінок репродуктивного віку та АЯ [135, 152, 153,164,170]. Ця тема до сьогодні є дискутабельною, однак більшість авторів підтверджують етіологічну роль патології системи гемостазу, а саме тромбофілії, при формуванні репродуктивних втрат, порушень овуляторного процесу тощо [14, 124].

Враховуючи, що гормональний гомеостаз має прямий зв'язок з імунологічним гомеостазом, все більше робіт присвячується цьому тандему [11]. Науковці відзначають наявність порушень внутрішньо яєчникового гомеостазу при АЯ [159]. Найбільш дослідженим у регулюванні місцевого яєчникового гомеостазу є ендотелін-1, якій володіє протромбогенною дією та через рецептори до ендотеліну-1 у гладком'язових клітинах судин стимулює їх вазоконстрикцію [15, 113,159].

Важливу роль у формуванні хибного кола гемостатичних порушень у системі місцевого гомеостазу відіграє колаген IV типу базальної мембрани судин. В нормі колаген IV типу відповідає за забезпечення трофіки ендотеліоцитів та регулювання міграції клітинних елементів через базальну мембрану [94]. При генетичних поліморфізмах зростає роль ендотеліну-1 та колагену IV типу масивності гемоперитоніуму при АЯ [8, 9, 15, 79].

Ендотеліальним дисфункціям, як чинникам порушення васкуляризації репродуктивних органів жінки, надано статусу мультифакторіальності [50]. Оскільки реалізація фертильності жінок напряму залежить від гемостатичних процесів оваріального циклу та безпечності інвазивних процесів при ім-

лантації, яка у людини має гемохоріальний механізм, наразі широко досліджується вплив генетичних поліморфізмів метилентетрагідрофолат-редуктази на процеси тромбоутворення, пов'язані із порушенням утворення та утилізацією гомоцистеїну [80, 95, 126, 157]. Стан, при якому зростає кількість гомоцистеїну в організмі, називають гіпергомоцистеїнемією [4]. І якщо роль гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) визнана провідною при формуванні серцево-судинних катастроф та ускладнень цукрового діабету, то в генезі порушень овуляції, що призводять до розриву яєчника, вона знаходиться на початку дослідження. Негативний вплив ГГЦ на судини пов'язують із активацією оксидативного стресу, який виникає через пригнічення ферментів-інгібіторів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, що у свою чергу супроводжується пошкодженням ендотелія судин, активацією процесів проліферації гладком'язових клітин, та активує прозапальну імунну реакцію [3]. Все вище означене порушує регуляцію судинного тонуусу у наслідок пригнічення синтезу оксиду азоту (NO), його біодоступності та призводить до зростання кількості недоокислених продуктів ПОЛ [39, 103]. Цей процес супроводжується зниженням гідрофобності ліпідів, зміною їхньої конформації. Недостатність метилових груп призводить до дисліпідемії та сприяє атеросклеротичним змінам судин. Доведеним є негативний вплив дисліпідемії на процеси стероїдогенезу в грануляційних клітинах фолікулів, що супроводжується порушенням росту домінантного фолікула, утворенням та функціонуванням жовтого тіла та, як результат, загрозою ранніх гестаційних втрат [4, 15, 39, 46, 48].

У формуванні ГГЦ головними чинниками виступають генетичний, нутрієнтний та інші (куріння, вживання надмірної кількості кави, прийом ліків: метотрексату, протисудомних препаратів, метформіну, еуфіліну; супутні захворювання, що супроводжуються порушенням процесів детоксикації організму) [4, 125, 126].

Генетичний чинник зумовлений поліморфізмом ферментів, які забезпечують процеси метилювання в організмі: метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонінсинтаза, цистатіонсинтаза, метилтрансфераза. Кофакторами цього процесу виступають фолієва кислота та вітаміни групи В. Збій у роботі вказаних ферментів (їх знижена активність) призводять до порушення реакції реметилювання, яка відновлює гомоцистеїн до метіоніну, забезпечуючи подальшу передачу метилової групи для здійснення численних реакцій обміну. За функціональної недостатності 5-метилтетрагідрофолату гомоцистеїн починає накопичуватися в клітині та виводитися в міжклітинний простір і плазму крові. З огляду на низьку швидкість виведення гомоцистеїну нирками його концентрація в крові поступово наростає, клінічно супроводжуючись ГГЦ [4, 8, 9]. Нутрієнтний дефіцит фолієвої кислоти (ФК), що належить до вітамінів групи В, може зумовлюватися зниженням його надходження до організму з їжею, або порушенням процесів всмоктування у кишечнику. Поєднання дефіциту ФК та вітамінів групи В, омега-3 жирних кислот із низькою функціональністю генів фолатного циклу можуть призводити до надлишкового накопичення гомоцистеїну в крові та порушення процесів метилювання в клітині [4, 49, 53, 65]. Тому для забезпечення реакції реметилювання надлишку гомоцистеїну в метіонін, яка каталізується ферментом метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR), потрібні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти (5-метилтетрагідрофолату). А для перетворення гомоцистеїну в цистеїн шляхом транссульфування необхідний фермент цистатіонінбетасинтаза [65].

Спадковий дефіцит ферменту CBS призводить до формування тяжкої форми ГГЦ – так званої класичної гомоцистинурії, показники гомоцистеїну в плазмі перевищують 100 мкмоль/л.

Найпоширенішими поліморфізмами, які зумовлюють порушення утилізації гомоцистеїну, є алельні варіанти гена, який кодує фермент

МТНFR. До них належить точкова мутація із заміною нуклеотиду цитозина (Ц) на тимін (Т) у положенні 677 (С677Т), та заміна аденіну на цитозин у позиції 1298 [8, 9]. Перша мутація призводить до заміни амінокислоти валіну на аланін у відповідному кодоні білка, та зумовлює зниження активності ферменту МТНFR до 35% від середнього значення. В гетерозигот за цією мутацією в крові визначається помірно підвищений рівень гомоцистеїну, але ГГЦ значно наростає при гомозиготному носійстві С677Т. Такий поліморфізм зустрічається у 30% населення європейської раси. Друга мутація супроводжується легкою чи помірною ГГЦ, пов'язаною із дефіцитом фолієвої кислоти [8, 9, 63, 73, 106].

Таким чином, з огляду на те, що фолатний цикл є складним, ферменто-контрольованим процесом, коферментами якого є фолієва кислота та вітаміни групи В, в протоколи планування сім'ї внесені рекомендації по дотації фолатів [44, 49, 51, 53, 63, 74, 75, 86, 118, 178].

Вивчення проблеми виникнення АЯ у підлітків привело до встановлення генетично зумовленої недостатності сполучної тканини, яка пов'язана із недостатнім або аномальним розвитком колагенових структур, так званої мезенхімальної дисплазії, яка маніфестує при нестачі вітаміну Д [8, 55, 82, 83, 89, 111, 128, 141]. Мультидисциплінарності проблемі надає неповноцінність судинної стінки на рівні всього організму – від зв'язкового апарату, клапанів серця, шкіри, скелета до інших стромальних утворень, що часто поєднуються з неповноцінністю імунітету [8, 62, 82, 83, 89, 111, 128, 141].

Початок двохтисячних років ознаменувався низкою наукових робіт, які відзначають зв'язок гена GРІІа безпосередньо із АЯ. Визначаючи патогенетичну схожість апоплексії яєчників та коронарного тромбозу, дослідниками демонструється зв'язок між носійством алеля РL-АІІ та підвищенням адгезії та агрегації тромбоцитів в артеріальних

судинах [128, 165]. Зростання частоти носійства алеля PLAIІ сприяє маніфестації безпосередньо розриву яєчникової тканини за двома напрямками: генетичній зумовленості слабких міжклітинних контактів, зокрема, між клітинами яєчникової тканини, та підвищеним тромбоутворенням у дрібних судинах [81]. Ці автори вказують на поєднання такої генетичної детермінованості гемостазу жінок із особливостями імунореактивності їхнього організму та схильністю до продукції ауто антитіл [176]. Існує припущення, що саме завдяки ауто алергізації відбувається зміни імунного нагляду в організмі жінок, що призводить до формування осередків хронічної інфекції в репродуктивних шляхах жінки [62, 176].

Підводячи підсумок аналізу ендогенних чинників розвитку АЯ, можна зазначити важливість ендокринних впливів у формуванні гемодинамічних розладів яєчникової тканини, генетичної детермінованості цієї патології, зниження імунореактивності організму, нутрієнтного та стресового чинників як провокаторів зриву збалансованості центральних ланок регуляції менструального циклу на тлі коагулопатії.

Розглядаючи екзогенні чинники АЯ, дослідники з проблеми відзначають травматичне пошкодження яєчника, наголошуючи на його провокуючому аспекті у формуванні руптури капсули яєчника. Тобто травма на тлі ендогенних порушень яєчникової тканини лише реалізує клінічну картину захворювання [17, 78, 140].

До так званих зовнішніх чинників апоплексії яєчника відносять підвищення внутрішньочеревного тиску через фізичне перенапруження, статевий акт, підняття важких предметів, верхова їзда тощо. Зустрічаються повідомлення щодо травматичності яєчника в період овуляції при гінекологічному огляді за допомогою дзеркал, особливо у жінок, які отримують терапію антикоагулянтами [47, 105]. До патологічної овуляторної кровотечі можуть призводити хронічні запальні процеси жіночих

статевих органів, спричинені як неспецифічною флорою, так і трансмісивними збудниками. Науковці відзначають, що у пацієток із ренційними кістами яєчників існує кореляційна залежність між захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ЗЩПСШ), та гістологічно верифікованими запальними змінами із склерозуванням тканини яєчника [90, 129, 177]. За даними В. М. Коваленко та співавторів (2019), у 40% хворих з АЯ під час операції виявляються ознаки хронічного запалення очеревини малого таза, хронічний двосторонній аднексит реєструється у кожній третій хворій [65]. На думку багатьох дослідників, персистенція хронічної інфекції у внутрішніх геніталіях жінки сприяє реалізації генетичної схильності до АЯ [2, 57,65]. У своїй роботі О. М. Іщак та співавтори (2018) відзначають чинниками розриву яєчника самовільні аборти (18,0%); хронічні запальні процеси матки і придатків (20,0%); порушення менструальної функції (35,0%), а також перенесені гінекологічні операції (27,0%) [57].

Традиційно серед екзогенних чинників АЯ розглядається куріння. З огляду на розповсюдженість куріння серед молодих жінок і дівчат, вбивча роль цієї шкідливої звички на рівні яєчничової тканини супроводжується потовщенням капсули яєчників за рахунок сполучної тканини, зміни фолікулярного апарату під впливом нікотину супроводжуються порушенням оваріально-менструального циклу [160]. Зміни яєчничового гемостазу у жінок, які викурюють понад 20 цигарок на день, за даними американських вчених, супроводжуються зростанням гомоцистеїна на 18% у зрівнянні із жінками, які не курять, тому саме показник гомоцистеїна розглядається як маркер тромбогенного чинника ризику у цих жінок [131]. Деякими авторами відзначається часозалежний негативний вплив тютюнокуріння на формування атрофічних процесів у яєчниках жінок та формування у них сексуальної дисфункції. Вільні радикали тютюнового диму загострюють оксидантний стрес у тканині

яєчника [103]. Науковці єдині в думці, що саме куріння викликає у жінок ендокринопатії, зрушення в процесі гомеостазу, судинні дисбаланси та виступає екзогенним тригером розвитку АЯ.

Підводячи підсумок сказаному вище, можна зазначити, що у формування АЯ провідними екзогенними чинниками виступають: ранній початок статевого життя без відповідної контрацепції, психоемоційні перенавантаження у ранньому репродуктивному віці, ЗЩПСШ, куріння тютюну.

АЯ у жінок – мультифакторіальна патологія, її зростання в сучасних умовах асоційоване із негативними чинниками суспільства і є сумуючим генетичних схильностей та інших медико-біологічно-соціальних аспектів життя сучасної жінки. Поєднання ендогенних та екзогенних чинників ризику лежить в основі нейроендокринно-імуногемодинамічних порушень в організмі жінки та проявляється порушеннями гемостатичних процесів у яєчнику з розвитком АЯ.

Подолання проблеми АЯ може бути ефективним при створенні єдиного алгоритму профілактично-діагностичних методів, який базується на сучасних знаннях особливостей системи гемостазу у жінок.

Таким чином, апоплексія яєчника являє собою спонтанний, швидкопрогресуючий крововилив у яєчник з подальшим формуванням гемоперитоніума. Клінічна картина захворювання характеризується болем внизу живота та внутрішньою кровотечею.

1.2 Класифікація, діагностика, лікування та реабілітаційна терапія жінок із апоплексією яєчника

Класифікація та клініка апоплексії яєчника за МКХ-10 [17, 105] наступна.

- N83.0 Геморагічна фолікулярна кіста яєчника;
- N83.1 Геморагічна кіста жовтого тіла.

Класифікація АЯ в залежності від клінічної форми:

- больова, або псевдоапендикулярна, для якої притаманний виразний больовий синдром, що супроводжується нудотою та лихоманкою;
- анемічна, яка за клінікою нагадує розрив фалопієвої труби при позаматковій вагітності, за якої провідним симптомом є внутрішня кровотеча;
- змішана (поєднання перших двох форм).

У клінічній практиці більш широко використовується класифікація, яка базується на тяжкості крововтрати при АЯ. За нею вирізняють три ступеня захворювання:

I ступінь (легкий) – крововтрата 100-150 мл;

II ступінь (середній) – крововтрата 150-500 мл;

III ступінь (важкий) – внутрішньочеревна крововтрата понад 500 мл.

Дана класифікація є керівництвом для практикуючого лікаря щодо тактики ведення хворої – спостереження в динаміці чи ургентне оперативне втручання [17, 64].

Здавалося б, діагностика АЯ повинна бути досить простим завданням для лікаря, та аналіз літератури вказує, що гострота болю не завжди відповідає ургентності випадку [77, 167]. Так, гострий початок захворювання спостерігається в 20% випадків, відносно стертий – у 80%. Стосовно ж виразності больового синдрому, то дослідники однотайно відзначають його прямий зв'язок із об'ємом інтраабдомінальної кровотечі [64, 97, 101, 122]. Така клініка захворювання залежить від інтенсивності наростання гемоперитонеума при пошкодженні оболонки яєчника [18, 68, 163]. Тобто, первинна кровотеча з оваріальної тканини формує внутрішньоорганну гематому, при цьому біль обумовлюється зростанням внутрішньояєчникового тиску. Та не завжди відбувається подальший розрив яєчника в ділянці гематоми з інтраабдомінальною кровотечею. Зазвичай кровотеча зупиняється без пошкодження зовнішньої оболонки

яєчника, а іноді, незважаючи на розрив зовнішньої оболонки, виявляють незначний гемоперитонеум. Іноді у пацієток з виразним больовим синдромом під час овуляції виявляється незначний гемоперитонеумом [108, 110].

Науковці відзначають досить високу складність в клінічній оцінці зв'язку інтенсивності болю та об'єму крововтрати: деякі жінки на тлі масивної інтраабдомінальної кровотечі відзначають помірний больовий синдромом не локалізованого, а більш розповсюдженого характеру [29].

Для АЯ характерним є раптовість виникнення больового нападу внизу живота з іррадіацією в пряму кишку, навіть при незначній кількості крові в малому тазі. Інші перитонеальні симптоми і френікус-симптом спочатку відсутні, а потім розвиваються по мірі наростання внутрішньочеревної кровотечі та при перевищенні ним об'єму більше 500 мл [64, 97, 122].

Аналізуючи об'єм крововтрати при АЯ та особливості клінічної симптоматики, в літературних джерелах відзначається, що при зростанні гемоперитонеума більше 1000 мл майже 50% хворих спостерігається симптом Куленкампа – різка дифузна болісність при пальпації живота за відсутності напруження м'язів передньої черевної стінки [54, 56, 158].

Аналіз показників центральної гемодинаміки і червоної крові у жінок із АЯ продемонстрував досить високу компенсаторність при масивних кровотечах [17, 54]. Завдяки поліпшенню організації надання медичної допомоги при невідкладних станах, частота випадків захворювання, що супроводжуються гіповолемічним шоком, За останні десятиріччя гіповолемічний шок у жінок із АЯ фіксувався рідко, більшість авторів пов'язують це із покращенням якості діагностики сучасної служби охорони здоров'я жінок [119].

Таким чином, за клінікою перебігу захворювання виділяють три категорії жінок із АЯ: без гемодинамічних розладів та симптомів по-

дразнення очеревини, з гемодинамічними розладами у стадії компенсації та симптомами подразнення, гемодинамічні розлади у стадії декомпенсації та виражені ознаки гемоперитонеума. Такий поділ пацієнтів сприяє диференційованому підходу до проведення діагностичних заходів у них, адже відомо, що правильно сформульований діагноз дозволяє обрати оптимальну тактику ведення кожної конкретної пацієнтки [17, 54, 76].

Діагностичні заходи при підозрі на АЯ рекомендується будувати на загальноприйнятих методиках дослідження [17, 54, 68, 116]:

- 1) анамнез (життєвий та гінекологічний);
- 2) об'єктивне обстеження;
- 3) загальний аналіз крові;
- 4) УЗД органів малого таза;
- 5) визначення рівня хоріонічного гонадотропіну в крові (для виключення позаматкової вагітності).
- 6) пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви (за необхідності);
- 7) лапароскопія як діагностично-лікувальна малоінвазивна процедура.

В анамнезі хворих фіксується: репродуктивний вік, на момент захворювання не використовують КОК, іноді – стимуляція овуляції, середина або початок другої фази менструального циклу, раптовість больового синдрому після статевого акту, фізичного навантаження, або без будь-якої причини [68, 85, 91, 117, 120, 146, 171].

Огляд дозволяє виявити блідість шкірних покривів та видимих слизових оболонок, тахікардію, можлива незначна гіпертермія, нормогіпотонія. Живіт дещо здутий, болючий при пальпації на боці ураження, симптоми подразнення очеревини різного ступеня виразності. Деякі жінки (за даними авторів – майже 30%) відзначали відчуття дискомфорту

в черевній порожнині впродовж 1-2 тижнів до маніфестації захворювання. Локалізація болів: над лоном, в правій або лівій здухвинних ділянках. Іррадіація – в задній прохід, зовнішні статеві органи, поперек, аж до надключичних болів (френікус-симптом). Жінки з АЯ відзначають головокружіння, нудоту, інколи блювання, холодний випіт, запаморочення. При огляді звертають на себе увагу блідість шкіри та слизових оболонок, тахікардія при нормальній температурі тіла. В залежності від кількості крововтрати знижується артеріальний тиск. Живіт залишається м'яким, може бути дещо здутим. Напруження м'язів черевної стінки відсутнє. Пальпація живота виявляє загальну болючість внизу або в одній із здухвинних ділянок. Симптоми подразнення очеревини виражені по-різному. Перкусія живота може виявляти в черевній порожнині наявність вільної рідини [56, 85, 146].

Огляд в дзеркалах: на відміну від позаматкової вагітності, при якій відзначається деяка синюшність слизових оболонок піхви і шийки матки, геморагічні виділення з цервікального каналу при АЯ симптоми відсутні. Бімануальне дослідження виявляє незмінену (за умови відсутності вад її розвитку, лейоміоми) матку, та інколи збільшений кулеподібний болючий яєчник, при рясній інтраабдомінальній кровотечі визначається нависання заднього і/або бокового склепіння піхви [30, 56, 85, 146]. Саме результат бімануального дослідження в поєднанні з анамнезом захворювання та показниками загального аналізу крові відіграють велике значення в диференційній діагностиці гострого апендициту та АЯ. Для гострого апендициту больовий синдром, який починається з епігастральної ділянки і потім мігрує в праву здухвинну, є показовим. Нудота і блювання носять більш стійкий характер. Відзначається підвищення температури тіла. З'являється різка болючість в точці Мак-Бурнея та інші притаманні гострому запальному процесу апендикса симптоми [30, 171]. Напруження м'язів передньої черевної стінки правої здухвин-

ної ділянки більш виражене, ніж при АЯ, та супроводжується симптомами подразнення очеревини. Бімануальне дослідження не виявляє патології матки та придатків. У клінічному аналізі крові відзначається так званий «зсув уліво»: лейкоцитоз, нейтрофіліоз. В сумнівних випадках проводиться пункція черевної порожнини через заднє склепіння, або більш сучасний метод діагностики – діагностична лапароскопія [17, 26, 42, 54, 85, 105, 106, 120, 122, 146, 171].

Хотілося б зазначити, що кульдоцентез як діагностична процедура гемоперитонеума в умовах сьогодення практично не використовується. Це пояснюється більш високим технічним забезпеченням діагностичного процесу останнього десятиріччя та неінформативністю і високою травматичністю процедури при організації згустків крові та злуковому процесі, при яких результат пункції може бути негативним навіть при значному об'ємі крововтрати [68]. Дослідники з проблеми аналізу діагностичної цінності процедур в гінекології відзначають, що діагностична цінність кульдоцентезу щодо визначення гемоперитонеума не перевищувала 70% [42, 116], а сучасне трансвагінальне сканування наближається до 100% [5], та в умовах військового часу, в якому знаходиться наша країна сьогодні, кульдоцентез слід розглядати як метод резерву в діагностиці причин «гострого живота» у жінок в умовах, де немає можливості виконання ультразвукового дослідження і діагностичної лапароскопії [5, 6, 67, 145].

Таким чином, в діагностиці гострого больового синдрому у жінок УЗД виступає основним неінвазивним методом дослідження. Завдяки застосуванню в діагностичному процесі високоточних сонографічних апаратів, які забезпечені високочастотними вагінальними датчиками, існує те тільки можливість визначення точних розмірів, локалізації кістозного утворення, що супроводжує АЯ, та його вірогідну гістологічну структуру [5, 6, 67, 145, 161].

Для цього широко використовується кольорове доплерівське картування, яке дозволяє диференціювати доброякісні та злоякісні новоутворення в кістозній структурі яєчника, виявляючи локуси з низьким судинним опором. Кольорова доплерографія допомагає розрізнити геморагічні кісти жовтого тіла та яєчникові пухлиноподібні утворення, оскільки «внутрішні перегородки і структури», що являють собою організовані згортки крові та нитки фібрину, не мають судинного компонента, тому не можуть мати кольорових локусів [5, 6, 67, 145, 163].

Завдяки УЗД можна визначити об'єм і характер вільної рідини, яка знаходиться у черевній порожнині. Автори приводять різні дані діагностичної цінності УЗД при АЯ – від 65 до 100% [5, 6, 136, 145], наголошуючи, що розбіжності показників зумовлені класом апаратури, яка використовується в дослідженні, та досвіду лікаря-діагноста. Використання високоточних вагінальних датчиків дозволяє прискорити та оптимізувати діагностичний процес АЯ [117]. Характерним при АЯ є візуалізація яєникового утворення разом із вільною рідиною в малому тазі та черевній порожнині [36]. Автори зазначають, що сонографічну картину ураженого яєчника (розміри, структуру) слід оцінювати відповідно до фази менструального циклу та з урахуванням стану контрлатерального яєчника. При апоплексії уражений яєчник зазвичай нормальних розмірів або трохи збільшений. Характеризується наявністю рідинного включення гіпоехогенної або неоднорідної структури (жовтого тіла), діаметр якого не перевищує розмірів преовуляторного фолікула та не призводить до об'ємної трансформації яєчника. Поруч візуалізується нормальний фолікулярний апарат яєчника у вигляді округлих, ехо-негативних включень діаметром 4-8 мм. Залежно від обсягу крововтрати у дугласовому просторі визначається вільна рідина, об'єм якої залежить від інтенсивності оваріальної кровотечі [5, 6, 71, 72, 136, 145].

Аналізуючи описи авторів щодо УЗД структури яєчників при АЯ, можна виділити наступні варіанти: I варіант – яєчники не збільшені, один із них містить утворення за сонографічними ознаками схоже з «LUF-синдромом», в позаматковому просторі вільна рідина відсутня або її кількість незначна (до 10 мл); II варіант – розміри яєчника збільшені до 5 см, в структурі яєчника візуалізується рідинне утворення неоднорідної структури, з гіперехогенними включеннями неправильної форми (кров'яні згустки), вільна рідина в малому тазі – до 30 мл; III варіант – яєчник визначається як пухлиноподібне утворення від 5 до 7-8 см, форма частіше округла, іноді неправильна, містить гіперехогенні структури; у позаматковому просторі візуалізується вільна рідина (понад 50 мл) з гіперехогенними включеннями неправильної форми (згустки крові). Автори вважають, що виявлення вільної рідини у латеральних каналах свідчить про гемоперитонеум більше 150 мл [5, 6, 71, 72, 84, 136].

Характерними ультразвуковими ознаками гемоперитонеума автори відзначають наявність розсіяних ехогенних включень у ехо-негативному компоненті. Згортки крові виявляються як утворення неправильної форми і підвищеної ехогенності [5, 6, 71, 136]. Не існує наразі чітких ехографічних критеріїв по визначенню об'єму вільної рідини в черевній порожнині, саме тому не має однастайності щодо прямої кореляції між об'ємом вільної рідини, яку візуалізовано при УЗД, та ступенем крововтрати [5, 6, 71, 84, 136]. Причиною цього автори вбачають у особливостях рельєфу прямокишково-маткового заглиблення, який є індивідуальною анатомічною особливістю жінки, та часом тривання кровотечі [5, 6, 71, 72, 136].

В діагностичному процесі АЯ можливе використання магніто-резонансних і комп'ютерних томографів, проте їх використання обмежене для широкого загалу медичних закладів у зв'язку із високою вартістю і низькою доступністю [72, 144, 150].

Отже, не дивлячись на широкі можливості для діагностики гострих яєчникових кровотеч із формуванням гемоперитонеума, одних інструментальних методів дослідження недостатньо. Тільки комплексне поєднання даних анамнезу, клінічних симптомів захворювання, результатів променевих і лабораторних методів дослідження може бути запорукою успішної діагностики і подальшого лікування.

В ургентній діагностиці гострого живота у жінок широко використовується ендоскопічна хірургія [52]. Лапароскопічна діагностика має досить високу точність (98%). Сьогоднішній день відзначається удосконаленням лапароскопічних систем діагностики та лікування із використанням 3D-зображення [56, 132, 134]. Характерним для АЯ є наявність крові у малому тазі, можливо, зі згустками, матка не збільшена, її серозна оболонка рожевого кольору, маткові труби періодично виявляють ознаки хронічного запального процесу та перитубарні злуки. Вираженість злукового процесу індивідуальна, та залежить від багатьох чинників його формування. При апоплексії яєчник зазвичай нормальних розмірів. При розриві кісти (фолікулярної, жовтого тіла) яєчник багряного кольору може бути збільшений залежно від розмірів кісти. Область пошкодження на момент огляду або кровоточить, або покрита згустками.

Діагностична лапароскопія виступає «золотим стандартом» в диференційній діагностиці АЯ та таких гострих запальних захворювань органів черевної порожнини, та малого таза, як: порушена трубна вагітність, гострий апендицит, перекрут ніжки кісти яєчника, кишкова непрохідність, прободна виразка шлунка, гострий панкреатит, ниркова колька; піосальпінкс [76, 134, 173].

Велике значення в виборі терапевтичної тактики АЯ належить результатам клініко-лабораторного обстеження. За даними авторів, майже у 25% пацієток виявляють анемію різного ступеня тяжкості,

зниження гематокриту та лейкоцитоз. При цьому показники згортання крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий індекс, толерантність плазми до гепарину, фібриногену) та фібринолітична активність крові у переважній більшості жінок перебувають у межах норми.

Лікування апоплексії яєчника. З огляду на клініку захворювання, безпосередньою метою лікування є зупинка внутрішньочеревної кровотечі та відновлення цілісності яєчника [29, 30, 31], що даних можна проводити двома шляхами – оперативним чи консервативним. Реалізація вибору лікування можлива за умови знаходження пацієнтки в умовах гінекологічного стаціонару із забезпеченням цілодобового лікарського нагляду та можливістю надання негайної хірургічної допомоги [102].

Умовою для консервативної тактики лікування жінок із АЯ є гемодинамічна стабільність хворої при незначній клініці перитонеальних симптомів та невеликому обсязі вільної рідини в малому тазі [17, 47, 54, 149]. Основними ланками консервативної терапії є спокій, гіпотермія нижніх відділів живота (сприяє спазму судин, та ця методика має багато дискусійних питань), гемостатична та знеболююча терапія, спазмолітики, вітаміни – етамзилат по 2 мл внутрішньом'язово 2-4 рази на день, дротаверин по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на день, аскорбінова кислота 5 мл, внутрішньом'язово 1 раз на добу або внутрішньовенно розводять розчином глюкози 40% 10 мл, вітаміни В1, В6 1 мл внутрішньом'язово 1 раз через день, вітамін В12 200 мкг внутрішньом'язово 1 раз через день. Консервативне лікування зазвичай проводять при больовій формі АЯ [17, 47, 54].

Жінкам із захворюваннями крові лікування призначають після консультації гематолога та проводять персоналізовано.

Та не зважаючи на однотайність у щадній тактиці при АЯ у жінок репродуктивного віку, основним методом лікування у разі значної

внутрішньочеревної кровотечі та крововиливу в яєчник є оперативне лікування.

Золотим стандартом надання оперативної допомоги останнього десятиріччя при АЯ є лапароскопія [16, 29, 76]. Відносячись до ендоскопічних методів оперативного втручання на внутрішніх статевих органах жінок, операція дозволяє ефективно зберегти тканину пошкодженого яєчника при достатньому гемостазі, та сприяє відновленню репродуктивної функції. Істотною перевагою лапароскопічного втручання при АЯ науковці вважають щадний вплив на оваріальний резерв [16, 180, 181], позитивний психологічний ефект за рахунок відсутності вираженого косметичного дефекту та незначного больового синдрому в постопераційному періоді. При цьому відзначається незначний час оперативного втручання та, відповідно, зменшення кількості наркозних засобів, які використовуються при проведенні оперативного лікування. Позитиву надає також рання активна поведінка хворої, зменшена потреба у використанні анальгетиків у післяопераційному періоді, та короткий час перебування у стаціонарі [56, 147].

Стосовно самого гемостазу при АЯ, який виконується лапароскопічно, то авторами відзначаються наступні: відновлення цілісності яєчника шляхом накладання ендоскопічних швів, застосування різних енергетичних джерел (біполярних, лазерних тощо), різні методики тимчасової іммобілізації яєчника до припинення кровотечі. Все залежить від об'єму пошкодженої тканини, наявності сучасного обладнання, кваліфікації спеціаліста [16, 18, 54, 68, 91, 107, 116, 180, 181].

Оперативні втручання лапаротомним доступом зазвичай виконуються при великій кровотраті, що призводить до геморагічного шоку і неприємності хворої, при значному злуковому процесі у черевній порожнині після раніше перенесених оперативних втручань як на органах малого таза (частіше гнійно-запальні процеси), так і органах черевної

порожнини (відкриті операції на кишківнику, травми органів черевної порожнини із гемоперитонеумом та дренаванням черевної порожнини тощо). У цих випадках лапароскопічне дослідження замінюють на стандартну лапаротомію – хірургічний розріз черевної стінки. Розріз проводять методом надлобкового розрізу за Пфанненштилем (на 3 см вище лобкових кісток) або нижньосереднім доступом. Вид розрізу залежить від конкретної оперативної ситуації. Типовими операціями відновлення гемостазу при АЯ лапаротомним доступом є наступні: накладання Z-подібних швів в межах здорової тканини яєчника. Щодо висічення тканини жовтого тіла при АЯ, то автори сходяться на думці про індивідуальний підхід при вирішенні цього питання [54, 68, 159, 91, 107].

Історичним на сьогодні є резекція яєчника при апоплексії та оваріоектомія. Показанням для оваріоектомії виступає тотальне руйнування яєчничкової тканини та просякнення кров'ю. У випадках, коли кровотеча з яєчника ускладнює тривалу терапію антикоагулянтами після протезування серцевих клапанів, для надійного гемостазу вимушено проводять видалення додатків.

Реабілітаційна терапія після АЯ. Надзвичайно важливим за сучасних умов є збереження репродуктивної функції жінок після хірургічного лікування гінекологічних захворювань [20, 22, 23, 92, 93, 104]. Військовий час сприяв не тільки збільшенню захворюваності та оперативних втручань, особливо в молодому віці, але також відсутності досить чітких уявлень про стан здоров'я жінок після операцій. Тому наразі актуальним є інтегральна оцінка функціональної повноцінності репродуктивної здатності жіночого організму після хірургічного лікування гінекологічних захворювань. Триває пошук шляхів щодо збереження та покращення репродуктивного здоров'я, у тому числі після гінекологічних операцій, задля вирішення загальнодержавної проблеми – покращення здоров'я жінок та, зрештою, демографічної ситуації в країні [104, 112].

Основними завданнями, які належить вирішити фахівцям у після перенесення оперативного втручання на яєчниках, є профілактика злукового процесу та відновлення овуляторності менструального циклу [19, 24, 25, 100, 130, 143, 154].

Дослідниками з проблеми відзначається, що в постопераційному періоді відбувається зниження васкуляризації оперованого органа та нейродистрофічних змін у ньому, при цьому створюються умови для порушення аферентної імпульсації, системи зворотного гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового зв'язку, що негативно впливає на прогноз майбутньої фертильності [16, 23, 28, 32, 40, 41, 58, 60, 61, 66, 104, 105, 166, 179]. За даними багатьох науковців, порушення менструального циклу зберігаються досить довготривало, що є непрямим свідченням порушення стероїдогенезу в постопераційному періоді [43, 92]. Дослідники відзначають зниження циклічної секреції ЛГ, відносну гіпоестрогенемію та прогестеронову недостатність після субтотальної резекції яєчників [10, 13].

Стосовно злукової хвороби у жінок, прооперованих з приводу АЯ, дослідники відзначають, що лапароскопія супроводжується більш низькою частотою формування злук у порівнянні із лапаротомією [9, 21, 24, 130, 143, 154]. Та все ж навіть лапароскопічне втручання може супроводжуватися злуковим процесом і бути причиною хронічного тазового болю у 15-18% жінок [9, 19].

Більшість наукових публікацій з вивчення злукового післяопераційного процесу вказують на необхідність раннього початку лікування – у перші 36 годин після операції, тобто до появи м'яких фіброзних злук, які з часом перетворюються у сполучнотканинні спайкові структури [2, 9, 45, 46, 154].

Традиційно використовуються з цією метою фізіотерапевтичні методи: низькочастотне магнітне поле, низькочастотний ультразвук, струми та лазери низької інтенсивності [45, 46].

Реабілітаційна терапія жінок із АЯ протягом десятиліть не втрачає своєї актуальності, що пояснюється негативною статистикою повторних оперативних втручань з приводу рецидиву процесу – майже у 40%, частотою безпліддя у 41,9% у прооперованих жінок, формуванням ретенційних утворень оперованих яєчників (87%) та злукового процесу органів малого таза (99,8%) [112].

Гормональне лікування рекомендоване після дообстеження гормонального тла жіночого організму з урахуванням виявлених морфологічних особливостей жовтих тіл при АЯ [64, 112, 122]. У дослідженнях І. З. Гладчука та О. Я. Назаренка (2017) показано наявність у хворих з АЯ негативного кореляційного взаємозв'язку між вираженістю апоптозу та рівнем прогестерон-продукуючої активності в структурних елементах жовтого тіла яєчника, що дозволило науковцям рекомендувати розробку патогенетичної терапії й профілактики АЯ, базуючись на даних прогестерон-синтетичних й апоптотичних процесів у структурних компонентах жовтого тіла, характерних при тій або іншій клініко-морфологічній формі захворювання [32].

На сьогодні широкого застосування, з метою профілактики виникнення повторної АЯ, набули схеми призначення КОК у пролонгованому режимі [122]. Та науковці при цьому звертають увагу на безпечність такої терапії в плані тромбогенності. Тому, задля зниження ризиків терапії, рекомендується визначення рівня гомоцистеїна в жіночому організмі та особливостей її коагуляційного потенціалу і метаболічно-ліпідного профілю [61].

Дослідники з проблеми планування вагітності у жінок, які перенесли АЯ, відзначають необхідність підтвердження безпечності настання гестації у цієї групи пацієток [66, 127, 169].

Широко дискутується доцільність діагностичної контрольної лапароскопії. При цьому є можливість візуальної оцінки поточного

стану маткових труб, наявності параоваріальних, паратубарних злук та іншої можливої патології з боку органів репродуктивної системи. Якщо за результатами лапароскопії патологія не виявляється, ризики майбутньої гестації такі ж самі, як і в загальній популяції жінок [173].

Власне реабілітаційну терапію у жінок із АЯ можна розподілити на ранню та пізню.

Стосовно раннього етапу цієї терапії то він направлений на остаточне розсмоктування геморагічного утворення у яєчнику, попередження злукового процесу, корекцію гемостазіологічних дисбалансів, спричинених АЯ.

Надалі терапія має своєю ціллю вплив на ланки гормонального та імунологічного тла, які призвели до формування АЯ [58]. Така терапія повинна поєднувати заходи щодо нормалізації менструального циклу, репродуктивної функції, запобігати гемостазійним та імунологічним дисбалансам та сприяти зниженню активності запальних процесів як у нижньому, так і у верхньому відділеннях генітального тракту жінки [1, 3, 14, 33, 34, 38, 114].

Традиційно схеми протирецидивної терапії включають гормональні препарати, нажаль із зовсім незначною кількістю визначення особливостей стероїдогенезу в організмі жінки, рівня пептидних гормонів, гомоцистеїна, вітаміну Д3. Раніше вважалося, що застосування монофазних КОК із незначним вмістом естроген-гестагенних складових може бути рекомендовано жінкам без змін з боку ЦНС та при гемоперитонеумі до 500 мл, в інших випадках терапія розширялася за рахунок ноотропів, діуретиків тощо. Термін такої терапії становив три місяці [11, 23, 94].

В умовах сьогодення використовується тактика більш тривалого періоду безперервної гормональної терапії, метою якої є пригнічення овуляції, зменшення ризику формування патологічних проліферативних

процесів як в яєчнику, так і в ендометрії, запобігання аномальним матковим кровотечам, хронічним запальним процесам з утворенням ретенційних доброякісних кіст в яєчниках тощо [11, 60, 94].

Приймаючи до уваги те, що, за даними дослідників, морфологічним субстратом апоплексії яєчника є зміни проліферативних та склеротичних процесів зовнішньої сполучнотканинної капсули та гранульозотекалютеїнового шару, а збільшення розмірів кіст призводять до ендотеліальних дисбалансів та збільшення площі крововиливу в стінку кісти і, відповідно, із зменшенням міцності стінки кісти, стає зрозумілим, що виключення умов для формування росту фолікула використанням КОК в пролонгованому режимі має свої позитивні сторони в попередженні АЯ [43, 58, 61, 108].

Та все ж науковці з проблеми наголошують на необхідності подальшої протирецедивної терапії з урахуванням гістологічної структури кістозного утворення [95, 98, 110, 112].

Зустрічаються повідомлення про доцільність використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) в реабілітаційній терапії, якщо АЯ та спричинений нею «гострий живіт» у жінки відбувся при поєднаній проліферативній патології – ендометріозі, лейоміомі, рецидивуючих кістах яєчників. Автори відзначають позитивний ефект такої терапії, спричинений стійкою інгібіцією секреції гонадотропінів із наступним пригніченням секреції статевих гормонів, що спричиняє врегулювання процесів проліферації та апоптозу [34].

Жінкам із кістами жовтого тіла та недостатністю прогестерона рекомендуються як синтетичні прогестини, так і природній гестаген – дідрогестерон. Дідрогестерон (Дуфастон) показаний у жінок із невиконаною репродуктивною функцією на преграівідарному етапі. Окрім позитивного впливу на діяльність гіпоталамо-гіпофізарної системи у другій фазі менструального циклу, не блокує овуляцію, забезпечує

повноцінне функціонування жовтого тіла, позитивно впливає на імунний гомеостаз організму [32, 33, 34, 70].

Дослідники з проблеми запобігання рецидивам АЯ у жінок репродуктивного віку вказують на позитивний ефект проведення двох курсів реабілітаційної терапії протягом перших 12 місяців після операції з приводу АЯ: гормональна корекція функції яєчників тривалістю не менше трьох місяців та циклічної вітаміно-мінеральної терапії. З метою профілактики злукового процесу використання препаратів лідази, ронідази, рослинної ензимотерапії [11, 13, 14, 60]. У більш віддаленому періоді рекомендована пелоїдотерапія [45].

О. М. Іщак (2021) відзначає важливість комплексної реабілітаційної терапії жінок репродуктивного віку відповідно до чинників, що призвели до розриву яєчника. При цьому наголошуючи на необхідність підвищення природної резистентності макроорганізму [58].

Останнім часом для відновлення балансу між естрадіолом та прогестероном рекомендується використання сполук індол-3-карбінолу. Він пригнічує синтез висококанцерогенного 16- α -гідроксиестрону, збільшує кількість 2-гідроксиестрону, блокує проонкогенні білки E6/E7 в епітеліальних клітинах. Все це сприяє пригніченню патологічних проліферативних та запальних процесів [43].

Останнім часом з'явилися повідомлення про позитивний вплив вітамінотерапії на відновлення повноцінного овуляторного процесу у жінок із АЯ в анамнезі [83, 96].

Таким чином аналіз сучасних наукових джерел продемонстрував відсутність єдиного алгоритму реабілітаційної терапії жінок із АЯ. Можливо, саме з цим пов'язане зростання частоти апоплексії яєчників у жінок репродуктивного віку протягом останніх десятиліть. Відзначається різнонаправленість багатьох аспектів діагностики, лікування і реабілітації проблеми, що є свідченням актуальності наукових дослід-

жень у даному напрямку. Науковці відзначають, що у жінок із АЯ в анамнезі, яка відбувалася на тлі тромбофілічних порушення у системі гемостазу, без корекції останніх в постопераційному реабілітаційному періоді, в подальшому відзначаються ранні гестаційні втрати та безпліддя. Це підтверджують роботи, що поширення у жінок з апоплексією яєчника генетичної тромбогенності, пов'язаної переважно з дефектом ферментів фолатного циклу, які, в свою чергу, погіршують гестаційні можливості прогресування вагітності. Відповідно до цього, реабілітаційна терапія у жінок із АЯ повинна носити патогенетичний та персоніфікований характер.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічні групи та їх характеристика

Реалізація роботи здійснювалася в три етапи. На I етапі дослідження проведений аналіз статистичних даних, а також клінічних і параклінічних характеристик 200 пацієток, що поступили з приводу апоплексії яєчника (АЯ), які склали групу 1. Залежно від форми АЯ їх було розподілено на дві підгрупи: підгрупа 1.1 – 100 жінок з больовою формою АЯ, підгрупа 1.2 – 100 жінок з геморагічною формою АЯ.

Контрольна група сформована методом направленої відбору з урівноваженням основних ознак і складалася з 50 жінок, які не мали АЯ в анамнезі, реалізували репродуктивну функцію і за віком були порівняні з пацієтками групи 1.

Другим етапом дослідження було дослідження основних показників системи гемостазу і ендотеліальної дисфункції у пацієток з АЯ. Контрольною підгрупою при дослідженні системи гемостазу і ендотеліальної функції були 20 жінок репродуктивного віку, що не мали в анамнезі АЯ. На основі аналізу клінічних, параклінічних даних групи 1, а також результатів дослідження системи гемостазу розроблені алгоритми діагностичних і лікувальних заходів.

На II етапі дослідження проведена апробація алгоритмів у 100 пацієток, які склали групу 2, анамнестичні і клінічні характеристики яких були порівняні з такими жінок групи 1. У випадках вживання гемостатичних препаратів в передопераційному періоді критеріями виключення були протипоказання по їх вживанню, а також стан геморагічного шоку. В групі 2 було також виділено дві підгрупи: підгрупа 2.1 – 50 жінок, в яких було використано консервативне лікування та підгрупа 2.2 – 50 жінок, в яких було оперативне лікування, при цьому

в 25 хворих (підгрупа 2.2.1) було передопераційне використання гемостатичних препаратів.

Одним з обов'язкових критеріїв включення в дослідження була добровільна поінформована згода пацієнтки на участь.

Вікова характеристика пацієток в першій, другій та контрольній групах не мала достовірних відмінностей ($24,2 \pm 0,6$; $24,8 \pm 0,7$ і $23,0 \pm 0,6$ року). Звертає на себе увагу висока питома вага (58%) жінок раннього репродуктивного віку (18-25 років) серед пацієток групи 1.

Структура пацієток з АЯ залежно від видів діяльності (робітники, службовці, непрацюючі, такі, що вчаться і студенти) демонструє відсутність достовірних відмінностей між соціальними групами ($p > 0,05$).

Тобто, розвиток АЯ більш характерний для жінок раннього репродуктивного віку, що збігається з даними інших авторів [33, 139].

При ідентичній частоті в першій і в контрольній групах соматично здорових жінок (таблиця 2.1) поєднання декількох екстрагенітальних захворювань (шлунково-кишкового тракту, верхніх дихальних шляхів і вегетосудинної дистонії) достовірно частіше ($p < 0,001$) виявлялося серед пацієток з АЯ – 45 і в 12% відповідно.

Таблиця 2.1

Особливості соматичного здоров'я пацієток з різними формами АЯ (%)

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Не мали екстрагенітальних захворювань	22,0	30,0	26,0	26,0
Поєднана патологія	42,0 P1***	48,0 P1***	45,0 P1***	12,0
Захворювання дихальних шляхів	35,0 P1** P2**	20,0 P1** P2***	27,5	8,0

Продовження табл. 2.1

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Захворювання сечовідних шляхів	15,0 P2**	25,0 P2**	20,0	20,0
Захворювання ШКТ	18,0 P2*	27,0 P2*	22,5 P2*	12,0-
Вегетосудинна дистонія по гіпотонічному типу	12,0 P1** P2**	4,0 P2**	8,5	4,0

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Соматичне здоров'я пацієток групи 1 статистично значимо частіше ($p < 0,001$), порівняно з жінками контрольної групи, було обтяжено шкідливою звичкою – табакокурінням (у 38 і 12,0% випадків, відповідно).

Пацієтки з больовою формою АЯ (підгрупа 1.1), порівняно з пацієнтками з геморагічною формою АЯ (підгрупа 1.2), достовірно частіше страждали на захворювання верхніх дихальних шляхів, вегетосудинну дистонію за гіпотонічним типом, рідше – на захворювання сечовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту, частіше палили (46,0 і 28% відповідно).

Пацієтки з геморагічною формою АЯ відрізнялися нижчим індексом маси тіла (68%) порівняно з пацієнтками інших груп, серед них також достовірно частіше виявлялися жінки з дефіцитом маси тіла (22%).

Частота анамнестичного виявлення клінічних маркерів дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у пацієток з АЯ була в чотири рази більше, ніж у жінок контрольної групи (40% та 10% відповідно). У пацієток виявлялися наступні клінічні маркери ДСТ: сколіоз, міопія, варикозна хвороба нижніх кінцівок, пролапс мітрального клапана, нефроптоз, дискінезія жовчовивідних шляхів, сколіоз, підвивихи. Пацієнтки з больовою формою АЯ були більш обтяжені клінічними проявами ДСТ ($p=0,001$).

У досліджуваних пацієток з АЯ, незалежно від її форми, порівняно з жінками контрольної групи, частота проявів підвищеної кровоточивості (гіперполіменорея за відсутності органічної патології, носові, ясенні кровотечі, синячковість) відмічена майже в три рази частіше (таблиця 2.2), переважно за рахунок ясенних і носових кровотеч.

Таблиця 2.2

Характер і частота клінічних проявів підвищеної кровоточивості у пацієток з різними формами АЯ і у жінок контрольної групи (%)

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Всього пацієток проявами підвищеної кровоточивості	33,0 P2**	53,0 P2**	43,0 P1***	14,0
Гіперполіменорея	11,0 P2***	28,0 P2***	19,5	12,0
Ясенні кровотечі	10,0	13,0	11,5 P1***	2,0
Носові кровотечі	10,0	5,0	7,5	2,0
Синячковість	3,0 P2*	8 P2*	5,5	2,0

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

У пацієнок з геморагічною формою АЯ порівняно з пацієнтками 1.1 підгруп кровоточивість спостерігалася за рахунок гіперполіменореї і синячкості. При оцінці тромбофілічного анамнезу лише у однієї пацієнтки з больовою формою і рецидивуючим перебігом АЯ виявлений в анамнезі флеботромбоз нижніх кінцівок, в контрольній групі не виявлена тромбофілічна патологія. Тоді як при оцінці родинного тромбофілічного анамнезу у пацієнок з АЯ встановлена більша ($p=0,001$) кількість тромбогенних захворювань (тромбофлебіт, гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт, варикозна хвороба нижніх кінцівок) у родичів першого ступеня спорідненості до 50 років (10 і 2%), причому у пацієнок з больовою формою достовірно більше ($p=0,02$) – 14%, в підгрупі з геморагічною формою АЯ – 7%. При цьому необхідно відзначити, що у 25 пацієнок з крововтратою більше 500 мл в анамнезі достовірно частіше ($p=0,001$) виявлені прояви підвищеної кровоточивості, ніж в останніх 75 пацієнок з геморагічною формою АЯ (84 і 40%).

Отже, пацієнтки з АЯ достовірно частіше в порівняно з жінками контрольної групи мають поєднану екстрагенітальну патологію, клінічні маркери ДСТ, прояви підвищеної кровоточивості, обтяжений тромбофілічний анамнез, а також табакокуріння.

Пацієнтки з геморагічною формою АЯ, порівняно з пацієнтками основної підгрупи 1.1, достовірно частіше страждають захворюваннями шлунково-кишкового тракту і сечовивідних шляхів, але рідше страждають на захворювання верхніх дихальних шляхів, вегетосудинну дистонію, мають нижчу масу тіла, рідше мають клінічні прояви ДСТ, але частіше прояви підвищеної кровоточивості за рахунок гіперполіменореї і синячкості, рідше – обтяжений родинний тромбофілічний анамнез і табакокуріння.

Середній вік менархе у жінок в групах порівняння був ідентичний ($13,4 \pm 0,2$ і $13,2 \pm 0,3$ років). У пацієнок з АЯ (таблиця 2.3), порівняно

з жінками контрольної групи, достовірно частіше виявлявся нерегулярний і постпонуєчий характер менструацій, а також наявність передменструального синдрому.

Таблиця 2.3

Особливості менструальної функції у пацієток з різними формами АЯ (%)

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Нерегулярна менструальна функція	18,0 P1**	15,0 1	16,5 P1**	6,0
Постпонуєчий менструальний цикл	32,0 P1* P2***	4,0 P1*** P2***	40,0 P1***	18,0
Гіперполіменорея	11,0 P1** P2***	28,0 P2***	19,5	24,0
Передменструальний синдром	30,0 P2***	51,0 P1*** P2***	40,0 P1*	28,0

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

У пацієток з геморагічною формою АЯ достовірно частіше, ніж при больовій формі і у жінок контрольної групи, виявлялися постпонуєчі цикли, гіперполіменорея і передменструальний синдром.

Пацієтки з АЯ статистично значимо частіше, ніж жінки контрольної групи, користувалися бар'єрними методами контрацепції (таблиця 2.4). У 3,0% випадках АЯ сталася в перший менструальний цикл після відміни оральних контрацептивів, в 1,0% – на тлі прийому орального

контрацептиву протягом першого місяця. Цей факт побічно може свідчити про тромбогенний вплив естроген – гестагенних препаратів на систему гемостазу в частини пацієнок, що провокує розвиток у них АЯ. Пацієнтки з геморагічною формою АЯ достовірно частіше мали статевий дебют до 18 років, порівняно з іншими.

Таблиця 2.4

Порівняльна характеристика статевого життя у пацієнок з різними формами АЯ і жінок контрольної групи (%)

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Пацієнтки – Virgo	3,0	1,0	2,0	-
Мають статеве життя	97,0	99,0	98,0	100,0
Сексуальний дебют				
Ранній (до 18 років)	35,0 P2***	65,0 P1*** P2***	50,0	45,0
Після 18 років	65,0	35,0	50,0	55,0
Контрацепція				
ВМС	8,0	5,0	6,5	-
Оральні контрацептиви	3,0 P1***	1,0	2,0 P1***	17,0
Бар'єрна контрацепція	44,0 P1***	50,0 P1***	47,0 P1***	24,0
Інші методи (перерваний статевий акт, фізіологічний метод)	25,0	34,0 P1***	30,0 P1***	59,0

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлялися майже в половині пацієток з АЯ, тоді як в контрольній групі – менш ніж в третині жінок (таблиця 2.5). У групі 1 достовірно частіше виявлені запальні захворювання і операції на матці і придатках (тубектомія, резекція яєчників, міомектомія). Найбільш обтяженим гінекологічний анамнез був пацієток з геморагічною формою АЯ. Рецидивуючий перебіг АЯ недостовірно частіше ($p = 0,1$) виявлений у пацієток з больовою формою АЯ.

Таблиця 2.5

Порівняльна характеристика частоти і структури гінекологічних захворювань пацієток з АЯ (%)

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Гінекологічно здорові	65,0 P2***	40,0 P1*** P2***	52,5 P1**	69,0
Запальні захворювання матки і придатків	25,0 P2***	50,0 P1*** P2***	37,5 P1**	20,0
ІПСШ	18,0 P1*	20,0 P1*	19,0 P1*	10,0
АЯ	12,0	8,0	10,0	-
Кісти яєчників	8,0	12,0 P1*	10,0	4,0
Фіброзно-кістозна мастопатія	8,0 P2*	15,0 P1* P2*	11,5	7,0
Операції на матці та придатках	12,0 P1**	18,0 P1**	15,0 P1**	3,0

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Аналіз репродуктивної функції у пацієток з АЯ представлений в таблиці 2.6. Пацієтки з АЯ не мали вагітності в 50% випадків, реалізована репродуктивна функція лише в 33% випадків. Достовірно частіше, ніж в групі контролю, ці жінки мали в анамнезі репродуктивні втрати (вагітність, що не розвивається, позаматкова вагітність).

Таблиця 2.6

**Порівняльна характеристика репродуктивного анамнезу
у пацієток з різними формами АЯ (%)**

Показник	Група 1, n=200			Контр. група, n=50
	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Всього, n=200	
Мали вагітність	50,0 P2**	55,0 P2***	52,5 P1***	100,0
Артифіційні аборти	20,0 P2***	47,0 P1** P2***	33,5	17,0
Позаматкова вагітність	3,0 P2**	10,0 P2**	6,5	-
Викидні	25,0 P2***	8,0 P2***	16,5	13,0
Репродуктивні втрати, всього	27,0 P1** P2***	18,0 P1*** P2***	22,5 P1***	13,0

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таким чином, пацієтки з АЯ, порівняно з жінками контрольної групи, достовірно частіше мають в анамнезі гінекологічні захворювання, репродуктивні втрати, порушення менструальної функції і передменст-

руальний синдром, віддають перевагу бар'єрним видам контрацепції і реалізували репродуктивну функцію лише в третині випадків. Пацієнтки з геморагічною формою АЯ, порівняно з пацієнтками з больовою формою, достовірно частіше мають ранній сексуальний дебют і обтяжений, переважно запальними захворюваннями, гінекологічний анамнез. У пацієнток з больовою формою АЯ статистично значимо рідше виявлялася гінекологічна патологія, але частіше наголошувалися репродуктивні втрати в анамнезі.

2.2 Методи дослідження

Соматичне здоров'я пацієнток групи 1 статистично значимо частіше ($p < 0,001$), порівняно з жінками контрольної групи, було обтяжено шкідливою звичкою – табакокурінням (у 38 і 12% випадків, відповідно).

Всім пацієнткам проведено загальноклінічне, антропометричне і спеціальне клінічне гінекологічне обстеження.

Індекс маси тіла (індекс Брея) – ІМТ – був обчислений по формулі:

$$\text{ІМТ} = \text{вага тіла (кг)} / (\text{зріст (м)})^2$$

Визначення гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів, С-реактивного білка, стан ендотелію (оксид азоту і рівень чинника Віллебранда), рівня гомоцистеїну антитіла до кардіоліпіну (32-глікопротеїну), стан тромбоцитарного гемостазу – підрахунок кількості тромбоцитів в крові і визначення їх функції тромбоцитів, оцінку коагуляційної ланки гемостазу (активованій парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ); протромбіновий час, концентрацію фібриногену, антикоагулянтну ланку (активність антитромбіну III, резистентність чинника Va до активованого протеїну C, вовчаків антикоагулянт, фібринолітична активність, рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і Д-димера) проводили за загальноприйнятими методиками [88].

Ультразвукове дослідження матки і яєчників здійснювалося за допомогою апарату «Voluson E8» (США) з використанням конвексних датчиків 3,5-5,0 МГц і трансвагінального датчика 6,5 МГц за загальноприйнятою методикою [5, 6, 84]. Визначення об'єму вільної рідини в малому таза визначався за формулою еліпсоїда, закладеною в програму апарату УЗД.

$$V = (a*b*c*0,479), \text{ де}$$

V – об'єм вільної рідини, см³;

a – висота, мм;

b – ширина, мм;

c – передньо-задній розмір, мм.

Кульдоцентез проводили за допомогою голки для аспірації яйцеклітин, яка дозволяє звести до мінімуму больові відчуття у пацієнок. Отриманий пунктат піддавався оцінці його характеру: серозно-геморагічний, геморагічний, лізірована кров. Геморагічна рідина, отримана при кульдоцентезі, досліджувалася на об'ємну частку еритроцитів в ній. Після визначення гематокриту в цій рідині шляхом процентного співвідношення від нього вираховувалася об'ємна частка еритроцитів (ОЧЕ) [88].

Діагностичні та маніпуляційні лапароскопії проводили на устаткуванні фірми «Karl Storz» (Німеччина) із застосуванням біполярної коагуляції під ендотрахеальним наркозом за загальноприйнятими методиками [30].

Для характеристики сукупностей, що вивчаються, по кількісних ознаках, визначали наступні статистичні показники: середню арифметичну (\bar{X}), середнє квадратичне відхилення (SD), помилку середньою арифметичною (t). Порівняння середніх значень два вибірових сукупностей ($M1$, $M2$) проводили з визначенням критерію Стьюдента (t) і рівня значущості (p). За статистично значимі приймалися відмінності по величині статистично значущості $p < 0,05$ [87].

При розробці прогностичної шкали чинників ризику рецидиву АЯ використана модифікація ймовірного методу Байєса – метод нормованих інтенсивних показників [87].

Автор виражає подяку завідувачу кафедри медичної статистики Національного університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика професору Мінцеру О. П. за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

РОЗДІЛ 3

СТАН ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З РІЗНИМИ ФОРМАМИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

3.1 Стан системи гемостазу в жінок з апоплексією яєчника

Клінічна картина АЯ зумовлена або ішемією тканини яєчника (больова форма), або крововиливом і розривом тканини яєчника з внутрішньочеревною кровотечею (геморагічна форма), що побічно свідчить про порушення в системі гемостазу у цих пацієнток [38, 144].

Аналіз геморагічного і тромбофілічного анамнезу у 200 пацієнток виявив в 43% випадків симптоми підвищеної кровоточивості в зоні мікроциркуляції, що досить часто обумовлено порушеннями в первинній, судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу. Крім того, обтяжений спадковий анамнез по тромбофілітичним станам в 10% випадків може свідчити про порушення в коагуляційній ланці гемостазу у цих пацієнток. Також з'ясувалося, що в 32% випадків пацієнтки з АЯ мають клінічні маркери ДСТ, що поєднано з порушеннями в системі гемостазу може свідчити про прояви мезенхіальної дисплазії у цих пацієнток [152].

У даному підрозділі ми постаралися оцінити стан деяких показників системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції у 60 пацієнток з різними формами АЯ, порівняно з такими в 20 жінок контрольної групи.

Результати визначення маркерів запальної реакції і ендотеліозу отримані з венозної крові в гострій період у 60 пацієнток з 1 та 20 з контрольної груп (таблиця 3.1). Так, найбільші зміни досліджених показників у хворих стосувалися рівня оксиду азоту (виявлений по метаболітам нітратів), який характеризує оксидативний стрес та є ендотеліальним чинником розслаблення судин [161]. Серед багаточисельних чинників ендотеліального походження оксид азоту є визнаним маркером

ендотеліальної дисфункції, про продукцію якої ми судили по рівню нітратів [169]. Цей показник в крові пацієток з АЯ, незалежно від її форми, статистично значимо більш високий і перевищував такий у жінок контрольної групи в 1,6 разу.

Таблиця 3.1

Вміст оксиду азоту, чинника Віллебранда і СРБ в крові (M±m)

Показник	Група 1, n=60			Контр. група, n=20
	Підгрупа 1.1, n=30	Підгрупа 1.2, n=30	Всього, n=60	
Оксид азоту, мкМ (метаболіти нітратів)	45,1±1,8	44,9±1,6	45,1±1,6	8,4±0,8 P1***
Фактор Віллебранда в плазмі, %	91,2±1,6	91,0±1,5	91,1±1,5	102,9±1,5 P1***
СРБ, мг/л	0,40±0,02	0,41±0,03	0,40±0,02	0,31±0,12

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. *** p<0,001.

У групі 1 статистично значимо понижений вміст чинника Віллебранда (p=0,001). Зниження чинника Віллебранда в плазмі свідчить про його вжиток унаслідок активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, адгезії тромбоцитів в місцях пошкодження судинної стінки [175]. У пацієток з АЯ виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем оксиду азоту і чинником Віллебранда в плазмі (r = -0,49), що підтверджує діагностичну цінність цих показників при патології ендотелію. Рівень С-реактивного білка (СРБ) у всіх обстежених жінок знаходився в межах діапазону нормальних значень (0-10 мг/л), що свідчить про відсутність у них вираженої системної запальної відповіді в гострий період АЯ [40].

Таким чином, у пацієток з АЯ, незалежно від її форми, в гострий період порівняно з такими показниками у жінок контрольної групи, виявлений достовірно вище рівень оксиду азоту (визначений по метаболітам нітратів) і нижче рівень чинника Віллебранда в плазмі крові, що є ознаками ендотеліальної дисфункції – вазодилатації і пошкодження судинного ендотелію.

Виявлені нами у пацієток з АЯ клінічні прояви порушень в первинній, судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу й обтяжений тромбофілічний анамнез, а також встановлені лабораторними тестами маркери ендотеліальної дисфункції, послужили приводом для більш поглибленого дослідження показників тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу в гострий період у 30 пацієток з найбільш важкою формою АЯ – геморагічною (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Показники тромбоцитарного гемостазу у пацієток з геморагічною формою АЯ (M±m)

Показник	Підгрупа 1.2, n=30	Контр. група, n=20	Достовірність відмінностей
Кількість тромбоцитів в крові, $\times 10^9/\text{л}$	174,2±6,1	232,1±3,7	0,001
Агрегація тромбоцитів з АДФ, %	55,5±4,2	67,4±1,6	0,01
Агрегація тромбоцитів з адреналіном, %	49,0±6,8	71,0±3,7	0,01
Агрегація тромбоцитів з колагеном, %	56,0±6,4	66,5±1,7	0,20

У пацієток з геморагічною формою АЯ було відмічено достовірно, в середньому на 25%, зниження кількості тромбоцитів в крові, а також порушення їх агрегаційної функції (при індукції агрегації АДФ і адреналіном), порівняно з контрольною групою.

При аналізі результатів «глобальних» тестів коагулограми (АПТЧ і протромбінового тесту) ми не знайшли відхилення від нормальних значень (таблиця 3.3), проте було виявлено достовірне збільшення концентрації фібриногену в групі хворих з АЯ.

Таблиця 3.3

Показники коагуляційного гемостазу, фібринолітичної активності і тромбінемії у пацієток з геморагічною формою АЯ ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 1.2, n=30	Контр. група, n=20	Достовірність відмінностей
АПТЧ, с	36,4±1,2	8,7±4,4	-
Протромбіновий час, с	15,5±0,3	14,3±0,1	-
Фібриноген, г/л	3,3±0,2	2,9±0,1	0,02
РФМК в плазмі крові, мг	3,7±0,3	3,0±0,1	-
Д-димер в плазмі венозної крові, нг/мл	238,1±3,0	186,2±118,3	-
Д-димер в пунктаті з черевної порожнини, нг/мл	6442,5±601,4	-	-

Рівні маркерів тромбінемії (РФМК, Д-димер) в плазмі венозної крові хворих з АЯ порівняні з такими у здорових жінок. Але ми виявили істотне підвищення концентрації Д-димера в пунктаті з черевної порожнини у пацієток з геморагічною формою АЯ: від 2800,4 до 20000,1 нг/мл, в середньому 6442,5±601,4 нг/мл, що в 27 разів перевищувало середню концентрацію його в загальній циркуляції у цих хворих – 238,1±23,0 нг/мл.

Таким чином, у пацієток з геморагічною формою АЯ в гострому періоді захворювання порівняно з жінками контрольної групи достовірно понижені кількість тромбоцитів і їх агрегаційна здатність. Рівні маркерів тромбінемії (РФМК, Д-димер) в плазмі венозної крові хворих з АЯ були ідентичні таким у здорових жінок. Але в пунктаті з черевної

порожнини пацієнток з геморагічною формою АЯ (місцевому кровотоку яєчника) Д-димер був присутній в концентрації, в 27 разів що перевищувала її в плазмі крові. Оскільки Д-димер є класичним маркером лізису зшитого чинником ХІІа фібрину [88] ми вважаємо, що розвитку внутрішньочеревної кровотечі при геморагічній формі апоплексії яєчника передуює процес інтенсивного місцевого тромбоутворення з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися.

У ході дослідження був проведений також негенетичний аналіз тромбогенності у 20 пацієнток з АЯ, виявлений лабораторними тестами. Негенетичний аналіз (таблиця 3.4) включав вивчення активності фізіологічних антикоагулянтів (антитромбіну ІІІ, порушень в системі протеїну С), а також визначення вовчакового антикоагулянта і антифосфоліпідних антитіл. Порушень з боку фізіологічних антикоагулянтів у пацієнток з АЯ виявлено не було.

Таблиця 3.4

Антикоагулянти і свідки тромбогенних зрушень у пацієнток з АЯ (М±m)

Показник	Група 1, n=40			Контр. група, n=20
	Підгрупа 1.1, n=30	Підгрупа 1.2, n=10	Всього, n=40	
Активність протромбіну ІІІ, %	98,0±1,8	97,1±1,4	97,6±1,6	99,9±1,2
Резистентність фактора Va до активованого протеїну С, НО	1,1±0,06	1,1±0,04	1,1±0,1	1,1±0,02
Вовчаків антикоагулянт (+, -)	-	-	-	-
Антитіла до Вг-глікопротеїну, Од/л	9,7±1,4	7,1±0,7	8,4±0,8	10,4±1,1
Антитіла до кардіоліпіну, Од/л	4,7±0,6	3,9±0,7	4,3±0,6	10,6±1,0

Враховуючи, що у пацієток з АЯ статистично значимі більше репродуктивних втрат, ніж в контрольній групі, логічним було обстеження цих пацієток на наявність антифосфоліпідного синдрому (АФС).

Відомо, що АФС є одним з видів тромбофілії, що найчастіше зустрічаються, і завжди повинен виключатися при наполегливому невиношуванні вагітності [44]. Рівень антитіл до ардіоліпіну в нормі до 10 од/мл, вважається позитивним, якщо більше, ніж в два і більше рази. Рівень антитіл до глікопротеїну в нормі до 15 од/мл, позитивний від 20 од/мл. Проте, в крові пацієток з АЯ не виявлено діагностично значимого підвищення титру АФА, що свідчить про відсутність у них АФС. У жодної з пацієток також не виявлений вовчаковий антикоагулянт.

При дослідженні у пацієток з АЯ виявлена помірна гіпергомоцистеїнемія (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Рівень гомоцистеїну в крові жінок з АЯ (M±m)

Показник	Група 1, n=40			Контр. група, n=20
	Підгрупа 1.1, n=30	Підгрупа 1.2, n=10	Всього, n=40	
Гомоцистеїн в крові, ммоль/л	11,5±0,3 P1*** P2***	14,4±0,5 P1*** P2***	2,9±,4 P1***	9,6±0,4

Примітки:

1. P1 – порівняння між групою 1 і контрольною групою;
2. P2 – порівняння між підгрупами з больовою і геморагічною формами АЯ;
3. *** p<0,001.

Ці спостереження представляються нам важливими, оскільки відомо, що навіть в невеликих концентраціях гомоцистеїн володіє вираженою цитотоксичною активністю по відношенню до ендотелію, здатний інгібувати циклооксигеназну активність в цих клітинах,

внаслідок чого зменшується продукція простацикліну і, в той же час, посилюється продукція тромбоксану А2 [50]. Серед цілого ряду причин, що сприяють гіпергомоцистеїнемії, куріння є одним з найбільш сильних чинників способу життя, що впливають на рівень гомоцистеїну. У нашому дослідженні з'ясувалося, що в 38% випадків пацієнтки палили, це достовірно більше, ніж в групі контролю ($p < 0,001$). Куріння може сприяти підвищенню тромбогенного потенціалу [88] у цих пацієнок і, за наявності умов, маніфестації АЯ.

Таким чином, в гострий період АЯ у цих пацієнок статистично значимо частіше виявлялися маркери ендотеліальної дисфункції (чинник Віллебранда, оксид азоту), зниження кількості і агрегаційної здатності тромбоцитів. Межовий високий вміст Д-димера в отриманому пунктаті у пацієнок з геморагічною формою АЯ ($6442,5 \pm 601,4$) свідчить про процеси інтенсивного місцевого тромбоутворення в пошкодженому яєчнику з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися. Ми вважаємо, що помірна гіпергомоцистеїнемія може свідчити про те, що пусковим механізмом розвитку АЯ є процеси місцевого тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції в судинах яєчника (стадія ішемії, крововиливу) з подальшим виснаженням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, місцевим фібринолізом (стадія внутрішньочеревної кровотечі).

3.2 Оцінка ефективності алгоритму загальноприйнятих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів

Відомо, що робота з врахуванням алгоритмів дисциплінує дії лікаря під час проведення діагностичних і лікувальних заходів, сприяє її ефективності на користь хворого [58]. На лікареві лежить відповідальність за повноцінний і адекватний збір необхідної діагностичної інформації, а також за вибір найбільш ефективної в конкретній ситуації стратегії лікування [66].

Під час госпіталізації пацієток з підозрінням на АЯ проведена їх клінічна оцінка: з больовою формою АЯ – 100 (підгрупа 1.1) і геморагічною – 100 жінок (підгрупа 1.2).

Розвиток клініки больової форми АЯ відмічений у пацієток, в середньому, на $21,3 \pm 1,3$ день циклу, а геморагічної форми – на $25,9 \pm 1,5$ день циклу ($p < 0,05$). Провокуючим чинником розвитку АЯ при геморагічній формі достовірно частіше ($p < 0,001$), ніж при больовій формі АЯ був статевий акт – у 77 і 54% випадків відповідно. Больова форма АЯ розвивалася достовірно частіше ($p < 0,004$) в стані спокою – у 27 і 15% випадків відповідно.

Під час госпіталізації всі пацієнтки без виключення пред'являли скарги на болі. Тривалість больового синдрому до моменту вступу в групи достовірно не розрізнялася: $10,8 \pm 1,4$ і $7,3 \pm 1,3$ години ($p = 0,2$), але його інтенсивність, за рахунок гостроти болю і його іррадіації в ректальну область, була більш вираженою при геморагічній формі АЯ (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика клінічних проявів у пацієток з різними формами АЯ (%)

Показник	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Статистична значимість відмінностей
Характер болю			
Гострий	70,0	100,0	0,001
Ниючий	30,0	-	0,001
Іррадіація			
В ректальну область	50,0	7,0	0,001
Без іррадіації	35,0	10,0	0,001

Продовження табл. 3.6

Показник	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Статистична значимість відмінностей
Вегетативні розлади			
Озноб	18,0	30,0	0,003
Блювання	3,0	13,0	0,001
Втрата свідомості	8,0	13,0	0,001

Вегетативні прояви (озноб, блювання, непритомність), також достовірно переважали у пацієток підгрупи 1.2.

Гемодинамічні показники і температура тіла пацієток представлені в таблиці 3.7. Середні показники артеріального тиску були достовірно нижче у пацієток з геморагічною формою АЯ, причому 4% з них поступили в стані геморагічного шоку. Гемодинамічні показники (артеріальний тиск, пульс) були стабільними (показники АТ відповідали частоті пульсу) в 57% випадків.

Таблиця 3.7

Порівняльна характеристика температурних і гемодинамічних показників пацієток з АЯ (M±m)

Показник	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Статистична значимість відмінностей
Середня температура тіла, С°	36,8±0,04	36,9±0,08	0,5
Пульс, уд/хв	79,1±3,9	83,0±1,4	0,1
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	119,7±1,9 70,7±1,6	103,0±1,7 60,3±1,1	0,001

Об'єктивна оцінка локального статусу (таблиця 3.8) свідчила про достовірно більш виражену клініку гострого живота у пацієнок з геморагічною формою АЯ: частіше спостерігалася хворобливість при пальпації передньої черевної стінки, за шийку матки; а також симптоми роздратування очеревини.

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика локального статусу у пацієнок з різними формами АЯ (%)

Показник	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Статистична значимість відмінностей
Пальпація передньої черевної стінки			
Безболісна	10,0	3,0	0,02
Хвороблива	87,0	98,0	0,001
Із симптомами подразнення очеревини	3,0	57,0	0,001
Вагінальне дослідження			
Наявність кров'янистих виділень	3,0	2,0	-
Тіло матки в положенні retroflexio	20,0	25,0	-
Пальпація за шийку матки			
Чутлива	30,0	10,0	-
Хвороблива	3,0	90,0	0,001

Апоплексія правого яєчника зареєстрована в обох підгрупах у 64% випадків.

У 26% жінок з АЯ були клінічні дані, характерні для іншої хірургічної і гінекологічної патології, які зажадали проведення диференціальної діагностики. При локалізації болю справа і скаргах пацієнок на нудоту, блювоту, розлад стільця, виключався гострий апендицит – у 75% жінок. У разі інтенсивного больового синдрому з вегетативними розладами і дизуричними проявами проводилася диференціальна діагностика з нирковою колікою – у 12% жінок. При больовому синдромі з іррадіацією в праве підребер'я, диспептичними розладами у 3% жінок виключався гострий холецистит.

Клініка гемоперитонеуму з вираженим болями у всіх відділах живота, а також відповідний анамнез з'явилися показанням для виключення проривної виразки шлунку – в 1% жінок. Диференціальна діагностика з позаматковою вагітністю, що урвалася, проводилася при затримці менструації, наявності в анамнезі позаматкової вагітності, хронічних запальних процесів матки і придатків, кров'янистих виділеннях – в 5% жінок. За наявності скарг на гострі болі внизу живота, виділень запального характеру, підвищеній температурі тіла, лейкоцитозі і вказівок в анамнезі на перенесені раніше запальні захворювання матки і придатків виключався гострий запальний процес в геніталіях – у 6% пацієнок.

Таким чином, АЯ частіше маніфестувала у пацієнок в лютеїновій фазі, провокувалася, як правило, статевим актом або фізичним навантаженням, характеризувалася больовим синдромом, вегетативними порушеннями і порушенням гемодинамічних показників, симптомами роздратування очеревини, достовірно більш вираженими при геморагічній формі АЯ. Проте, більш ніж в половині випадків (52%) у пацієнок гемодинамічні показники були стабільними, у чверті випадків (25%) клінічна картина АЯ вимагала диференціальної діагностики з іншими гострими захворюваннями органів черевної порожнини.

3.3. Особливості діагностики больової і геморагічної форм апоплексії яєчника

На момент вступу у всіх хворих визначали рівень гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів, як найбільш значимих показників для діагностики і тактики ведення в даній ургентній ситуації (таблиця 3.9). Показники червоної крові у пацієток з геморагічною формою АЯ мали частіше за відхилення у бік зниження, ніж у пацієток з больовою формою АЯ ($p < 0,001$).

Таблиця 3.9

Основні показники лабораторних досліджень крові у пацієток з АЯ під час вступу до стаціонару (%)

Показник	Підгрупа 1.1, n=100	Підгрупа 1.2, n=100	Статистична значимість відмінностей
Гемоглобін, г/л			
Нижче 110 г/л	5,0	21,0	0,001
Гематокрит			
Нижче 0,35	42,0	88,0	0,001
Лейкоцити			
Вище 9×10^9	2,0	17,0	0,263

Під час вступу пацієток з больовою формою АЯ УЗД органів малого таза вироблено в 90% випадків (90 пацієток), а у пацієток з геморагічною формою АЯ лише в 15% випадків (15 жінок): у них діагностичні заходи, в основному, починалися з кульдоцентезу внаслідок гемодинамічних порушень і наявності перитонеальних симптомів. При проведенні УЗД основними критеріями в діагностові АЯ та її форми є:

- наявність вільної рідини в зматковому просторі, оцінка її кількості й якості;
- розміри і структура яєчників для уточнення наявності кістозної трансформації яєчників;
- М-ехо порожнини матки для виключення органічних змін.

У 13% пацієток з больовою формою АЯ вільна рідина в зматковому просторі не виявлена або відмічена у вигляді слідів, в решті випадків кількість рідини в зматковому просторі оцінена приблизно як невелика. У всіх пацієток з геморагічною формою АЯ рідина визначалася не лише в зматковоу просторі, але й в інших відділах черевної порожнини. Наявність вільної рідини в зматковому просторі є показанням для проведення подальших діагностичних заходів (кульдоцентез або лапароскопія).

У пацієток з больовою формою АЯ середнє значення М-ехо-камера було достовірно менше ($8,8 \pm 0,4$), ніж у здорових жінок в II фазі менструального циклу, що побічно може свідчити про гіпофункцію жовтого тіла в цьому циклі. Середній діаметр ураженого яєчника у пацієток з АЯ достовірно ($p < 0,01$) перевищував такий показник у здорових жінок в II фазі менструального циклу (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Порівняльна оцінка деяких ехоскопічних показників при обстеженні органів малого таза у пацієток з різними формами АЯ ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 1.1, n=90	Підгрупа 1.2, n=15	Контр. група, n=50
М-ехо, мм	$8,8 \pm 0,4^{***}$	$9,9 \pm 1,0$	$11,5 \pm 0,4$
Середній розмір ураженого яєчника, см	$4,5 \pm 0,1^{***}$	$4,6 \pm 0,1^{***}$	$4,1 \pm 0,4$

Примітка. Порівняння між підгрупами і контрольною групою * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таким чином, ехоскопічне дослідження органів малого таза у пацієток з підозрою на АЯ частіше проводиться у пацієток з больовою формою АЯ. Факт наявності або відсутності вільної рідини в зматковому просторі зумовлює подальшу тактику ведення.

Показанням для проведення кульдоцентезу були клінічні й ехоскопічні показання на наявність вільної рідини в зматковому просторі у пацієток, що поступили з підозрінням на АЯ. Кульдоцентез виконано у 82 пацієток з больовою формою АЯ (82%). Кульдоцентез не виконувався в 18% випадків: пацієнткам, в яких вільна рідина в зматковому просторі при УЗД не виявлена, пацієнткам-дівам з невеликою кількістю рідини в зматковому просторі, анехогенною структурою і задовільними гемодинамічними показниками, а також пацієнткам, що відмовилися від цієї маніпуляції.

Пацієнткам-*virgo* виконано діагностичну лапароскопію. Пацієнткам з геморагічною формою АЯ кульдоцентез виконано в 98% випадків (98 хворих). 2% жінок, що поступили в стані геморагічного шоку, виконано оперативне лікування в екстреному порядку без проведення кульдоцентезу.

При проведенні кульдоцентезу пунктат отриманий у всіх хворих з больовою формою АЯ. При здобутті пунктату з черевної порожнини велике значення для діагностики форми АЯ має його інтерпретація (таблиця 3.11). Лізірована кров і серозно-геморагічна рідина не представляють труднощі для оцінки. У 67% пацієток отриманий геморагічний пунктат, з них у 15% жінок він розцінений як сумнівний, що зажадало проведення діагностичної лапароскопії. У шести пацієток з геморагічною формою АЯ кульдоцентез виявився неінформативним: пунктат не отриманий унаслідок передлежачих згустків крові в зматковому просторі або спайкового процесу (2%). Окрім діагностичної цінності, кульдоцентез в 100% випадків при больовій формі мав і

лікувальний ефект: після евакуації вільної рідини з Дугласова простору пацієнтки відзначали помітне зменшення або зникнення больового синдрому.

Таблиця 3.11

Характеристика пунктату в пацієток з різними формами АЯ (%)

Характеристика пунктату	Підгрупа 1.1, n=83	Підгрупа 1.2, n=98
Серозно-геморагічна рідина	72,1	-
Геморагічна рідина	27,9	10,7
Лізірована кров	-	97,0
Не отримано пунктату	-	3,0

Таким чином, чутливість кульдоцентезу, як діагностичного методу для уточнення форми АЯ, склала 98,2%, а його лікувальний ефект при евакуації вільної рідини із заматкового простору у пацієток з больовою формою АЯ мав місце в 100% випадків.

Для проведення діагностичної лапароскопії у 26% пацієток з АЯ з'явилися наступні показання:

- здобуття сумнівного геморагічного пунктату в 14%;
- необхідність диференціальної діагностики з гострою хірургічною патологією (в основному, гострий апендицит) у 76% пацієток;
- клініка геморагічної форми АЯ в 4% пацієток-*virgo*;
- відсутність пунктату під час кульдоцентезу за наявності ознак внутрішньочеревної кровотечі у 6% пацієток.

Діагностична лапароскопія проводилася під внутрішньовенною анестезією, з штучною вентиляцією легенів. Ускладнень під час проведення цієї маніпуляції в нашому дослідженні не спостерігалось. Таким

чином, чутливість діагностичної лапароскопії в діагностиці геморагічної форми АЯ склала 100%. У 14% випадків діагностична лапароскопія виконана внаслідок геморагічного пунктату, розціненого як сумнівний, оскільки піддавався суб'єктивній оцінці.

Після проведеного оперативного лікування у 100 пацієток з геморагічною формою АЯ з'ясувалося, що середня крововтрата у пацієток з геморагічною формою АЯ склала $302,5 \pm 2,0$ мл: до 100 мл (легкий ступінь тяжкості) – у 32% пацієток, до 500мл (середній ступінь тяжкості) – у 43% пацієток, понад 500 мл (важкий ступінь) – у 25% пацієток.

Таким чином, питома вага операцій, виконаних у пацієток з мінімальною крововтратою (до 100 мл), склала 32%, з них у 14% жінок кровотеча з яєчника спонтанно припинилася. Даний факт розцінений нами як дефект діагностичного етапу.

Отже, на підставі аналізу діагностичних заходів, що проводяться пацієткам з підозрінням на АЯ, нами були виявлені резерви оптимізації діагностики АЯ та її форми:

- після клінічної оцінки стану хворого проведення УЗД органів малого таза доцільно у пацієток без гемодинамічних розладів;
- при больовій формі і в частини хворих з геморагічною формою АЯ легкого ступеня кульдоцентез повинен проводитися не лише з діагностичною, але й з лікувальною метою (купірування больового синдрому за рахунок евакуації вільної рідини);
- евакуація максимальної кількості рідини з черевної порожнини може бути досягнута за рахунок точнішого визначення її об'єму при проведенні УЗД (у мл);
- об'єктивніша оцінка сумнівного (геморагічного пунктату) дозволить уникнути проведення діагностичних лапароскопії, а також оперативних втручань в частини пацієток з крововтратою до 100 мл.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Колесник ГВ, Патеї ПМ. Клініка та діагностика різних форм апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2019;36:90-8.

2. Патеї 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.

3. Патеї ПМ. Сучасні аспекти різних форм 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» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ; 2019;36:115.

4. Патеї ПМ. Репродуктивне здоров'я жінок з різними формами апоплексії яєчників. 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). Київ; 2020;37:142.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИЧНИХ ТА ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

4.1 Обґрунтування та оцінка ефективності удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувальних заходів при апоплексії яєчника

Результати аналізу історій хвороби 200 пацієнток, що поступили з приводу апоплексії яєчника, дозволили виявити резерви оптимізації проведення діагностичних заходів і послужили підставою для складання їх алгоритмів.

4.1.1 Резерви оптимізації проведення діагностичних заходів.

Перший етап діагностики – це оцінка загального стану. У 57,5% пацієнток були відсутні гемодинамічні розлади (показники артеріального тиску відповідали пульсу) і симптоми роздратування очеревини.

На другому етапі діагностики цим пацієнткам проводилося УЗД органів малого тазу. У 9% пацієнток вільна рідина в зматковому просторі не лоцировалася, в решти 81% пацієнток вільна рідина локалізувалася в середньому об'ємі $32,1 \pm 3,3$ мл, при цьому в 14% жінок об'єм вільної рідини в зматковому просторі склав понад 100 мл. У двох пацієнток-*virgo* рівень рідини склав до 100 мл, ехоскопічний характер рідини – анехогенний. Одній пацієнтці-*virgo* з рівнем рідини більше 100 мл виконано діагностичну лапароскопію, в ході якої виявлена АЯ правого яєчника у стадії гемостазу з крововтратою 250 мл і проведена санаційна лапароскопія.

На третьому етапі діагностики за наявності вільної рідини в зматковому просторі 95% пацієнткам з лікувально-діагностичною метою виконано кульдоцентез.

На четвертому етапі діагностики залежно від характеру отриманого пунктату визначалася подальша лікувально-діагностична тактика.

Серозно-геморагічна рідина отримана у 66% пацієток.

Пацієткам виконано евакуацію вільної рідини в максимальному об'ємі від очікуваної кількості, визначеної під час УЗД, а також узятий матеріал на онкоцитологічне дослідження. Цим пацієткам (64%), а також пацієткам (9%), в яких не виявлена вільна рідина в зматковому просторі під час УЗД, і ще двом пацієткам-*virgo* (з рівнем рідини до 100 мл з анехогенним характером) без гемодинамічних розладів призначено консервативне лікування. Проте пацієткам-*virgo* проводився моніторинг УЗД, показників червоної крові і гемодинаміки протягом 3-5 годин. Обрана тактика була ефективною (гемодинамічні показники, показники червоної крові були стабільними, приросту рівня рідини і зміни її характеру не виявлено), всім хворим продовжена консервативна терапія.

Геморагічна рідина отримана під час кульдоцентезу у 31% пацієток. Для об'єктивнішої оцінки пунктату, уточнення вмісту крові в цій рідині ми піддали її дослідженню на об'ємну частку еритроцитів (ОЧЕ). Посилання на цей метод є в літературному джерелі [88]. У 68% хворих ОЧЕ склала менше 12%, що дозволило обрати консервативну тактику ведення після евакуації рідини із зматкового простору в максимальному від очікуваного кількості. У 32% пацієток ОЧЕ склала більше 12%, в середньому $16,3 \pm 0,4\%$. З них у 7% пацієток з нереалізованою репродуктивною функцією, в яких рівень рідини становив понад 100 мл, було виконано оперативне лікування ендоскопічним доступом. Решті 12% пацієток з реалізованою репродуктивною функцією і об'ємом рідини до 100 мл (в середньому $53,15 \pm 5,4$ мл), не дивлячись на те, що ОЧЕ склала більше 12%, була виконана евакуація очікуваної кількості рідини і забір матеріалу на онкоцитологічне дослідження.

На тлі консервативного лікування (анальгетики, гемостатичні препарати) їм проводився моніторинг рівня і характеру вільної рідини в зматковому просторі за допомогою УЗД, а також показників гемодина-

міки і червоних кров'яних тіл. У 11% пацієток не відмічено негативної динаміки в процесі моніторингу (стабільна гемодинаміка, відсутність наростання рівня і зміни характеру вільної рідини в заматковому просторі, показники крові не зазнали істотних змін), їм подовжено консервативне лікування. У однієї пацієнтки протягом п'яти годин зберігався больовий синдром, виявилось незначне підвищення рівня вільної рідини в заматковому просторі при стабільних показниках гемодинаміки. В цьому випадку хворій виконана лапароскопія, під час якої виявлена наявність кісти жовтого тіла з крововиливом, а також 100 мл густо-геморагічної рідини.

Лізірована кров отримана під час кульдоцентезу у 2% пацієток: в однієї з них рівень рідини склав більше 100 мл, у однієї пацієнтки до 100 мл. Лізірована кров свідчить про наявність згустків крові і подальшого їх лізису, це є показанням для оперативного лікування з метою профілактики інфікування і спайкового процесу органів малого тазу, особливо у пацієток з нереалізованою репродуктивною функцією [82].

Отже, консервативна тактика ведення обрана для 100 пацієток, оперативне лікування виконано 10 хворим. Діагностичних лапароскопій з приводу здобуття густо-геморагічного пунктату й уточнення форми АЯ у 60 пацієток (28,6%) не виконувалось. Одинадцяти пацієткам з реалізованою репродуктивною функцією і крововтратою до 100 мл проведено консервативне лікування (5,2%).

4.1.2 Оптимізація алгоритму лікувально-діагностичних заходів при апоплексії яєчника. На першому етапі діагностики з урахуванням загального стану пацієток виділена підгрупа, до якої увійшли 43 пацієнтки з гемодинамічними порушеннями у стадії компенсації і декомпенсації [97], наявністю симптомів подразнення очеревини, а також із скаргами на виражену слабкість і непритомний стан. З них дві пацієнтки поступили в стані геморагічного шоку I-II ступеня і клінікою гемоперитонеуму, їм в екстреному порядку за життєвими показаннями виконана

лапаротомія, крововтрата у цих пацієнок склала 1500 і 2000 мл відповідно. У 77% пацієнок були симптоми подразнення очеревини, а також вказівки на порушення гемодинаміки (різка слабкість, переднепритомний стан) з моменту захворювання, яке до моменту вступу в стаціонар було компенсовано.

На другому етапі діагностики 76% пацієнткам виконано кульдоцентез (98%). У двох пацієнок-*virgo* діагностичні заходи почалися з діагностичної лапароскопії, під час якої підтверджена геморагічна форма апоплексії яєчника і виконана маніпуляційна лапароскопія.

На третьому етапі діагностики подальша тактика визначалася по результату кульдоцентезу. У 2% випадків пунктат не отриманий по технічних причинах через наявність згустків крові в просторі Дугласа. Не дивлячись на це, враховуючи симптоми гемоперитонеуму, цим пацієнткам виконано діагностичну лапароскопію, під час якої підтвердився гемоперитонеум і виконано маніпуляційну лапароскопію. У 97% пацієнок під час кульдоцентезу отримана лізірована кров, що послужило показанням до оперативного лікування в екстреному порядку.

Послідовність діагностичних заходів у пацієнок з АЯ схематично представлена на рис. 4.1.

Таким чином, диференційований підхід до проведення УЗД і кульдоцентезу у пацієнок, що поступили з приводу АЯ, визначення кількості і якості вільної рідини в позадуматковому просторі і дослідження геморагічного пунктату не дозволили уникнути в 29% випадків діагностичної лапароскопії, а в 5% випадків, з крововтратою до 100 мл, у пацієнок з реалізованою репродуктивною функцією оперативного втручання. Діагностичних лапароскопій з приводу уточнення форми АЯ і кровотечі, що продовжується, при крововтраті до 100 мл за цей період виконано не було. Кількість операцій при крововтраті до 100 мл скоротилося на 20%.

Збір анамнезу, огляд

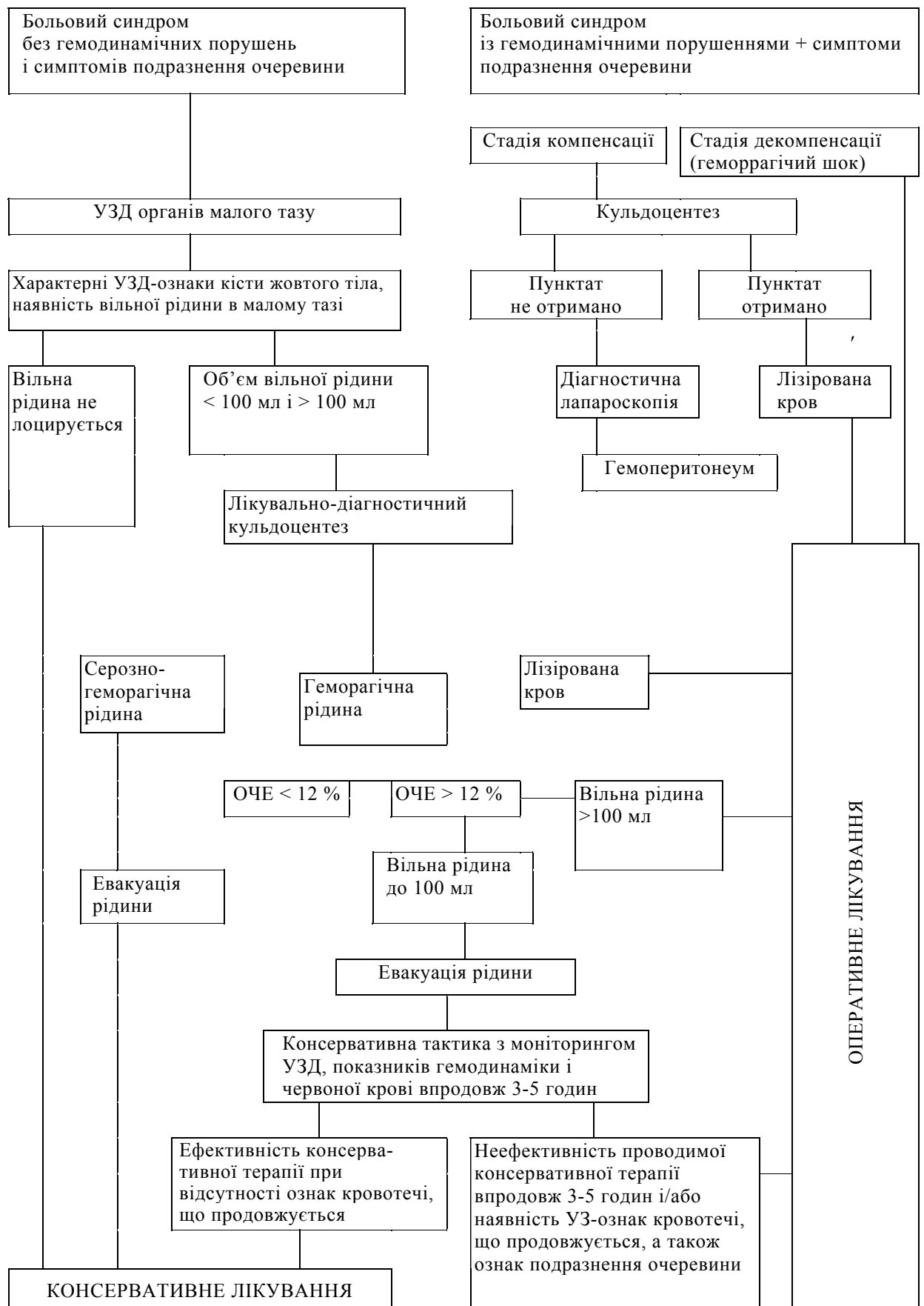


Рис. 4.1. Алгоритм діагностичних заходів у пацієток АЯ.

4.1.3 Оптимізація алгоритму оперативного лікування при геморагічній формі апоплексії яєчника. Лікувальні заходи при АЯ розподіляються на консервативне лікування (для больової форми) і оперативне лікування (для геморагічної форми).

Тактика ведення в гострому періоді при больовій формі АЯ зазвичай не викликає скрути і включає наступні заходи [23]:

- купірування больового синдрому;
- гемостатична терапія при здобутті з зматкового простору геморагічної рідини;
- дія на персистуючу інфекцію в яєчнику за наявності в анамнезі хронічного сальпінгофориту;
- вживання преформованих чинників для зняття набряку в зоні ураження і відновлення мікроциркуляції в яєчнику;
- седативна терапія.

При хірургічному лікуванні пацієнок з геморагічною формою АЯ мають бути вирішені наступні завдання:

- вибір доступу оперативного втручання;
- визначення оптимального об'єму втручання на ураженому яєчнику;
- ревізія і санація черевної порожнини;
- за наявності супутньої патології в матці і придатках, що вимагають оперативного лікування (гідросальпінкс, субсерозні вузли на матці, кісти на колатеральному яєчнику, показання для хірургічної стерилізації тощо), за попереднім погодженням з хворим – додатковий об'єм оперативного втручання.

Першим етапом складання алгоритмів оперативного лікування з'явився аналіз структури оперативних втручань, проведених у 88 пацієнок з геморагічною формою АЯ. Ендоскопічним доступом прооперо-

вано 87,5% пацієток, останніх пацієток (12,5%) залежно від протипоказань до ендоскопії, а також досвіду хірурга, прооперовано лапаротомним доступом.

У переважній більшості випадків оперативне втручання було представлене резекцією яєчника, тоді як санаційна лапароскопія і коагуляція судин яєчника застосовувалися вкрай рідко. Резекцію яєчника виконували не лише при розриві або крововиливі кісти жовтого тіла, що перевищує 5 см в діаметрі (28%), але й при неефективності проведення коагуляції судин при менших розмірах кіст жовтого тіла, а також при їх відсутності (72%). Питома вага оптимальних операцій при геморагічній формі АЯ – коагуляції судин яєчника або їх ушивання – становила 23%.

При аналізі патоморфологічного дослідження матеріалу, отриманого після резекції яєчника у 61 пацієтки, переважав діагноз: крововилив в кісту жовтого тіла (98,4%), лише в двох випадках (1,6%) – фолікулярний кістоз, гіпертекоз.

Отримана інформація змусила нас шукати резерви для оптимізації надання хірургічної допомоги пацієткам з АЯ з врахуванням високої репродуктивної значущості цього органу.

Для оптимізації оперативного лікування пацієток з геморагічною формою АЯ ми враховували:

- ступінь компенсації крововтрати;
- протипоказання для лапароскопічного доступу;
- стадію гемостазу в яєчнику (кровотеча, що зупинилася або продовжується);
- наявність і розмір кістозної трансформації жовтого тіла, а також вираженість деструктивних змін в стінці кісти.

Під час операції ми неодноразово спостерігали феномен «самоенуклеації» жовтого тіла, обумовлений його повним відшаруванням при

кровотечі, що продовжується. Енуклеація жовтого тіла без посічення довколишніх тканин була використана нами при неефективності коагуляції судин яєчника з кістозною трансформацією до 5 см в діаметрі або без неї. Тупим шляхом виконано розширення зони розриву, витягання жовтого тіла з подальшою коагуляцією судин його ложа. На наш погляд, цей об'єм оперативного втручання є більш щадним в порівняно з резекцією яєчника в межах здорових тканин, хоча і вимагає відповідної оперативної техніки.

Таким чином, резервами мінімізації оперативного втручання на яєчнику у пацієток з АЯ є:

- підвищення відповідальності хірурга при виборі об'єму операції;
- вдосконалення оперативної техніки хірурга і використання більш щадного об'єму хірургічного лікування – енуклеації жовтого тіла;
- можливість додаткової медикаментозної дії на систему гемостазу пацієток з АЯ з врахуванням виявлених у них порушень з метою підвищення ефективності хірургічного (коагуляційного) гемостазу.

Прооперовано 83 пацієтки з приводу АЯ, що ускладнилася внутрішньочеревною кровотечею. З них у 82 пацієток (98,8%) була клініка гемоперитонеуму зі стабільними показниками гемодинаміки. У 6 пацієток були відносні протипоказання для відеолапароскопічної операції (ожиріння II-III ступеня – 2 жінки, виражений спайковий процес органів черевної порожнини – 4 жінки). Їм і ще двом пацієткам, що поступили в стані геморагічного шоку II ступеня (абсолютне протипоказання для лапароскопії), була виконано лапаротомію (8,4%). У 76 хворих (91,6%) обрано ендоскопічний доступ оперативного лікування.

Таким чином, при оперативному лікуванні геморагічної форми АЯ у зв'язку з наявністю протипоказань і тяжкістю стану хворих лапароскопічний доступ неможливий в 100% випадків.

Об'єм оперативного втручання на яєчнику залежав від ступеня гемостазу в ньому, а також від розмірів кістозно зміненого жовтого тіла. Прооперовано з врахуванням алгоритму 83 пацієнтки. У 8 пацієнток (9,6%) кровотеча з яєчника спонтанно припинилася, і подальша тактика залежала від ступеня кістозного перетворення жовтого тіла яєчника. Без кістозної трансформації жовтого тіла, а також з останньою розміром не більше 3-5 см у 6 пацієнток (7,2%) втручання обмежувалося санацією черевної порожнини. При кістозній трансформації жовтого тіла з крововиливом більше 5 см у двох жінок (2,4%) виконано резекція яєчника в межах здорових тканин. У 75 пацієнток (90,4%) кровотеча з яєчника продовжувалася. У 21 пацієнтки (24,7%) кістозного перетворення жовтого тіла яєчника не спостерігалось, оперативне втручання обмежилось коагуляцією монополярними щипцями по периметру дефекту на 0,5-0,7 см від його краю. Під час лапаротомії виконано ушивання яєчника.

У 43 пацієнток жовте тіло яєчника було з кістозною трансформацією від 3 до 5 см в діаметрі (51,2%). При огляді кісти жовтого тіла яєчника звертали увагу на типові ознаки, характерні для функціональних кіст яєчників: гладка, блискуча поверхня, крізь тонкий епітелій просвічують рівномірно розташовані судини з правильним рисунком, наявність «в'ялої» стінки, що легко рветься, відсутність внутрішньої капсули [142]. Після відмивання згустків крові за допомогою аквапуратора і проведення кістоскопії для виключення онкопатології виконано коагуляція зони розриву монополярними щипцями [30].

З 63 пацієнток ефективною коагуляція судин яєчника була у 43 пацієнтки (68,3%). В 20 (31,7%) коагуляція судин була неефективною, що з'явилося показанням для енуклеації жовтого тіла без посічення довколишніх тканин з подальшою коагуляцією його ложа.

У 12 пацієток (14,5%) кісти жовтого тіла яєчника досягали більше 5 см в діаметрі, наголошувалися деструктивні зміни стінок кісти, що з'явилося показанням для резекції яєчника в межах здорових тканин.

Під час операції спайковий процес в органах малого таза виявлений у 20 пацієток (21%). Були виконані наступні супутні операції: міомектомія, хірургічна стерилізація, резекція другого яєчника, і апендектомія (по одному випадку), а також адгезіолізіс у 20 пацієток.

Час операції в середньому склав $38,7 \pm 0,8$ хв. Післяопераційний період у цих пацієток протікав без ускладнень і склав, в середньому, $5,2 \pm 0,5$ дня.

Отримані результати використання удосконаленого нами алгоритму свідчили про певний успіх порівняно з вихідною структурою оперативних втручань на яєчниках у пацієток з геморагічною формою АЯ: частота резекцій яєчників скоротилася в 3,5 разу, частота коагуляцій судин під час лапароскопії або ушивань яєчника при лапаротомії зросла в 2,2 разу, енуклеація жовтого тіла виконано в 21,7%. Але досягнення, засновані лише на вдосконаленні оперативної техніки, нас не задовольнили. Неєфективність коагуляційного гемостазу унаслідок підвищеної васкуляризації і крихкості судин яєчника в 31,7% випадків змусила хірурга вдатися до розширення об'єму оперативного втручання. Дія на порушення в системі гемостазу, виявлені нами у пацієток з геморагічною формою АЯ, стало ще одним резервом мінімізації оперативної травми яєчника.

Проведені дослідження системи гемостазу у пацієток з АЯ в гострий період свідчать про порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу (тромбоцитопатія, тромбоцитопенія), підвищеному фібринолізі (високий рівень Д-димера в пунктаті). Додаткова дія на тромбоцитарній і коагуляційній ланці гемостазу у пацієток з геморагічною формою

АЯ є в даному випадку патогенетично обґрунтованою. Наявність дезагрегаційної тромбоцитопатії і місцевого (у зоні кровотоку яєчника) гіперфібринолізу у пацієток з геморагічною формою АЯ дозволили нам обґрунтувати вживання препаратів – етамзилату або транексамової кислоти – для стимуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу і зниження фібринолітичної активності крові в місцевому кровотоку, як доповнення до хірургічного гемостазу [11].

На третьому етапі нашої роботи по оптимізації хірургічної допомоги пацієткам з АЯ виділена підгрупа з 20 пацієток, що поступили з клінічними проявами геморагічної форми АЯ. Цим пацієткам в передопераційному періоді застосовувалися з врахуванням протипоказань внутрішньовенне струмене введення транексамової кислоти – до 500 мг.

Критеріями виключення були протипоказання до введення препаратів (таких пацієток не було), а також стан геморагічного шоку у пацієток. З моменту вступу в стаціонар всім цим пацієткам була проведена діагностика і лікування згідно розробленим алгоритмам.

Отже, всім пацієткам (100%) виконано оперативне лікування ендоскопічним доступом. При ревізії органів малого таза встановлено, що у 4 пацієток (20%) кровотеча з яєчника припинилася, а у 16 пацієток (80%) кровотеча продовжувалася. У 19 пацієток з 20 кістозна трансформація жовтого тіла яєчника не перевищувала 5 см і у двох пацієток вона була більше 5 см.

Коагуляція судин яєчника з метою гемостазу виявилася неефективною лише у однієї пацієтки (5%) і зажадала розширення об'єму оперативного втручання до енуклеації жовтого тіла з подальшою коагуляцією його ложа. При цьому коагуляція тканини яєчника була максимальною щадною. Час оперативного втручання у цих пацієток в

середньому склала $23,5 \pm 0,9$ хв, що достовірно менше ($p < 0,001$), ніж у пацієток без вживання гемостатичних препаратів ($38,7 \pm 0,8$ мін) в середньому на 15 хв.

У післяопераційному періоді ускладнень у пацієток виявлено не було. У ранньому післяопераційному періоді проводилися заходи, спрямовані на профілактику гнійно-септичних ускладнень, післяопераційного спайкового процесу, зниження набряку тканини яєчника, відновлення мікроциркуляції в яєчнику. Перебування в стаціонарі склало, в середньому, п'ять діб.

Остаточний варіант алгоритму хірургічного лікування пацієток з геморагічною формою АЯ представлений на рис. 4.2.

Таким чином, включення в алгоритм лікування пацієток з геморагічною формою АЯ передопераційного введення гемостатичних препаратів дозволило звести до мінімуму такий об'єм оперативного втручання, як резекція яєчника (5%), збільшити кількість щадних об'ємів (санаційна лапароскопія, коагуляція судин яєчника) до 92,5%, скоротити час операції, в середньому, на 15 хвилин.

При проспективному аналізі даних 20 пацієток, прооперованих вживанням гемостатичних препаратів, протягом шести місяців після госпіталізації, рецидивів апоплексії яєчника не спостерігалось.

4.2 Прогнозування рецидивів апоплексії яєчника

Госпітальний етап лікування апоплексії яєчника закінчується розробкою рекомендацій пацієнтці на період реабілітації. В той же час дуже поважно виявити у жінки чинники ризику рецидиву апоплексії яєчника та їх прогностичне значення. За останні десять років питома вага АЯ з рецидивуючим перебігом, в середньому, склала 20% (40 з 200 жінок із АЯ).



Передопераційна підготовка і введення гемостатичних препаратів



Рис. 4.2. Алгоритм оперативного лікування пацієток із геморагічною формою АЯ.

Рецидивуючий перебіг апоплексії яєчника характеризується повторенням цієї патології у однієї пацієнтки більше одного разу протягом репродуктивного періоду і в 87,5% випадків супроводжується підвищеною тривожністю пацієнтки із цього приводу.

У нашому дослідженні рецидивуючий перебіг АЯ відмічений у 40 пацієнток (20,0%): в 15 – геморагічна і в 25 – больова форма. Лише больова форма АЯ відмічена у 7 (17,5%) пацієнток, чергування больової і геморагічної форм в 31 (77,5%) і у двох пацієнток відмічена лише геморагічна форма.

Протягом року рецидив захворювання відмічений в 2 з 40 пацієнток (5,0%), від року до двох – у 17 пацієнток (45,0%), більше двох років – у 20 пацієнток (50,0%).

При цьому в однієї з 40 пацієнток (2,5%) (хвора П., 27 років) перебіг захворювання прийняв стійкий характер: апоплексія яєчника супроводжувалася госпіталізацією дев'ять разів протягом семи років (двічі – з геморагічною формою, сім разів – з больовою формою) і часто виникала на тлі спокою.

Підгрупою порівняння з'явилися 160 пацієнток з 1 групи (80,0%), що не мали рецидивів АЯ.

Середній вік пацієнток в цій підгрупі був достовірно ($p < 0,01$) старше ($27,4 \pm 1,3$ років), ніж у всій основній підгрупі ($23,0 \pm 0,4$ років). Середнє значення ІМТ у цих пацієнток порівняно з таким у всій групі 1. Доля пацієнток, страждаючих екстрагенітальними захворюваннями, серед жінок з рецидивуючою формою АЯ склала 87,5%, що достовірно вище ($p < 0,05$), ніж в підгрупі порівняння (72,2%).

По окремих нозологіях статистично значимої відмінності не відмічено, але клінічні маркери ДСТ (міопія, сколіоз, нефроптоз, варикозна хвороба нижніх кінцівок, пролапс мітрального клапана, підвивихи)

достовірно частіше ($p < 0,05$) порівняно з групою порівняння, виявлялися у пацієток з рецидивами АЯ (50 і 30%). Прояви геморагічного діатезу мали місце в половини жінок з рецидивуючим перебігом АЯ, що достовірно більше ($p < 0,001$), ніж частка таких в підгрупі порівняння (50,0 і 5,0%).

Спадковий тромбофілічний анамнез був у 11 пацієток (27,5%) (інсульти, інфаркти, тромбофлебіт у найближчих кровних родичів до 50 років), що достовірно більше, ніж в підгрупі порівняння (29 пацієток – 8,1%).

Усі пацієтки без виключення мали гінекологічну патологію. Достовірні відмінності з групою порівняння відмічені по наступних нозологіях: хронічні запальні захворювання матки і придатків (62,5% і 34,7%) і ПСШ (62,5 і 13,9%). У 62,5% випадків у пацієток з рецидивами АЯ були оперативні втручання на матці і придатках, що достовірно частіше, ніж в підгрупі порівняння (9,7%). Акушерський анамнез пацієток з рецидивами АЯ достовірно більш обтяжений, порівняно з таким у всій групі 1, безпліддям і репродуктивними втратами (55,0 і 26,9%).

Пацієтки з рецидивами АЯ відносяться до середнього репродуктивного віку і достовірно частіше, ніж у пацієток першої групи, що не мали рецидивів АЯ, страждають екстрагенітальними захворюваннями.

У структурі екстрагенітальних захворювань переважають клінічні маркери ДСТ, прояви геморагічного діатезу, а також обтяжений родинний тромбофілічний анамнез. Всі пацієтки цієї підгрупи мають також обтяжений гінекологічний (висока питома вага запальних захворювань і оперативних втручань на геніталіях) і репродуктивний анамнез (порушення репродуктивної функції).

З метою створення прогностичної шкали чинників ризику щодо рецидиву АЯ нами були обрані чинники ризику із статистично значимими відмінностями з групою порівняння при $p < 0,05$.

Таким чином, до чинників ризику щодо розвитку рецидиву АЯ відносяться: прояви геморагічного діатезу, оперативні втручання на придатках матки, запальні захворювання матки і придатків, екстрагенітальна патологія, пізніше менархе, наявність репродуктивних втрат, обтяжений тромбофілічний анамнез, клінічні маркери ДСТ.

В основу розробки прогностичної шкали узята модифікація імовірного методу Байеса – методу нормованих інтенсивних показників [87]. Для визначення значення кожного чинника ризику рецидиву АЯ використано обчислення прогностичних, вагових індексів, нормованих інтенсивних і інтегрованих показників.

В результаті проведеної роботи створена прогностична шкала чинників ризику рецидиву АЯ з врахуванням виявлених чинників ризику у пацієток з рецидивуючим перебігом АЯ, що включає різні чинники, їх градації, «вагові індекси», прогностичні коефіцієнти. Чинники з мінімальною ступенем ризику оцінені на один бал, чинники середнього ступеня ризику на два бали, а чинники високого ступеня ризику – на три бали (таблиця 4.1).

У підгрупу мінімального ризику по рецидиву АЯ увійшло 12 пацієток, що набрали до 5 балів; до підгрупи середнього ризику (від 6 до 9 балів) увійшло 10 жінок; у підгрупу високого ризику – понад 9 балів – 18 пацієток.

Прогнозування рецидивів АЯ у жінок при виписці із стаціонару вимагає проведення активних реабілітаційних заходів, а також заходів по профілактиці повтору цієї гострої патології яєчників у жінок репродуктивного віку з метою збереження або відновлення їх фертильності.

Таблиця 4.1

Прогностична значущість чинників ризику рецидиву АЯ

Фактор ризику рецидиву	Питома вага у групі з рецидивом АЯ	Питома вага у групі порівняння	Вага фактора	Нормований інтенсивний показник	Прогностична значимість	Бали
	рецидив	порівняння	пререцидив / порівняння	пререцидив	R прогностична	
Геморагічний діатез	50,0	3,9	12,8	5,0	64,1	3
Оперативні втручання на придатках матки	62,5	9,7	6,4	6,3	40,3	3
Запальні захворювання матки і придатків в анамнезі	62,5	34,7	1,8	6,3	11,3	2
Репродуктивні втрати (викидні і позаматкова вагітність)	55,0	26,9	2,0	5,5	11,3	2
Поєднана екстрагенітальна патологія	87,5	72,2	1,2	8,8	10,6	2
Пізнє менархе	37,5	16,1	2,3	3,8	8,7	2
Клінічні маркери ДСТ	50,0	29,2	1,7	5,0	8,6	2
Тромбофілічний спадковий анамнез	20,0	8,9	2,3	2,0	4,5	1
Всього			30,6	42,5	159,3	17

Отже, результати проведених досліджень підтверджують ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, що дозволяє рекомендувати їх в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях.

1. Патей ПМ. Вплив різних форм апоплексії яєчника на зміни функціонального стану яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;38:77-83.

2. Патей ПМ. Прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;39:70-5.

3. Salmanov AG, Vitiuk AD, Patey PM, Kututska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. *Wiad Lek.* 2022;75(1 p.2):251-8.

4. Патей ПМ. Функціональний стан яєчників після лікування різних форм апоплексії яєчника. 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). Київ; 2020;38:113.

5. Патей ПМ. Сучасні аспекти прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. 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). Київ; 2020;39:109.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що вік обстежених пацієнок в 1, 2 та контрольній групах був без достовірних відмінностей ($24,2 \pm 0,6$; $24,8 \pm 0,7$ і $23,0 \pm 0,6$ року), що свідчить про розвиток АЯ у жінок раннього репродуктивного віку, що збігається з даними інших авторів [23, 126].

При оцінці екстрагенітальній патології встановлено, що пацієнтки з АЯ достовірно частіше ($p < 0,05$) порівняно із жінками контрольної групи мають поєднану екстрагенітальну патологію, клінічні маркери ДСТ, прояви підвищеної кровоточивості, обтяжений тромбофілічний анамнез, а також табакокуріння. Крім того, пацієнтки з геморагічною формою АЯ, порівняно з пацієнтками основної підгрупи 1.1, достовірно частіше страждають захворюваннями шлунково-кишкового тракту і сечовивідних шляхів, але рідше страждають захворюваннями верхніх дихальних шляхів, вегетосудинною дистонією, мають нижчу масу тіла, рідше мають клінічні прояви ДСТ, але частіше прояви підвищеної кровоточивості за рахунок гіперполіменореї і синячковості, рідше – обтяжений родинний тромбофілічний анамнез і табакокуріння, що підтверджує дані сучасної літератури [131] щодо суттєвої ролі соматичної захворюваності у генезі АЯ.

Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлялися майже в половині пацієнок з АЯ (48,0%), тоді як в контрольній групі – менш ніж в третині жінок (30,0%). У 1 групі достовірно частіше виявлені запальні захворювання і операції на матці і придатках (тубектомія, резекція яєчників, міомектомія). Найбільш обтяженим гінекологічний анамнез був пацієнок з геморагічною формою АЯ. Рецидивуючий перебіг АЯ недостовірно частіше ($p = 0,1$) виявлений у пацієнок із больовою формою АЯ.

Результати аналізу репродуктивної функції у пацієток із АЯ свідчать, що пацієтки із АЯ не мали вагітності в 50% випадків, реалізована репродуктивна функція лише в 33% випадків. Достовірно частіше, ніж в групі контролю, ці жінки мали в анамнезі репродуктивні втрати (вагітність, що не розвивається, позаматкова вагітність).

Таким чином, пацієтки з АЯ, порівняно з жінками контрольної групи, достовірно частіше мають в анамнезі гінекологічні захворювання, репродуктивні втрати, порушення менструальної функції і передменструальний синдром, віддають перевагу бар'єрним видам контрацепції і реалізували репродуктивну функцію лише в третині випадків. Пацієтки з геморагічною формою АЯ, порівняно з пацієтками із больовою формою, достовірно частіше мають ранній сексуальний дебют і обтяжений, переважно запальними захворюваннями, гінекологічний анамнез. У пацієток із больовою формою АЯ статистично значимо рідше виявлялася гінекологічна патологія, але частіше наголошувалися репродуктивні втрати в анамнезі.

Клінічна картина АЯ обумовлена або ішемією тканини яєчника (больова форма), або крововиливом і розривом тканини яєчника з внутрішньочеревною кровотечею (геморагічна форма), що побічно свідчить про порушення в системі гемостазу у цих пацієток [88].

Аналіз геморагічного і тромбофілічного анамнезу у 200 пацієток виявив в 43% випадків симптоми підвищеної кровоточивості в зоні мікроциркуляції, що досить часто обумовлено порушеннями в первинній, судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу. Крім того, обтяжений спадковий анамнез по тромбофілітичним станам в 10% випадків може свідчити про порушення в коагуляційній ланці гемостазу у цих пацієток. Також з'ясувалося, що в 32% випадків пацієтки з АЯ мають клінічні маркери ДСТ, що поєднано із порушеннями в системі гемостазу може свідчити про прояви мезенхіальної дисплазії у цих пацієток [13, 135].

На даному етапі ми оцінювали стан деяких показників системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції у 60 пацієток із різними формами АЯ, порівняно з такими в 20 жінок контрольної групи.

Результати визначення маркерів запальної реакції і ендотеліозу отримані з венозної крові в гострий період у 60 пацієток із 1 та 20 із контрольної груп. Так, найбільші зміни досліджених показників у хворих стосувалися рівня оксиду азоту (виявлений по метаболітам нітратів), який характеризує оксидативний стрес і є ендотеліальним чинником розслаблення судин [139]. Серед багаточисельних чинників ендотеліального походження оксид азоту є визнаним маркером ендотеліальної дисфункції, про продукцію якої ми судили по рівню нітратів [144].

Так, у пацієток з АЯ, незалежно від її форми, у гострий період порівняно з такими показниками у жінок контрольної групи, виявлений достовірно вище рівень оксиду азоту (визначений по метаболітам нітратів) і нижче рівень чинника Віллебранда в плазмі крові за рахунок його вжитку, що є свідомством ендотеліальної дисфункції – вазодилатації і пошкодження судинного ендотелію.

Виявлені нами у пацієток із АЯ клінічні прояви порушень в первинній, судинно-тромбоцитарній, ланці гемостазу і обтяжений тромбофілічний анамнез, а також встановлені лабораторними тестами маркери ендотеліальної дисфункції послужили приводом для більш поглибленого дослідження показників тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу в гострий період у 30 пацієток із найбільш важкою формою АЯ – геморагічною.

У пацієток з геморагічною формою АЯ в гострому періоді захворювання порівняно з жінками контрольної групи достовірно понижені кількість тромбоцитів і їх агрегаційна здатність. Рівні маркерів тромбінемії (РФМК, Д-димер) в плазмі венозної крові хворих з АЯ були ідентичні таким у здорових жінок. Але в пункті з черевної

порожнини пацієнок з геморагічною формою АЯ (місцевому кровотоку яєчника) Д-димер був присутній в концентрації, що перевищувала в 27 разів її в плазмі крові. Оскільки Д-димер є класичним маркером лізису зшитого чинником XIIIа фібрину [88], ми вважаємо, що розвитку внутрішньочеревної кровотечі при геморагічній формі апоплексії яєчника передує процес інтенсивного місцевого тромбоутворення з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися.

У ході дослідження був проведений також негенетичний аналіз тромбогенності у 20 пацієнок із АЯ, виявлений лабораторними тестами. Так, негенетичний аналіз включав вивчення активності фізіологічних антикоагулянтів (антитромбіну III, порушень в системі протеїну C), а також визначення вовчакового антикоагулянта і антифосфоліпідних антитіл. Порушень з боку фізіологічних антикоагулянтів у пацієнок із АЯ виявлено не було.

При дослідженні у пацієнок із АЯ виявлена помірна гіпергомоцистеїнемія. Ці спостереження представляються нам важливими, оскільки відомо, що навіть в невеликих концентраціях гомоцистеїн володіє вираженою цитотоксичною активністю по відношенню до ендотелію, здатний інгібувати циклооксигеназну активність в цих клітинах, внаслідок чого зменшується продукція простагліцину і в той же час посилюється продукція тромбоксану A₂ [161]. Серед цілого ряду причин, що сприяють гіпергомоцистеїнії, куріння є одним з найбільш сильних чинників способу життя, що впливають на рівень гомоцистеїну. У нашому дослідженні з'ясувалося, що в 38% випадків пацієнтки палили, це достовірно більше, ніж в групі контролю ($p < 0,001$). Куріння може сприяти підвищенню тромбогенного потенціалу [169] у цих пацієнок і, за наявності умов, маніфестації АЯ.

Отже, в гострий період АЯ у цих пацієнок статистично значимо частіше виявлялися маркери ендотеліальної дисфункції (чинник Вілле-

бранда, оксид азоту), зниження кількості і агрегаційної здатності тромбоцитів. Межовий високий вміст Д-димера в отриманому пунктаті у пацієток з геморагічною формою АЯ ($6442,5 \pm 601,4$) свідчить про процеси інтенсивного місцевого тромбоутворення в пошкодженому яєчнику з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися. Ми вважаємо, що помірна гіпергомоцистеїнемія може свідчити про те, що пусковим механізмом розвитку АЯ є процеси місцевого тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції в судинах яєчника (стадія ішемії, крововиливу) з подальшим виснаженням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, місцевим фібринолізом (стадія внутрішньочеревної кровотечі).

Відомо, що робота з врахуванням алгоритмів дисциплінує дії лікаря під час проведення діагностичних і лікувальних заходів, сприяє її ефективності на користь хворого [58]. На лікареві лежить відповідальність за повноцінний і адекватний збір необхідної діагностичної інформації, а також за вибір найбільш ефективної в конкретній ситуації стратегії лікування [66].

За нашими даними, АЯ частіше маніфестує у пацієток в лютеїновій фазі, провокується, як правило, статевим актом або фізичним навантаженням, характеризується больовим синдромом, вегетативними порушеннями і порушенням гемодинамічних показників, симптомами роздратування очеревини, достовірно більш вираженими при геморагічній формі АЯ. Проте, більш ніж в половині випадків (52%) у пацієток гемодинамічні показники були стабільними. У чверті випадків (25%) клінічна картина АЯ вимагає диференціальної діагностики з іншими гострими захворюваннями органів черевної порожнини.

На сучасному етапі УЗД є достатньо інформативним методом діагностики АЯ [84].

За нашими даними, при проведенні УЗД основними критеріями в діагностиці АЯ та її форми є:

- наявність вільної рідини в зматковому просторі, оцінка її кількості і якості;
- розміри і структура яєчників для уточнення наявності і ступеня кістозної трансформації яєчників;
- М-ехо порожнини матки для виключення органічних змін.

При проведенні кульдоцентезу пунктат отриманий у всіх хворих із больовою формою АЯ. При здобутті пунктату з черевної порожнини велике значення для діагностики форми АЯ має його інтерпретація. Лізірована кров і серозно-геморагічна рідина не представляють труднощі для оцінки. У 67% пацієток отриманий геморагічний пунктат, з них у 15% жінок він розцінений як сумнівний, що зажадало проведення діагностичної лапароскопії. У шести пацієток з геморагічною формою АЯ кульдоцентез виявився неінформативним: пунктат не отриманий внаслідок передлежачих згустків крові в зматковому просторі або спайкового процесу (2%). Окрім діагностичної цінності, кульдоцентез в 100% випадків при больовій формі мав і лікувальний ефект: після евакуації вільної рідини з Дугласова простору пацієтки відзначали помітне зменшення або зникнення больового синдрому.

Тобто, чутливість кульдоцентезу, як діагностичного методу для уточнення форми АЯ, склала 98,2%, а його лікувальний ефект при евакуації вільної рідини із зматкового простору у пацієток із больовою формою АЯ мав місце в 100% випадків.

Для проведення діагностичної лапароскопії у 26% пацієток із АЯ з'явилися наступні показання:

- здобуття сумнівного, геморагічного, пунктату в 14%;
- необхідність диференціальної діагностики з гострою хірургічною патологією (в основному, гострий апендицит) у 76% пацієток;

- клініка геморагічної форми АЯ в 4% пацієток-*virgo*;
- відсутність пунктату під час кульдоцентезу за наявності ознак внутрішньочеревної кровотечі у 6% пацієток.

Таким чином, чутливість діагностичної лапароскопії в діагностиці геморагічної форми АЯ склала 100%. У 14% випадків діагностичну лапароскопію виконано унаслідок геморагічного пунктату, розціненого як сумнівний, оскільки піддавався суб'єктивній оцінці.

Після проведеного оперативного лікування у 100 пацієток із геморагічною формою АЯ з'ясувалося, що середня крововтрата у пацієток із геморагічною формою АЯ склала $302,5 \pm 2,0$ мл: до 100 мл (легкий ступінь тяжкості) – у 32% пацієток, до 500мл (середній ступінь тяжкості) – у 43% пацієток, понад 500 мл (важкий ступінь) – у 25% пацієток.

Отже, питома вага операцій, виконаних у пацієток з мінімальною крововтратою (до 100 мл) склала 32%, з них у 14% жінок кровотеча з яєчника спонтанно припинилася. Даний факт розцінений нами як дефект діагностичного етапу.

Отже, на підставі аналізу діагностичних заходів, що проводяться пацієткам з підозрою на АЯ, нами були виявлені резерви оптимізації діагностики АЯ і її форми:

- після клінічної оцінки стану хворого проведення УЗД органів малого таза доцільно у пацієток без гемодинамічних розладів;
- при больовій формі і в частини хворих з геморагічною формою АЯ легкого ступеня кульдоцентез повинен проводитися не лише з діагностичною, але і з лікувальною метою (купірування больового синдрому за рахунок евакуації вільної рідини);
- евакуація максимальної кількості рідини з черевної порожнини може бути досягнута за рахунок точнішого визначення її об'єму при проведенні УЗД (у мл);

- об'єктивніша оцінка сумнівного (геморагічного пунктату) дозволить уникнути проведення діагностичних лапароскопій, а також оперативних втручань в частини пацієток з крововтратою до 100 мл.

Результати аналізу історій хвороби 200 пацієток, що поступили з приводу АЯ, дозволили виявити резерви оптимізації проведення діагностичних заходів і послужили підставою для складання їх алгоритмів.

Перший етап діагностики – це оцінка загального стану. У 57,5% пацієток були відсутні гемодинамічні розлади (показники артеріального тиску відповідали пульсу) і симптоми роздратування очеревини.

На другому етапі діагностики цим пацієткам проводилося УЗД органів малого тазу. У 9% пацієток вільна рідина в заматковому просторі не лоцировалася, у решти 81% пацієток вільна рідина лоцировалася в середньому об'ємі $32,1 \pm 3,3$ мл, при цьому, в 14% жінок об'єм вільної рідини в заматковому просторі склав понад 100 мл. У 2 пацієток-*virgo* рівень рідини склав до 100 мл, ехоскопічний характер рідини – анехогенний. Одній пацієтці-*virgo* з рівнем рідини більше 100 мл виконано діагностичну лапароскопію, в ході якої виявлена АЯ правого яєчника у стадії гемостазу з крововтратою 250 мл і проведена санаційна лапароскопія.

На третьому етапі діагностики за наявності вільної рідини в заматковому просторі 95% пацієткам з лікувально-діагностичною метою виконано кульдоцентез.

На четвертому етапі діагностики залежно від характеру отриманого пунктату визначалася подальша лікувально-діагностична тактика.

Серозно-геморагічна рідина отримана у 66% пацієток. Пацієткам виконано евакуацію вільної рідини в максимальному об'ємі від очікуваної кількості, визначеної під час УЗД, а також узятий матеріал на онкоцитологічне дослідження [82]. Цим 64% пацієток, а також 9%

пацієнткам, в яких не виявлена вільна рідина в заматковому просторі під час УЗД, і ще двом пацієнткам-*virgo* (з рівнем рідини до 100 мл з анехогенним характером) без гемодинамічних розладів призначено консервативне лікування. Проте пацієнткам-*virgo* проводився моніторинг УЗД, показників червоної крові і гемодинаміки протягом 3-5 годин. Вибрана тактика була ефективною (гемодинамічні показники, показники червоної крові були стабільними, приросту рівня рідини і зміна її характеру не виявлено), всім хворим продовжена консервативна терапія.

Так, консервативна тактика ведення вибрана для 100 пацієнток, оперативне лікування виконано 10 хворим. Діагностичних лапароскопій з приводу здобуття густо-геморагічного пунктату і уточнення форми АЯ у 60 пацієнток (28,6%) не виконувалось. Одинадцяти пацієнткам із реалізованою репродуктивною функцією і крововтратою до 100 мл проведено консервативне лікування (5,2%).

На першому етапі діагностики з врахуванням загального стану пацієнток виділена підгрупа, до якої увійшли 43 пацієнтки з гемодинамічними порушеннями у стадії компенсації і декомпенсації [97], наявністю симптомів роздратування очеревини, а також зі скаргами на виражену слабкість і непритомний стан. З них дві пацієнтки поступили в стані геморагічного шоку I-II ступеня і клінікою гемоперитонеуму, їм в екстреному порядку за життєвими показаннями виконана лапаротомія. Крововтрата у цих пацієнток склала 1500 мл і 2000 мл. У 77% пацієнток були симптоми роздратування очеревини, а також вказівки на порушення гемодинаміки (різка слабкість, переднепритомний стан) з моменту захворювання, яке до часу вступу в стаціонар було компенсовано.

На другому етапі діагностики 76% пацієнткам виконано кульдоцентез (98%). В двох пацієнток-*virgo* діагностичні заходи почалися з діагностичної лапароскопії, під час якої підтверджена геморагічна форма апоплексії яєчника і виконана маніпуляційна лапароскопія.

На третьому етапі діагностики подальша тактика визначалася за результатом кульдоцентезу. У 2% випадків пунктат не отриманий по технічних причинах через наявність згустків крові в просторі Дугласа. Не дивлячись на це, враховуючи симптоми гемоперитонеуму, цим пацієнткам виконано діагностичну лапароскопію, під час якої підтвердився гемоперитонеум і виконано маніпуляційну лапароскопію.

У 97% пацієток під час кульдоцентезу отримана лізірована кров, що послужило показанням до оперативного лікування в екстреному порядку.

Таким чином, диференційований підхід до проведення УЗД і кульдоцентезу у пацієток, що поступили з приводу АЯ, визначення кількості і якості вільної рідини в заматковому просторі і дослідження геморагічного пунктату не дозволили уникнути в 29% випадків діагностичної лапароскопії, а в 5% випадків, з крововтратою до 100 мл, у пацієток з реалізованою репродуктивною функцією оперативного втручання. Діагностичних лапароскопій з приводу уточнення форми АЯ і кровотечі, що продовжується, при крововтраті до 100 мл за цей період виконано не було. Кількість операцій при крововтраті до 100 мл скоротилося на 20%.

Лікувальні заходи при АЯ діляться на консервативне лікування (для больової форми) і оперативне лікування (для геморагічної форми) [30, 171].

Тактика ведення в гострому періоді при больовій формі АЯ зазвичай не викликає скрути і включає наступні заходи [23]:

- купірування больового синдрому;
- гемостатична терапія при здобутті з позадиматочного простору геморагічної рідини;
- дія на персистуючу інфекцію в яєчнику за наявності в анамнезі хронічного сальпінгоофориту;

- вживання преформованих чинників для зняття набряку в зоні ураження і відновлення мікроциркуляції в яєчнику;
- седативна терапія.

При хірургічному лікуванні пацієнок з геморагічною формою АЯ мають бути вирішені наступні завдання:

- вибір доступу оперативного втручання;
- визначення оптимального об'єму втручання на ураженому яєчнику;
- ревізія і санація черевної порожнини;
- за наявності супутньої патології в матці і придатках, що вимагають оперативного лікування (гідросальпінкс, субсерозні вузли на матці, кісти на колатеральному яєчнику, показання для хірургічної стерилізації тощо), за попереднім погодженням з хворою – додатковий об'єм оперативного втручання.

На першому етапі складання алгоритмів оперативного лікування проведено аналіз структури оперативних втручань, проведених у 88 пацієнок із геморагічною формою АЯ. Ендоскопічним доступом прооперовано 87,5% пацієнок, останніх пацієнок (12,5%) залежно від протипоказань до ендоскопії, а також досвіду хірурга, прооперовано лапаротомним доступом. У переважній більшості випадків оперативне втручання було представлене резекцією яєчника, тоді як санаційна лапароскопія і коагуляція судин яєчника застосовувалися у край рідко. Резекцію яєчника виконували не лише при розриві або крововиливі кісти жовтого тіла, що перевищує 5 см в діаметрі (28%), але і при неефективності проведення коагуляції судин при менших розмірах кіст жовтого тіла, а також при їх відсутності (72%). Питома вага оптимальних операцій при геморагічній формі АЯ – коагуляції судин яєчника або їх ушивання – склала 23%.

При аналізі патоморфологічного дослідження матеріалу, отриманого після резекції яєчника у 61 пацієнтки, переважав діагноз:

крововилив у кісту жовтого тіла (98,4%), лише в двох випадках (1,6%) – фолікулярний кістоз, гіпертекоз.

Отримана інформація змусила нас шукати резерви для оптимізації надання хірургічної допомоги пацієнткам з АЯ з врахуванням високої репродуктивної значущості цього органу [33, 175].

Для оптимізації оперативного лікування пацієнток із геморагічною формою АЯ ми враховували:

- ступінь компенсації крововтрати;
- протипоказання для лапароскопічного доступу;
- стадію гемостазу в яєчнику (кровотеча, що зупинилася або продовжується);
- наявність і розмір кістозної трансформації жовтого тіла, а також вираженість деструктивних змін в стінці кісти.

Під час операції ми неодноразово спостерігали феномен «само-енуклеації» жовтого тіла, обумовлений його повним відшаруванням при кровотечі, що продовжується. Енуклеація жовтого тіла без посічення довколишніх тканин була використана нами при неефективності коагуляції судин яєчника з кістозною трансформацією до 5 см в діаметрі або без неї.

Тупим шляхом виконано розширення зони розриву, витягання жовтого тіла з подальшою коагуляцією судин його ложа. На наш погляд, цей об'єм оперативного втручання є більш щадним порівняно з резекцією яєчника в межах здорових тканин, хоча і вимагає відповідної оперативної техніки [24, 30].

Таким чином, резервами мінімізації оперативного втручання на яєчнику у пацієнток з АЯ є:

- підвищення відповідальності хірурга при виборі об'єму операції;
- вдосконалення оперативної техніки хірурга і використання більш щадного об'єму хірургічного лікування – енуклеації жовтого тіла;

- можливість додаткової медикаментозної дії на систему гемостазу пацієток із АЯ з врахуванням виявлених у них порушень з метою підвищення ефективності хірургічного (коагуляційного) гемостазу.

Прооперовано 83 пацієтки з приводу АЯ, що ускладнилася внутрішньочеревною кровотечею. З них у 82 пацієток (98,8%) була клініка гемоперитонеуму зі стабільними показниками гемодинаміки. У 6 пацієток були відносні протипоказання для відеолапароскопічної операції (ожиріння II-III ступеня – 2 жінки, виражений спайковий процес органів черевної порожнини – 4 жінки). Їм і ще двом пацієткам, що поступили в стані геморагічного шоку II ступеня (абсолютне протипоказання для лапароскопії), була виконано лапаротомію (8,4%). В 76 хворих (91,6%) вибраний ендоскопічний доступ оперативного лікування.

Отже, при оперативному лікуванні геморагічної форми АЯ з огляду на наявність протипоказань і тяжкість стану хворих лапароскопічний доступ неможливий в 100% випадків.

Об'єм оперативного втручання на яєчнику залежав від ступеня гемостазу в ньому, а також від розмірів кістозно зміненого жовтого тіла [115, 175]. Прооперовано з врахуванням алгоритму 83 пацієтки.

Час операції, в середньому, склав $38,7 \pm 0,8$ хв. Післяопераційний період у цих пацієток мав перебіг без ускладнень і склав, в середньому, $5,2 \pm 0,5$ дня.

Отримані результати використання удосконаленого нами алгоритму свідчили про певний успіх порівняно з вихідною структурою оперативних втручань на яєчниках у пацієток із геморагічною формою АЯ, частота резекцій яєчників скоротилася в 3,5 разу, частота коагуляцій судин під час лапароскопії або ушивань яєчника при лапаротомії зросла в 2,2 разу, енуклеація жовтого тіла виконано в 21,7%. Але досягнення, засновані лише на вдосконаленні оперативної техніки, нас не задовільнили. Неефективність коагуляційного гемостазу унаслідок підвищеної

васкуляризації і крихкості судин яєчника в 31,7% випадків змусила хірурга вдатися до розширення об'єму оперативного втручання. Дія на порушення в системі гемостазу, виявлені нами у пацієток з геморагічною формою АЯ, стало ще одним резервом мінімізації оперативної травми яєчника.

Проведені дослідження системи гемостазу у пацієток з АЯ в гострий період свідчать про порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу (тромбоцитопатія, тромбоцитопенія), підвищеному фібринолізі (високий рівень Д-димера в пунктаті). Додаткова дія на тромбоцитарну і коагуляційну ланки гемостазу у пацієток із геморагічною формою АЯ є в даному випадку патогенетично обґрунтованою. Наявність дезагрегаційної тромбоцитопатії і місцевого (у зоні кровотоку яєчника) гіперфібринолізу у пацієток із геморагічною формою АЯ дозволили нам обґрунтувати вживання препаратів транексамової кислоти – для стимуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу і зниження фібринолітичної активності крові в місцевому кровотоку, як доповнення до хірургічного гемостазу [142].

На третьому етапі нашої роботи з оптимізації хірургічної допомоги пацієткам з АЯ виділена підгрупа з 20 пацієток, що поступили з клінічними проявами геморагічної форми АЯ. Цим пацієткам в передопераційному періоді застосовували з врахуванням протипоказань внутрішньовенне введення транексамової кислоти – до 500 мг. Критеріями виключення з'явилися протипоказання до введення препаратів (таких пацієток не було), а також стан геморагічного шоку у пацієток. З моменту вступу в стаціонар всім цим пацієткам була проведена діагностика і лікування згідно розробленим алгоритмам.

Отже, всім пацієткам (100%) виконано оперативне лікування ендоскопічним доступом. При ревізії органів малого таза встановлено, що у 4 пацієток (20%) кровотеча з яєчника припинилася, а у 16 па-

цієнок (80%) кровотеча продовжувалася. У 19 пацієнок з 20 кістозна трансформація жовтого тіла яєчника не перевищувала 5 см і у двох пацієнок вона була більше 5 см. Коагуляція судин яєчника з метою гемостазу виявилася неефективною лише у однієї пацієнтки (5%) і зажадала розширення об'єму оперативного втручання до енуклеації жовтого тіла з подальшою коагуляцією його ложа. При цьому, коагуляція тканини яєчника була максимально щадною. Час оперативного втручання у цих пацієнок в середньому склав $23,5 \pm 0,9$ хв, що достовірно менше ($p < 0,001$), ніж у пацієнок без вживання гемостатичних препаратів ($38,7 \pm 0,8$ хв), в середньому, на 15 хв. У післяопераційному періоді ускладнень у пацієнок виявлено не було. У ранньому післяопераційному періоді проводилися заходи, спрямовані на профілактику гнійно-септичних ускладнень, післяопераційного спайкового процесу, зниження набряку тканини яєчника, відновлення мікроциркуляції в яєчнику. Перебування в стаціонарі склало, в середньому, 5 діб.

Таким чином, включення в алгоритм лікування пацієнок з геморагічною формою АЯ передопераційного введення гемостатичних препаратів дозволило звести до мінімуму такий об'єм оперативного втручання, як резекція яєчника (5%), збільшити кількість щадних об'ємів (санаційна лапароскопія, коагуляція судин яєчника) до 92,5%, скоротити час операції, в середньому, на 15 хвилин.

При проспективному аналізі даних 20 пацієнок, прооперованих вживанням гемостатичних препаратів, протягом шести місяців після госпіталізації, рецидивів апоплексії яєчника не спостерігалось.

Госпітальний етап лікування апоплексії яєчника закінчується розробкою рекомендацій пацієнтці на період реабілітації. В той же час дуже поважно виявити у жінки чинники ризику рецидиву апоплексії яєчника і їх прогностичне значення. Так, питома вага АЯ з рецидивуючим перебігом, в середньому, склала 20% (40 з 200 жінок із АЯ).

Рецидивуючий перебіг апоплексії яєчника характеризується повторенням цієї патології у однієї пацієнтки більше одного разу протягом репродуктивного періоду і в 87,5% випадків супроводжується підвищеною тривожністю пацієнтки із цього приводу [38, 177].

У нашому дослідженні рецидивуючий перебіг АЯ відмічений у 40 пацієнток (20,0%): в 15 – геморагічна і в 25 – больова форма. Лише больова форма АЯ відмічена у 7 (17,5%) пацієнток, чергування больової і геморагічної форм в 31 (77,5%) і у двох пацієнток відмічена лише геморагічна форма.

Протягом року рецидив захворювання відмічений в 2 з 40 пацієнток (5,0%), від року до двох – у 17 пацієнток (45,0%), більше двох років – у 20 пацієнток (50,0%).

При цьому в однієї із 40 пацієнток (2,5%) перебіг захворювання прийняв стійкий характер: апоплексія яєчника супроводжувалася госпіталізацією дев'ять разів протягом семи років (двічі – з геморагічною формою, сім разів – з больовою формою) і часто виникала на тлі спокою.

Підгрупою порівняння з'явилися 160 пацієнток з 1 групи (80,0%), що не мали рецидивів АЯ.

Всі пацієнтки без виключення мали гінекологічну патологію. Достовірні відмінності з групою порівняння відмічені по наступних нозологіях: хронічні запальні захворювання матки і придатків (62,5% і 34,7%) і ІПСШ (62,5 і 13,9%). У 62,5% випадків у пацієнток з рецидивами АЯ були оперативні втручання на матці і придатках, що достовірно частіше, ніж в підгрупі порівняння (9,7%). Акушерський анамнез пацієнток з рецидивами АЯ достовірно більш обтяжений, порівняно з таким у всій групі 1, безпліддям і репродуктивними втратами (55,0 і 26,9%).

Пацієнтки з рецидивами АЯ відносяться до середнього репродуктивного віку і достовірно частіше, ніж у пацієнток групи 1, що не мали рецидивів АЯ, страждають екстрагенітальними захворюваннями.

У структурі екстрагенітальних захворювань переважають клінічні маркери ДСТ, прояви геморагічного діатезу, а також обтяжений родинний тромбофілічний анамнез. Всі пацієнтки цієї підгрупи мають також обтяжений гінекологічний (висока питома вага запальних захворювань і оперативних втручань на геніталіях) і репродуктивний анамнез (порушення репродуктивної функції).

З метою створення прогностичної шкали чинників ризику щодо рецидиву АЯ нами були вибрані чинники ризику із статистично значимими відмінностями з групою порівняння при $p < 0,05$.

Таким чином, до чинників ризику щодо розвитку рецидиву АЯ відносяться: прояви геморагічного діатезу, оперативні втручання на придатках матки, запальні захворювання матки і придатків, екстрагенітальна патологія, пізніше менархе, наявність репродуктивних втрат, обтяжений тромбофілічний анамнез, клінічні маркери ДСТ.

У основу розробки прогностичної шкали узята модифікація імовірного методу Байеса – методу нормованих інтенсивних показників [87]. Для визначення значення кожного чинника ризику рецидиву АЯ використано обчислення прогностичних, вагових індексів, нормованих інтенсивних і інтегрованих показників.

В результаті проведеної роботи створена прогностична шкала чинників ризику рецидиву АЯ з врахуванням виявлених чинників ризику у пацієнток з рецидивуючим перебігом АЯ, що включає різні чинники, їх градації, «вагові індекси», прогностичні коефіцієнти. Чинники з мінімальною ступенем ризику оцінені на один бал, чинники середнього ступеня ризику на два бали, а чинники високого ступеня ризику – на три бали.

До підгрупи мінімального ризику по рецидиву АЯ увійшло 12 пацієнток, що набрали до 5 балів; до підгрупи середнього ризику (від 6 до 9 балів) увійшло 10 жінок; у підгрупу високого ризику – понад 9 балів – 18 пацієнток.

Прогнозування рецидивів АЯ у жінок при виписці із стаціонару вимагає проведення активних реабілітаційних заходів, а також заходів по профілактиці повтору цієї гострої патології яєчників у жінок репродуктивного віку з метою збереження або відновлення їх фертильності.

Отже, результати проведених досліджень підтверджують ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, що дозволяє рекомендувати їх в практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення завдання щодо підвищення ефективності діагностики та лікування різних форм апоплексії яєчника на підставі розробки і впровадження диференційованого підходу до діагностики й лікування із використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції.

1. Аналіз даних сучасної літератури свідчить про значну частоту апоплексії яєчника у жінок репродуктивного віку та недостатню ефективність загальноприйнятих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. Серед основних факторів ризику апоплексії яєчника слід виділити перенесені гінекологічні захворювання (запальні процеси, порушення менструальної функції та передменструальний синдром), репродуктивні втрати, нереалізовану репродуктивну функцію. При геморагічній формі частіше мали місце ранній сексуальний дебют та перенесені запальні процеси репродуктивної системи. Із соматичних факторів ризику у 43% зустрічалися порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу, а у 32% – клінічні маркери дисплазії сполучної тканини.

3. У патогенезі апоплексії яєчника мала місце наявність маркерів ендотеліальної дисфункції (чинник Віллебранда, оксид азоту), зниження кількості і агрегаційної здатності тромбоцитів. Межовий високий вміст Д-димера в отриманому пунктаті при геморагічній формі свідчить про процеси інтенсивного місцевого тромбоутворення в пошкодженому яєчнику з подальшим лізисом фібринових згустків, що утворилися. Помірна гіпергомоцистеїнемія підтверджує, що пусковим механізмом розвитку апоплексії яєчника є процеси місцевого тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції в судинах яєчника (стадія ішемії, крововиливу) з подальшим виснаженням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, місцевим фібринолізом (стадія внутрішньочеревної кровотечі).

4. Наявність дезагрегаційної тромбоцитопатії і місцевого (у зоні кровотоку яєчника) гіперфібринолізу у пацієток із геморагічною формою апоплексії яєчника є обґрунтуванням для додаткового використання препаратів транексамової кислоти – для стимуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу і зниження фібринолітичної активності крові в місцевому кровотоку, як доповнення до хірургічного гемостазу.

5. Для оптимізації діагностики апоплексії яєчника та її форми необхідно використовувати наступні моменти:

- після клінічної оцінки стану хворої проведення ультразвукового дослідження органів малого таза доцільно у пацієток без гемодинамічних розладів;

- при больовій формі і в частини хворих із геморагічною формою легкого ступеня кульдоцентез повинен проводитися не лише з діагностичною, але й з лікувальною метою (купірування больового синдрому за рахунок евакуації вільної рідини);

- евакуація максимальної кількості рідини з черевної порожнини може бути досягнута за рахунок точнішого визначення її об'єму при проведенні ультразвукового дослідження (у мл);

- об'єктивніша оцінка сумнівного (геморагічного пунктату) дозволить уникнути проведення діагностичної лапароскопії, а також оперативних втручань в частини пацієток з крововтратою до 100 мл.

6. До чинників ризику щодо розвитку рецидиву апоплексії яєчника відносяться: прояви геморагічного діатезу, оперативні втручання на придатках матки, запальні захворювання матки і придатків, екстрагенітальна патологія, пізніше менархе, наявність репродуктивних втрат, обтяжений тромбофілічний анамнез, клінічні маркери дисплазії сполучної тканини.

7. Використання удосконаленого нами алгоритму (передопераційне використання транексамової кислоти) дозволило у пацієток

із геморагічною формою апоплексії яєчника скоротити частоту резекцій яєчників в 3,5 разу, рівень коагуляцій судин під час лапароскопії або ушивань яєчника при лапаротомії зріс в 2,2 разу, енуклеація жовтого тіла – на 21,7%. Неефективність коагуляційного гемостазу внаслідок підвищеної васкуляризації і крихкості судин яєчника в 31,7% випадків змушувала розширювати об'єм оперативного втручання. Дія на порушення в системі гемостазу, виявлена нами у пацієнток з геморагічною формою апоплексії яєчника, є резервом мінімізації оперативної травми яєчника.

ПРАКТИЧНІ РЕКОНДАЦІЇ

1. Диференційований підхід до проведення ультразвукового дослідження і кульдоцентезу у пацієнок із апоплексією яєчника, визначення кількості й якості вільної рідини в зматковому просторі і дослідження геморагічного пунктату не дозволили уникнути в 29% випадків діагностичної лапароскопії, а в 5% випадків із крововтратою до 100 мл у пацієнок з реалізованою репродуктивною функцією – оперативного втручання. Діагностичні лапароскопії з приводу уточнення форми апоплексії яєчника і кровотечі до 100 мл проводити не обов'язково, що призводить до скорочення оперативних втручань на 20%.

2. Для прогнозування апоплексії яєчника у жінок груп високого ризику необхідно використовувати таблицю прогностичної значущості чинників ризику рецидиву апоплексії яєчника:

Фактор ризику рецидиву	Питома вага у групі з рецидивом АЯ	Питома вага у групі порівняння	Вага фактора	Нормований інтенсивний показник	Прогностична значимість	Бали
	рецидив	порівняння	пререцидив / порівняння	пререцидив	R прогностична	
Геморагічний діатез	50,0	3,9	12,8	5,0	64,1	3
Оперативні втручання на придатках матки	62,5	9,7	6,4	6,3	40,3	3
Запальні захворювання матки і придатків в анамнезі	62,5	34,7	1,8	6,3	11,3	2
Репродуктивні втрати (викидні і позаматкова вагітність)	55,0	26,9	2,0	5,5	11,3	2
Поєднана екстрагенітальна патологія	87,5	72,2	1,2	8,8	10,6	2
Пізнє менархе	37,5	16,1	2,3	3,8	8,7	2
Клінічні маркери ДСТ	50,0	29,2	1,7	5,0	8,6	2
Тромбофілічний спадковий анамнез	20,0	8,9	2,3	2,0	4,5	1
Всього			30,6	42,5	159,3	17

Примітка. При сумі балів до 5 – ризик мінімальний; від 6 до 9 – середній більше 9 балів – високий.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ. Современные методы диагностики в репродуктологии. Запорожский медицинский журнал. 2014;5(86):89-96.
2. Адамян АВ, Козаченко АВ, Кондратович ЛМ. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез. Проблемы репродукции. 2013;6:7-13.
3. Андрейчин СМ, Голомаша ТО. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію. Інфекційні хвороби. 2012;1:84-8.
4. Архипкина ТЛ, Любимова ЛП. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016;10(3):24-8.
5. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56-62.
6. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Медичний альманах. 2015;4:98-101.
7. Балакшина НГ. Факторы риска апоплексии яичника. Сибирский медицинский журнал. 2017;4(22):45-8.
8. Баранов ВС. Генетична основа схильності до деяких загальних мультифакторіальних захворювань. Медична генетика. 2014;3(3):102-12.
9. Башмакова НВ, Черкасский АВ, Третьякова ТБ. Роль полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза в прогнозировании тяжести послеоперационного спаечного процесса у гинекологических больных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;5:52-5.
10. Бойко ВІ, Єжова АВ. Сучасні аспекти патогенезу безпліддя у пацієнток з генітальним ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;25(1):355-9.

11. Бойко ВІ, Калашник НВ, Бойко АВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників: навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет; 2019. 267 с.
12. Бойчук ЮД, ред. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. Харків: Вид. Рожко СГ; 2017. 488 с.
13. 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.
14. Венцківський БМ, Жегулович ЮВ. Рецидив апоплексії яєчників. Ендокринні чинники, профілактика. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2010;1(30):83-7.
15. Венцківська ІБ, Прощенко ОМ, Загородня ОС. Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому. Здоров'я жінки. 2015;1:83–6.
16. Венцківський БМ, Жегулович ВГ, Жегулович ЮВ. Оваріальний резерв при хірургії яєчника. Гемостаз путем временной компрессии как альтернатива воздействия физических энергий и химических средств на яичник. Репродуктивная медицина. Восточная Европа. 2019;9(2):120-6.
17. Венцківський БМ, ред. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології (довідник). Київ: РА Гармонія; 2017. 167 с.
18. Венцковський БМ, Жегулович ВГ, Жегулович ЮВ. Новые подходы к лечению апоплексии яичника для сохранения и восстановления репродуктивной функции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(6): 686-701.
19. Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Веропотвелян НП, Журавлева СА. Профилактика спайкообразования при гинекологических

операціях на органах малого таза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):63-70.

20. Веропотвелян ПН. Репродуктивное здоровье женщины – одна из важнейших проблем государства. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2017;3:34-46.

21. Виноградова ОП, Бирючкова ОА, Коршунов ГВ, 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.

22. Вовк ИБ. Влияние хирургического лечения эндометриомы яичников на овариальный резерв: итоги систематического обзора и мета-анализа. Проблемы женского здоровья. 2012;3:74-7.

23. Вовк ІБ, Чубей ГВ, Подоляка ДВ. Пухлиноподібні ураження яєчників: етіологія, патогенез, діагностика та лікування. Здоров'я жінки. 2013;2:112-8.

24. Волошин АА. Прогнозирование спаечного процесса у гинекологических больных с различным объемом оперативного вмешательства в анамнезе. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(6, ч. 1):21-4.

25. Волошин ОА. Найближчі та віддалені ускладнення ендоскопічного лікування генітального ендометріозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014;23(6, ч. 1):140-6.

26. Волянська АГ, Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при апоплексії яєчників. Вісник морської медицини. 2015;2:112-7.

27. Гаспаров АС, Тер-Овакимян АЭ, Хилькевич ЕГ, Косаченко АГ. Апоплексия яичника и разрывы кист яичников. Москва: МИА, 2009. 176 с.

28. Гібсон ОО, Макарчук ОМ, Римарчук МИ, Островська ОМ, Вакалюк ЛМ. Роль судинних факторів роста як регулятора процесів ангиогенезу на етапі формування імплантаційного потенціалу у жінок з маточним фактором безпліддя. *Здоров'я жінки*. 2019;6:27-33.
29. Гладчук ІЗ, Волянська АГ, Назаренко ОЯ. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при апоплексії яєчників: *Вісник морської медицини*. 2015;2(3):110-7.
30. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ, Ткаченко РО. Внутрішньочеревні кровотечі в гінекології. Одеса: ОНМедУ; 2021; 111 с.
31. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ, Шпрайдун КМ. Сучасна концепція надання допомоги жінкам з апоплексією яєчника. *Одеський медичний журнал*. 2021;5:18-23.
32. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ. Особливості прогестерон-синтетичних і апоптотичних процесів у структурних елементах жовтого тіла при апоплексії яєчника. *Інтегративна антропологія*. 2017;2(30):22-5.
33. Горбунова ОВ, Марьянчик НА. Оптимизация лечения бесплодия у женщин с доброкачественными новообразованиями яичников и ановуляцией. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013;25(5, ч. 1):336-9.
34. Грінкевич ТМ, Сміян СА, Нікітіна ІМ. Ефективність комбінованого методу лікування ендометріозу яєчників. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011;14(55):83-5.
35. Грузева ТС. Інноваційна сутність та стратегічний і практичний потенціал нової європейської політики «Здоров'я-2020». *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3(1):25-33.
36. Джанабаева РК, Байназарова ГМ. Неотложная ультразвуковая диагностика при апоплексии яичника. *Вестник КазНМУ*. 2017;3(2):112-4.
37. Дзьомбак ВБ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із порушенням менструальної функції в пубертатному періоді [дисертація]. Івано-Франківськ; ІФМУ; 2018. 164 с.

38. Дронова ВЛ, Луценко ВЛ, Теслюк РС, Насташенко МИ. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости. *Эндокринология*. 2014;3(17):22-8.
39. Дубовая АВ. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации. *Здоровье ребенка*. 2011;5(32):93-6.
40. Дубоссарська ЮО, Пузій ОМ, Губар ІО. Клініко-гормональні особливості та оваріальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016;2(38):183-8.
41. Дубчак АЄ, Мілевський ОВ, Обейд НМ. Репродуктивне здоров'я жінок з безплідністю, яким проведено органзберігаюче хірургічне лікування на придатках матки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;1(41):63-9.
42. Дудченко МА. Дифференціальна діагностика острого живота и псевдоабдоминального синдрому и тактика их лечения. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012;1(4):107-10.
43. Еркенова СЕ, Бейсембаева МК, Муртаева ДА, Нурмамбетова РИ. Состояние яичников после оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. *Вестник КазНМУ*. 2014;3(3):65-9.
44. Жабченко ІА. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;2(46):57-61.
45. Жаркин НА, Бутова НА, Кравченко ТГ. Пеллоидотерапия в реабилитации пациенток после апоплексии яичника. *Акушерство и гинекология*. 2014;6:83-7.
46. Жаркин НА, Ткаченко ЛВ, Кравченко ТГ, Гриценко ІВ. Апоплексия яичника и ее влияние на репродуктивное здоровье. *Вестник волгоградского медицинского университета*. 2015;1(53):10-4.

47. Жаркіх АВ, Круть ЮЯ, Сюсюка ВГ, Панасюк ДВ. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології. Запоріжжя: ЗДМУ; 2016. 105 с.
48. Железна Г. Біохімічні особливості колагенового обміну при лікуванні нетримання сечі у жінок. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2012;17(3-4):68-74.
49. 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.
50. Жук СІ, Воробей-Вихівська ВМ, Атаманчук ІМ. Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2015;6:172-4.
51. Жук СИ, Бондаренко КК. Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин. Здоров'я жінки. 2016; 8:37-40.
52. Завгородний СН, Ганжий ВВ, Рылов АИ. Видеолапароскопические оперативные вмешательства в ургентной хирургии. Science Rise. 2016;3/3(20):64-68.
53. 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.
54. Запорожан ВМ, ред. Акушерство та гінекологія. Т. 4. Оперативна гінекологія. Київ: ВСВ Медицина; 2014. 704 с.
55. Заремба ЄХ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію. AML XXI. 2015;2:14-8.
56. Зозуля ІС, ред. Медицина невідкладних станів: екстрена (швидка) медична допомога: підручник. 3-є вид., перер. і доп. Київ: ВСВ Медицина, 2017. 960 с.

57. Іщак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:48-51.
58. Іщак ОМ. Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4(49):93-8.
59. Іщак ОМ. Клінічні аспекти різних форм апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2018;1(127):92-5.
60. Іщак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017;10:119-21.
61. Іщак ОМ. Особливості гемостазу у пацієток до та після перенесеної апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3(48):71-4.
62. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. Клиническая иммунология и аллергология. Київ: Фенікс; 2009. 342 с.
63. Килимчук В. Гіпергомоцистеїнемія як модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2021;23-24:516-7.
64. Кириллов АВ. Клинико-морфологические особенности различных форм апоплексии яичника. Бюллетень сибирской медицины. 2016;1(7):76-9.
65. Коваленко ВМ, Андрушко ІІ, Талаєва ТВ. Рівень гомоцистеїну в крові у хворих на ішемічну хворобу серця та його зв'язок зі статусом вітамінів В2, В6, В9, В12. Галицький лікарський вісник. 2019;3:36-8.
66. Козуб ЄО. Особливості гестації у пацієток після перенесеної апоплексії яєчника. Акушерство. 2022;2(2):5-12.
67. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.
68. Козуб ММ, Козуб МІ, Медведєв МВ, Сикал ІМ, Гирман ЛІ, Сокол МП, та ін. Гострий живіт в акушерстві та гінекології: Навчально-

методичний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України. Харків: ХМАПО; 2017. 136 с.

69. Колесник ВЛ, Мартинова ВВ. Особливості соматичного здоров'я пацієток з різними формами апоплексії яєчника. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;4:31-2.

70. Кох ЛИ. Особенности эхографической картины с цветной доплерометрией после перенесенной апоплексии яичника. В: Медицина в Кузбассе: Материалы XII Российской научно-практической конференции «Нерешенные и дискуссионные вопросы в акушерстве и гинекологии». 2016;4:47-9.

71. Кулезнева ЮВ, Израилов РЕ, Лемешко ЗА. Ультразвуковое исследование в диагностике и лечении острого аппендицита: монографія. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА; 2014. 69 с.

72. 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(20): 9-13.

73. Ластовецкая ОБ. Молекулярно-генетическое исследование частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов MTHFR и MTR у женщин с эмбриональными потерями. Austria-science. 2020;37(1):37.

74. Ластовецька ОБ, Булавенко 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.

75. Ластовецька ОБ, Булавенко ОВ. Оцінка ефективності використання 5-метилтетрагідрофолата за показниками гомоцистеїну, метіоніну та бетаїну у вагітних жінок із поліморфізмом rs1801133 (677 C>T) гена

МТНFR. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;4(24):631-6.

76. Лецишин ІМ, Охоцька ОІ, Криворчук ІГ, Гойда СМ. Хірургічне лікування апоплексії яєчника і гострого апендициту. Хірургія України. 2012;4:76-82.

77. Лихачев ВК. Практическая гинекология с неотложными состояниями: руководство для врачей. Москва: МИА, 2013. 840 с.

78. 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.

79. Ліщиновська ТО. Патоморфологічна характеристика апоплексії яєчників у жінок репродуктивного віку [автореферат]. Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2013. 21 с.

80. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1: 80–2.

81. Луцюк МБ, Заїчко НВ, Григор'єва ГС. Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування. Рациональна фармакотерапія. 2013;4(29):55-60.

82. Макарчук ОМ, Римарчук ОМ, Драгомирецький ЛВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2015;2:18-9.

83. Мальцева ЛИ, Полукеева АС, Гарифуллова ЮВ. Роль вітаміна D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. Практическая медицина. 2015;1(86):26-31.

84. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.
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. Машкина ЕВ, Коваленко КА, Гутникова ЛВ. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности. Медицинская генетика. 2013;1:40-5.
87. Мінцер О.П. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100-3.
88. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2016. 540 с.
89. Назаренко ЛГ. Дисплазія сполучної тканини: роль у ліквідації та проблеми гестації. Жіночий лікар. 2019;1:42-8.
90. Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ, Димитрова НВ. Характеристика контамінації умовно-патогенною мікрофлорою статевих шляхів у жінок з апоплексією яєчника. 2012;11(3, ч. 2):34-9.
91. Назаренко ОЯ. Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку [автореферат]. Вінниця; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; 2014. 37 с.
92. Німенький МВ. Вплив оперованих яєчників на репродуктивну функцію жінок. 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» (20 квітня 2016 року, м. Київ). 2016;27(1):225.
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. Носенко ОМ. Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2008. 41 с.
95. Ночвіна ОА. Стан системи гемостазу як характеристика функції ендотелію у жінок з синдромом хронічного тазового болю. Здоров'я жінки. 2016;3:106-12.
96. Няньковський СЛ, Добрик ОО, Іськів МЮ. Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології. Сучасна педіатрія. 2016;1(73):131-6.
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 зміни функціонального стану яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;38:77-83.
99. 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.
100. Патей ПМ. Прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;39:70-5.
101. Патей ПМ. Сучасні аспекти різних форм апоплексії яєчника В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемости «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ; 2019;36:115.
102. Пікуль ЮЛ. Сучасні можливості ендоскопічних операцій при ургентних станах в гінекології. Збірник наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (21 листопада 2017 року, м. Київ). 2017;28(3):196.

103. Подольський ВлВ, Подольський ВВ, Тіщенко ІК, Стрижак СК. Оксидативний стрес як важливий патогенетичний механізм розвитку змін репродуктивного здоров'я жінок ыз соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу. Здоров'я жінки. 2017;3:23-7.

104. Резолюція експертної ради «Оптимізація служби планування сім'ї в Україні в реалізації сучасної стратегії збереження здоров'я жінки». Охорона здоров'я. 2017;8(3):35. WWW.REPRODUCT-ENDO.COM / WWW.REPRODUCT-ENDO.COM.UA ISSN 2309-4117

105. Романова ФА, Пісоцька ЛА, Дзяк ГВ. Невідкладні стани при анемічному та геморагічному синдромах: Навчальний посібник. Дніпропетровськ, 2012. 134 с.

106. 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.

107. Сердюк ГП. Підходи до терапії хворих з апоплексією яєчника. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;2:8-9.

108. Ситнікова ОВ, Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ, Ліщиновська ТО. Особливості жовтого тіла при апоплексії яєчника з мінімальною та помірною внутрішньочеревною кровотечею. Буковинський медичний вісник. 2019;1:131-4.

109. Слабкий ГО. Система громадського здоров'я: бачення Всесвітньої організації охорони здоров'я. Журнал заступника головного лікаря. 2016;5(16):51-61.

110. Содномова НВ. Морфологические аспекты различных форм апоплексии яичников. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». Красноярск, 2015. с. 55-8.

111. Солейко ОВ, Рикало НА, Осипенко ІІ, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування: Навчальний посібник. Вінниця: Нова Книга; 2014. 166 с.

112. Соснова ЕА, Гасимова УР. Изменения функционального состояния яичников у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих хирургических вмешательств на органах малого таза. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2014;2:32-6.

113. Сухоставець Н. До питання етіопатогенезу апоплексії яєчника. *Věda a perspektívy*. 2022;5(12):193-9.

114. Сухоставець НІ. Оптимізація діагностики та тактики ведення вагітних з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників. *Здоров'я жінки*. 2017;7:63-6.

115. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ. Роль відносної гіперпролактинемії у генезі розвитку функціональних кист яєчників. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;3(53):23-8.

116. Тучкіна ІО, Вигівська ЛА, Мальцев ГВ, уклад. Гострий живіт у гінекологічній практиці: метод. вказівка для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів. Харків: ХНМУ; 2013. 45 с.

117. Фаткина ОА, Сибирская ЕВ, Поддубный ТМ, Глыбина ТМ Алгоритм обследования и лечения девочек с аппендикулярно-генитальным синдромом. *Проблемы репродукции*. 2014;20(1):33-40.

118. Фесай ОА. Аналіз частоти поліморфізму генів фолатного циклу в жінок різних регіонів України: власне дослідження та огляд. *Міждис-*

циплінарні проблеми. 2018;4(42):21-7. WWW.REPRODUCT-ENDO.COM / WWW.REPRODUCT-ENDO.COM.UA ISSN 2309-4117.

119. Фомін ПД, Усенко ОЮ, Березницький ЯС, ред. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги). Київ: Бібліотека Здоров'я України, 2018. 354 с.

120. Хайбуллина АР, Сахаутдинова ИВ, Кулешова ТП, Зулкарнеева ЭМ, Муслимова СЮ, Таюпова ИМ. Острый живот в гинекологии: учебное пособие для студентов старших курсов. Уфа: Изд-во БашНИПИнефть; 2014. 56 с.

121. Чубатий АІ. Апоплексія яєчника як прояв дисгормональних порушень у підлітковому віці. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;2:150-2.

122. Чубатий АІ. Диференційований підхід до ведення дівчат-підлітків з апоплексією яєчника. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(2):139-43.

123. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ; ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с.

124. Albamonte MI, Albamonte MS, Stella I, Zuccardi L, Vitullo AD. The infant and pubertal human ovary: Balbiani's body-associated VASA expression, immunohistochemical detection of apoptosis-related BCL2 and BAX proteins, and DNA fragmentation. Hum Reprod. 2013 Mar;28(3):698-706. DOI: 10.1093/humrep/des453. Epub 2013 Jan 12.

125. 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.

126. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the Enigma Continues. Med Sci Monit. 2018;24:4288-94.

127. Benaceraf BR, Finkler NJ, Knapp RC. Sonographic accuracy in the diagnosis of ovarian masses. *Reprod Med*. 2020;35:491-5.
128. 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.
129. Brannstrom M, Friden B. Immune regulation of corpus luteum function. *Semin Reprod Endocrinol*. 2017;15:4:363-70.
130. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(6):336-43.
131. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res*. 2019;43:3-7.
132. Childress KJ, Santos XM, Perez-Milicua G, Hakim J, Adeyemi-Fowode O, Bercaw-Pratt JL, Dietrich JE. Intraoperative Rupture of Ovarian Dermoid Cysts in the Pediatric and Adolescent Population: Should This Change Your Surgical Management? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(6):636-40.
133. Corr BR, Winter A, Sammel M. Effectiveness and Safety of Expanded Perioperative Thromboprophylaxis in Complex Gynecologic Surgery. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):81-9. DOI 10.1016/j.ygyno.2015.07.017.
134. Cotirlet A, Motoc I, Nedelcu MD. Laparoscopy for management of nontraumatic acute abdomen. *Surg Endosc. Other Intervent Techniques*. 2014;28:57.
135. Cretel T. Hemoperitoneum of ovarian origin complicating antivitamin K treatment . *Rev Med Interne*. 2020;21(5):428-34.
136. Emoto M. Use of transvaginal color Doppler ultrasound in the diagnosis of ovarian bleeding: a report of 10 cases. *Obstet Gynaecol Res*. 2018;24(4):247-50.
137. Fraser HM, Hastings JM, Allan D, Morris KD, Rudge JS, Wiegand SJ. Inhibition of Delta-Like Ligand 4 Induces Luteal Hypervascularization

Followed by Functional and Structural Luteolysis in the Primate Ovary
Endocrinol. 2012;153(4):1972-83.

138. Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Feb;12(1):18-27. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178.PMID: 32041389

139. Gladchuk I, Nazarenko O, Volyanska A, Kozhakov V. Modern concept of rendering aid to women with ovarian hemorrhages. *Aluna Public House Emerg Med Serv.* 2021;8(2):84-9.

140. 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. DOI: 10.14744/tjtes.2020.07045.

141. Hallatt JG, Steele CH, Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;149:59-63.

142. Hellmut G. Augustin PD. Vascular Morphogenesis in the Ovary. *Clin Obstet&Gynaecol.* 2020;14(6):867-882. DOI 10.1053/beog.2000.0132

143. Hong G, Vilz TO, Kalff JC, Wehner S. Peritoneal adhesion formation. *Chirurg.* 2015;86(2):175-80.

144. 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):2058460120949246.

145. Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K. CT and MR imaging of gynecologic emergencies radiographics. 2017Sep-Oct;37(5):1569-86.

146. Jearwattanakanok 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.

147. Johnson VE. Ovarian apoplexy. *Amer J Surg.* 2018;9(3):538-42.
148. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol.* 2004 Jun;62(1-2):61-8. DOI: 10.1016/j.jri.2003.09.004.
149. Kim JH, Lee SM, Lee JH, Jo YuR, Moon MH, Shin J, Kim BJ, et al. Successful Conservative Management of Ruptured Ovarian Cysts with Hemoperitoneum in Healthy Women. *PLoS One* 2014;9:e91171.
150. Knoepp US, Mazza MB, Chong ST, Wasnik AP. MR Imaging of Pelvic Emergencies in Women. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017 Aug;25(3):503-19.
151. 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.
152. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin : incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 2019;87:144-52.
153. Livadas S, Dracopoulou M, Vasileiadi K, Lazaropoulou C, Magiakou MA, Xekouki P, Voutetakis A, et al. Elevated coagulation and inflammatory markers in adolescents with a history of premature adrenarche. *Metabolism.* 2009 Apr;58(4):576-81. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.12.002.
154. Lundorff P, Brölmann H, Koninckx PR . Predicting formation of adhesions after gynaeco-logical surgery: development of a risk score. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):931-8.
155. Makhanbetkulova DN, Auyezova AM, Padaiga Zh, Nurbakytm AN. State of reproductive health of modern girls-teenagers. 2020(3):53-61.
156. Medvediev MV, Malvasi A, Gustapane S. Hemorrhagic Corpus Luteum: Clinical Management Update. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17:300-9.

157. Murdoch WJ, Murphy CJ, Van Kirk EA, Shen Y. Mechanisms and pathobiology of ovulation. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2010;67:189-201. DOI: 10.7313/upo9781907284991.017.
158. Nazarenko O. Clinic and ultrasound parallels of ovarian intra-abdominal bleedings in the women of reproductive age. *J Health Scien.* 2013;3(11):447-54.
159. Novak M. Laparoscopy and laparotomy in the operative treatment of the ovarian cysts. *Ginekol Polska.* 2007;21:409-16.
160. Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, Smith JF. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999-2010. *Fertil Steril.* 2014;102:469-75.
161. Pikul I, Lubkovska O. Emergency treatment in gynecology using different methods of surgery. *EUREKA Health Sciences.* 2022;1:3-9.
162. 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 J Mol Sci.* 2016 Dec;17(12):2147. DOI: 10.3390/ijms17122147.
163. Pulappadi VP, Manchanda S, Sk P, Hari S. Identifying corpus luteum rupture as the culprit for haemoperitoneum. *Br J Radiol.* 2021 Jan;94(1117):20200383. DOI: 10.1259/bjr.20200383. Epub 2020 Aug 26.
164. 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. DOI: 10.1111/hae.14532.
165. Russell DL, Brown HM, Dunning KR. ADAMTS Proteases in Fertility. *Matrix Biol.* 2015;44(46):54-63.
166. Salmanov AG, Vitiuk AD, Patey PM, Kututska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. *Wiad Lek.* 2022;75(1 p.2): 251-8.

167. Schmidt-Matthiesen A. Acute diseases of the pelvis differentiation between gynecological and surgical cause. *Gebur Frauen*. 2021;53(11):754-9.
168. 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.
169. Schols WA, Velde ER. Successful pregnancy after early Iuteetctomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;56(2):133-5.
170. Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni VJ. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013 Oct;26(5):285-9. DOI: 10.1016/j.jpag.2013.06.003.
171. Smorgick N, As-Sanie S. Pelvic Pain in Adolescents. *Semin Reprod Med*. 2018 Mar;36(2):116-22.
172. State of the World's Cities 2012/2013. Available at: <http://irror.unhabitat.org/pmss/listItemDetails.aspx?publicationID=3387>(accessed 20.09.2018)
173. Stltzer V. Laparoscopic surgery for ovarian lesions: potential pitfalls. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;36:402-12.
174. Swenne I. Plasma cholesterol is related to menstrual status in adolescent girls with eating disorders and weight loss. *Acta Paediatr*. 2016. PMID: 26540134
175. Tarín JJ, Hamatani T, Cano A. Reproductive acute stress may induce ovulation in women. *Biol Endocrinol*. 2019;26(8):53. DOI: 10.1186/1477-7827-8-53.
176. Tiplica GS, Radoliffe K, Evans C. European guideline on the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *J Eur Dermatol Venerol*. 2015;129(7):1251-7. DOI: .10.1111/jdx13181. Epub. 2015 Maj 7

177. Tsapralis D, Prodromidou A, Vasiliadis G, Vergadis C, Machairas N, Syllaios 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. DOI: 10.3897/folmed.63.e55388

178. 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). Available from: [http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf].

179. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res*. 2015;17(8):76. DOI: 10.1186/s13048-015-0204-9.

180. 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. *Biomed J Scien&Technic Res (BJSTR)*. 2018;8(2):3-7.

181. 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

1. Колесник ГВ, Патей ПМ. Клініка та діагностика різних форм апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2019;36:90-8. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
2. 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.
3. Патей ПМ. Вплив різних форм апоплексії яєчника на зміни функціонального стану яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;38:77-83.
4. Патей ПМ. Прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2020;39:70-5.
5. Salmanov AG, Vitiuk AD, Patey PM, Kututska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for begins gynecological disease in Ukraine. Wiad Lek. 2022;75(1 p.2): 251-8. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
6. Патей ПМ. Сучасні аспекти різних форм 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» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ; 2019;36:115.
7. Патей ПМ. Репродуктивне здоров'я жінок з різними формами апоплексії яєчників. 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). Київ; 2020;37:142.

8. Патей ПМ. Функціональний стан яєчників після лікування різних форм апоплексії яєчника. 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). Київ; 2020;38:113.

9. Патей ПМ. Сучасні аспекти прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника. 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). Київ; 2020;39:109.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсонв), тема «Сучасні аспекти різних форм апоплексії яєчника» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя), тема «Репродуктивне здоров'я жінок з різними формами апоплексії яєчників» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький), тема «Функціональний стан яєчників після лікування різних форм апоплексії яєчника» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ–Чернівці–Ужгород), тема «Сучасні аспекти прогнозування спайкового процесу після оперативного лікування апоплексії яєчника» (доповідь, тези).