

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ШАГАНОВ ПАВЛО ФЕДОРОВИЧ

УДК 618.132-007.274-055.2-053.86-07-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ
ТАЗОВИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ СПАЙОК У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

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



Павло ШАГАНОВ

Науковий керівник: Романенко Тамара Григорівна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Шаганов П. Ф. Профілактика, діагностика та тактика лікування тазових перитонеальних спайок у жінок репродуктивного віку. 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 МОЗ України; 2024.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності профілактики, діагностики та лікування перитонеальних спайок органів малого таза у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі вивчення особливостей патогенезу спайкового процесу та шляхом розробки та впровадження ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання: провести клініко-статистичний аналіз стану здоров'я жінок репродуктивного віку зі спайковим процесом органів малого таза; визначити екзогенні фактори ризику формування спайок у жінок репродуктивного віку; дослідити інструментальні (ультразвукові та лапароскопічні) маркери спайкового процесу; провести патоморфологічне дослідження спайок у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям; дослідити особливості патогенезу формування спайкового процесу у жінок репродуктивного віку шляхом вивчення метаболізму сполучної тканини, загальної антиоксидантної спроможності та показників коагулограми; вивчити біохімічний та імуноферментний аналіз вмісту прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) у перитонеальній рідині у жінок репродуктивного віку на тлі спайкової хвороби; розробити, впровадити та довести клінічну ефективність комплексу профілактично-лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям.

Дослідження проведено на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр». Дослідження проведено

в три етапи, до дослідження залучено 252 жінки ретроспективно та 162 жінки проспективно, які планували вагітність протягом 2019-2022 років. Всі пацієнтки надали інформаційну згоду про дозвіл на проведення дослідження.

На I етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт анамнезу 252 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані на базі гінекологічного відділення КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» у 2015-2020 роках з використанням лапароскопічного доступу та які в якості основного або супутнього діагнозу мали «перитонеальні тазові спайки». Були оцінені дані щодо соматичного, репродуктивного та гінекологічного анамнезу, вік та соціальний статус пацієнток. Основна група (ОГ) 187 історії хвороби жінок з наявністю спайкового процесу, в групу порівняння (ГП) увійшли 65 жінок, у яких під час оперативного втручання не виявлено спайок у черевній порожнині. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр».

На II етапі дослідження було обстежено 132 жінки основної група (ОГ) з трубно-перитонеальним безпліддям. Всі обстежені жінки методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: до I групи увійшли 68 пацієнток до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм; до II групи було включено 64 пацієнтки до і після оперативної лапароскопії, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у пацієнток із перитонеальними спайками (ПТС), прооперованих лапароскопічно, проводилися згідно наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004. Контрольну групу (КГ) склали 30 здорових жінок, з дослідження були виключені жінки з важкими соматичними та алергічними захворюваннями, пацієнтки з ендокринними факторами репродуктивних порушень, із системними захворюваннями, в тому числі з вродженими тромбофіліями, антифосфоліпідним синдромом, гострими запальними захворюваннями геніталій; пацієнтки, які отримували імуномодулятори менше шести місяців тому. Морфологічні дослідження спайок було проведено у 66 жінок ОГ, дослідження прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині – у 58 жінок ОГ із перитонеальними спайками.

На III етапі проспективного дослідження, після проведеного комплексного обстеження та впровадження алгоритму профілактики спайкового процесу, проведена оцінка його профілактики в I групі дослідження порівняно з II групою. Проведено дослідження показників, які відбивають процеси спайкоутворення: рівень фібриногену, продуктів деградації фібрину, показники обміну сполучної тканини в плазмі крові та в перитонеальній рідині протягом післяопераційного періоду. Також спостерігалася частота настання вагітності протягом 6-12 місяців у досліджуваних жінок I та II груп.

Результати I етапу дослідження: клініко-статистичний аналіз стану здоров'я жінок репродуктивного віку зі спайковим процесом органів малого таза показав: наявність в 14,9% випадків того чи іншого виду алергії ($p < 0,05$); частота аутоімунних захворювань зросла в 3,5 рази (10,7% проти 3,1% відповідно; оперативні втручання в анамнезі виконано в 6 разів частіше (53,5% проти 9,2%, $p < 0,05$); в 21,0% випадків спостерігалися повторні операції; безпліддя було в 4 рази частіше (55,6% проти 13,9%, $p < 0,05$); підтвердженням ролі трубно-перитонеального фактору в розвитку безпліддя серед цих пацієток, є той факт, що у двох третинах випадків воно було вторинне (64,4% проти 22,2% відповідно, $p < 0,05$); середня кількість абортів склала ($1,95 \pm 0,12$ проти $0,68 \pm 0,07$), $p < 0,05$; у 15 пацієток (8,1%) були позаматкові вагітності зареєстрована ($p < 0,05$). Екзогенними факторами ризику формування спайок у жінок репродуктивного віку є наступні: наявність алергічних захворювань; оперативні втручання на черевній порожнині в анамнезі, особливо повторні на тазових органах; дренивання черевної порожнини після операції; запальні захворювання тазових органів, та їх рецидиви; повторні хірургічні аборти.

II етап дослідження продемонстрував, що при лапароскопічному дослідженні лінійні (64,7% проти 78,1%) та дрібнокраплинні (79,4% та 75,0%) спайки візуалізовано у досліджуваних пацієток під час операції, у третини виявлено виражений параоваріальний фіброз (32,4% проти 43,8%), тоді як при УЗД спайки виявлялися в 3-5 разів рідше ($p < 0,05$); щодо зміщення органів малого таза, то УЗД виявилось досить інформативним ($p > 0,05$). Всі обстежені пацієтки мали

спайковий процес, який було, підтверджено при проведенні лапароскопії, тоді як УЗД виявилось неінформативним методом для підтвердження вказаної патології.

Патоморфологічне дослідження спайок у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям виявило наявність відмінності в їх структурі залежно від етіологічного фактора (оперативне втручання або запальний процес), а також ознаки запального процесу, незважаючи на відсутність його клінічних ознак, у жінок без оперативних втручань в анамнезі. Необхідно враховувати наявність або відсутність хронічного запального процесу при розробці підходів вторинної профілактики утворення спайок у жінок з трубно-перитонеального безпліддя на етапі післяопераційної реабілітації та лікування безпліддя.

Вміст прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині достовірно зростає зі збільшенням розповсюдження спайкового процесу: ІЛ-1 (з $192,5 \pm 34,8$ пг/мл до $268,4 \pm 48,3$ пг/мл), ІЛ-2 (з $145,9 \pm 21,3$ пг/мл до $234,8 \pm 42,5$ пг/мл), ІЛ-6 (з $118,7 \pm 8,4$ пг/мл до $698,4 \pm 22,6$ пг/мл) та ФНП- α (з $10,2 \pm 4,8$ пг/мл до $29,6 \pm 2,8$ пг/мл) у жінок з I-II та III-IV ступенем відповідно ($p < 0,01$). У пацієток із III-IV ступенем спайкового процесу вміст ІЛ-1 був більше ніж у 1,4 рази вищим порівняно з I-II ступенем розповсюженості захворювання та в 14 разів вищим порівняно з відсутністю спайок, що свідчить про переважну активацію гуморальної імунної відповіді у разі розповсюджених форм перитонеальних спайок.

III етап дослідження: особливості патогенезу формування спайкового процесу у жінок репродуктивного віку шляхом вивчення метаболізму сполучної тканини, загальної антиоксидантної спроможності та показників коагулограм продемонстрували, що вивчення біохімічних показників сироватки крові в динаміці післяопераційного періоду виявило підвищення рівнів фібриногену, ПДФ та загальної антиоксидантної спроможності плазми як реакція на оперативний стрес, але в I групі концентрація ПДФ з 4 години після втручання була вірогідно вище ($5,31 \pm 0,24$ мг/л проти $4,53 \pm 0,17$ мг/л, $p < 0,05$), максимальний рівень ПДФ в I групі був через 12 годин після операції і був в 1,5 рази більше порівняно

з II групою ($p < 0,05$); ЗАС плазми в динаміці післяопераційного спостереження підвищувалась в перші години після операції в обох групах з максимумом в перші 2 години, в подальшому ЗАС плазми поступово знижувалась з поверненням до вихідного рівня через 3 доби після оперативного втручання.

Визначення рівня білковозв'язаного гідроксіпроліну в сироватці крові обстежених жінок показало його вірогідне зростання у II групі через 12 годин після операції, з максимумом через 24 години та збереженням концентрації в 1,89 рази вище через 3 доби ($p < 0,05$); у пацієток I групи коливання вказаного показника в динаміці не мали статистичної значущості ($p > 0,05$). Рівень вільного гідроксіпроліну в I групі був в 1,4-1,6 рази вище з максимумом на 12 годин після операції ($73,15 \pm 1,46$ мкмоль/л проти $48,73 \pm 2,52$ мкмоль/л). Зміну рівнів білковозв'язаного та вільного гідроксіпроліну можна розцінювати як ознаку активного процесу формування та розпаду колагену з превалюванням в I групі процесів його лізису, а в II групі – синтезу.

Аналіз складу перитонеальної рідини в динаміці післяопераційного періоду показав підвищення її фібринолітичної та антиоксидантної спроможності у пацієток основної групи: рівень ПДФ через 2 години був в 2,2 рази більше за вихідний ($0,92 \pm 0,07$ нг/мл у порівнянні $2,04$ нг/мл, $p < 0,05$) та поступово підвищувався до кінця першої доби, коли він став в 4,5 рази вище ($3,52 \pm 0,09$ нг/мл у порівнянні з $0,94 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,05$) і через 72 години залишався у 1,5 рази вище ($p < 0,05$); загальна антиоксидантна спроможність через 2 години після закінчення операції підвищилась в 2,9 рази ($0,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$), з поступовим зниженням в наступні години.

Розроблений та впроваджений патогенетичний комплекс профілактично-лікувальних заходів рецидиву спайкового процесу у малому тазі у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям довів свою клінічну ефективність: настання вагітності склало у основній групі 66,1% випадків проти 36,8% випадків ($p < 0,05$); дозволяє у 2,4 рази підвищити частоту настання вагітності у перші 6 місяців післяопераційного періоду у разі 1-2 стадії поширеності спайкового процесу.

Ключові слова: трубно-перитонеальне безпліддя, тазові перитонеальні спайки, інфекції, спайкова хвороба, патогенез формування спайок, метаболізм сполучної тканини, загальної антиоксидантної спроможності плазми, патоморфологічне дослідження спайок, біохімічний та імуноферментний склад перитонеальної рідини, лікування та профілактики спайкового процесу,

ANNOTATION

Shaganov P. F. Prevention, diagnosis and tactics of treatment of pelvic peritoneal adhesions in women of reproductive age. 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 of MH Ukraine; 2024.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of prevention, diagnosis and treatment of peritoneal adhesions of the pelvic organs in women of reproductive age with tubo-peritoneal infertility against the background of studying the features of the pathogenesis of the adhesion process and through the development and implementation of an effective complex of treatment and prevention measures.

To solve the set goal, the following tasks were defined: – to conduct a clinical and statistical analysis of the state of health of women of reproductive age with pelvic inflammatory disease; determine exogenous risk factors for the formation of adhesions in women of reproductive age; to investigate instrumental (ultrasound and laparoscopic) markers of the adhesion process; conduct a pathomorphological examination of the joints in women of reproductive age with tubo-peritoneal infertility; to investigate the peculiarities of the pathogenesis of the formation of the sebaceous process in women of reproductive age by studying the metabolism of connective tissue, general antioxidant capacity and coagulogram indicators; to study the biochemical and immunoenzymatic analysis of the content of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) in the peritoneal fluid of women of reproductive age against the background of celiac disease; to develop, implement and prove the

clinical effectiveness of a complex of preventive and therapeutic measures in women of reproductive age with tubo-peritoneal infertility.

The study was conducted at the clinical base of the Department of Obstetrics and Shupyk National Healthcare University of Ukraine at KNP KOR «Kyiv Regional Perinatal Center». The study was conducted in three stages, 252 women retrospectively and 162 women prospectively, who planned pregnancy during 2019-2022, were involved in the study. All patients gave informed consent for permission to conduct the study.

At the 1st stage of the retrospective study, a clinical and statistical analysis of the outpatient history charts of 252 women of reproductive age who were operated on the basis of the gynecological department of the KNP KOR «Kyiv Regional Perinatal Center» in 2015-2020 using laparoscopic access and who were operated on as the main or accompanying diagnosis was carried out had "peritoneal pelvic adhesions". Data on the somatic, reproductive and gynecological history, age and social status of the patients were evaluated. The main group (OG) 187 medical histories of women with the presence of a sebaceous process, the comparison group (GP) included 65 women in whom adhesions in the abdominal cavity were not detected during surgery. Data for the retrospective study were provided by the archive of the KNP KOR «Kyiv Regional Perinatal Center».

At the II stage of the study, 132 women were examined – the main group (OG), with tubo-peritoneal infertility. All examined women were divided into 2 groups by random sampling: the 1st group included 68 patients before and after operative laparoscopy who received our proposed algorithm; the II group included 64 patients before and after operative laparoscopy, who received generally accepted medical and preventive measures. Generally accepted treatment and preventive measures in patients with peritoneal adhesions (PTS) operated on laparoscopically were carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 676 of 12.31.2004. The control group (CG) consisted of n=30 healthy women. To exclude the causes of reproductive disorders, women with heavy weight were excluded from the study somatic and allergic diseases, patients with endocrine factors of

reproductive disorders, with systemic diseases, including congenital thrombophilias, antiphospholipid syndrome, acute inflammatory diseases of the genitals; patients who received immunomodulators less than 6 months ago. Morphological studies of adhesions were carried out in 66 OG women, the study of pro-inflammatory cytokines in peritoneal fluid was carried out in OG 58 women with peritoneal adhesions.

At the 3rd stage of the prospective study, after a comprehensive examination and implementation of the algorithm for the prevention of the inflammatory process, an evaluation of the prevention of the inflammatory process was carried out in the 1st group of the study compared to the 2nd group. A study of indicators that reflect the processes of malignancy was carried out: the level of fibrinogen, fibrin degradation products, indicators of the exchange of connective tissue in the blood plasma and in the peritoneal fluid during the postoperative period. The frequency of pregnancy during 6-12 months in the studied women of the I and II groups was also observed.

The results of the 1st stage of the study: a clinical and statistical analysis of the state of health of women of reproductive age with pelvic inflammatory disease showed: the presence of one or another type of allergy in 14.9% of cases ($p < 0.05$); the frequency of autoimmune diseases was 3.5 times higher (10.7% vs. 3.1%, respectively); surgical interventions in the anamnesis were 6 times more frequent (53.5% vs. 9.2%, $p < 0.05$); in 21 in 0% of cases, repeat operations were observed; infertility was 4 times more frequent (55.6% vs. 13.9%, $p < 0.05$); confirmation of the role of the tubal-peritoneal factor in the development of infertility among these patients is the fact that in two-thirds of cases it was secondary (64.4% vs. 22.2%, respectively, $p < 0.05$); the average number of abortions was (1.95 ± 0.12 vs. 0.68 ± 0.07), $p < 0.05$; ectopic pregnancy was registered in 15 patients (8.1%) ($p < 0.05$). Exogenous risk factors for the formation of nodules in women of reproductive age are the following: the presence of allergic diseases; surgical interventions on the abdominal cavity in the anamnesis, especially repeated on the pelvic organs; drainage of the abdominal cavity after surgery; inflammatory diseases of the pelvic organs and their recurrence; repeated surgical abortions.

The II stage of the study demonstrated that, during the laparoscopic examination, linear (64.7% vs. 78.1%) and small droplet (79.4% and 75.0%) cysts

were visualized in the studied patients during the operation, and a third of them revealed pronounced paraovarian fibrosis (32.4% vs. 43.8%), while with ultrasound, cysts were detected 3-5 times less often ($p < 0.05$); regarding the displacement of the pelvic organs, ultrasound turned out to be quite informative ($p > 0.05$). All examined patients had a malignant process, which was confirmed during laparoscopy, while ultrasound turned out to be an uninformative method for confirming the indicated pathology.

A pathomorphological study of cysts in women of reproductive age with tubo-peritoneal infertility revealed the presence of differences in their structure depending on the etiological factor (surgical intervention or inflammatory process), as well as signs of the inflammatory process, despite the absence of its clinical signs, in women without surgical interventions in anamnesis. It is necessary to take into account the presence or absence of a chronic inflammatory process when developing approaches for the secondary prevention of adhesions in women with tubal-peritoneal infertility at the stage of postoperative rehabilitation and infertility treatment.

The content of pro-inflammatory cytokines in the peritoneal fluid increases significantly with the increase in the spread of the sebaceous process: IL-1 (from 192.5 ± 34.8 pg/ml to 268.4 ± 48.3 pg/ml), IL-2 (from 145.9 ± 21.3 pg/ml to 234.8 ± 42.5 pg/ml), IL-6 (from 118.7 ± 8.4 pg/ml to 698.4 ± 22.6 pg/ml) and TNF- α (from 10.2 ± 4.8 pg/ml to 29.6 ± 2.8 pg/ml) in women with I-II and III-IV degrees, respectively ($p < 0.01$). In patients with the III-IV stage of the adhesion process, the IL-1 content was more than 1.4 times higher compared to the I-II stage of the disease and 14 times higher compared to the absence of adhesions, which indicates the predominant activation of the humoral immune response in the case of widespread forms of peritoneal adhesions.

The third stage of the study: the peculiarities of the pathogenesis of the formation of the sebaceous process in women of reproductive age by studying the metabolism of connective tissue, the total antioxidant capacity and coagulogram indicators demonstrated that the study of the biochemical parameters of blood serum in the dynamics of the postoperative period revealed an increase in the levels of

fibrinogen, PDF and the total antioxidant capacity of plasma as a reaction to operative stress, but in the I group the concentration of PDF from 4 hours after the intervention was significantly higher (5.31 ± 0.24 mg/l vs. 4.53 ± 0.17 mg/l, $p < 0.05$), the maximum level PDF in the I group was 12 hours after the operation and was 1.5 times more compared to the II group, $p < 0.05$; plasma SAS in the dynamics of postoperative monitoring increased in the first hours after surgery in both groups with a maximum in the first 2 hours, then plasma SAS gradually decreased with a return to the baseline level 3 days after surgery.

Determining the level of protein-bound hydroxyproline in the blood serum of the examined women showed its probable increase in the II group 12 hours after the operation, with a maximum after 24 hours and maintaining a concentration 1.89 times higher after 3 days ($p < 0.05$); in patients of the 1st group, fluctuations of the indicated indicator in the dynamics had no statistical significance ($p > 0.05$). The level of free hydroxyproline in group I was 1.4-1.6 times higher with a maximum at 12 hours after the operation (73.15 ± 1.46 $\mu\text{mol/l}$ vs. 48.73 ± 2.52 $\mu\text{mol/l}$). A change in the levels of protein-bound and free hydroxyproline can be regarded as a sign of an active process of collagen formation and breakdown, with the predominance of its lysis processes in group I, and synthesis in group II.

The analysis of the composition of the peritoneal fluid in the dynamics of the postoperative period showed an increase in its fibrinolytic and antioxidant capacity in the patients of the main group: the PDF level after 2 hours was 2.2 times higher than the initial level (0.92 ± 0.07 ng/ml compared to 2.04 ng/ml, $p < 0.05$) and gradually increased until the end of 1 day, when it became 4.5 times higher (3.52 ± 0.09 ng/ml compared to 0.94 ± 0.05 ng/ml, $p < 0.05$) and after 72 hours remained 1.5 times higher ($p < 0.05$); the total antioxidant capacity 2 hours after the end of the operation increased by 2.9 times (0.32 ± 0.02 mmol/l, $p < 0.05$), with a gradual decrease in the following hours.

The developed and implemented pathogenetic complex of preventive and therapeutic measures for the recurrence of the adhesion process in the small pelvis in women of reproductive age with tubo-peritoneal infertility proved its clinical

effectiveness: the onset of pregnancy in the main group was 66.1% of cases against 36.8% of cases, $p < 0.05$; allows to increase the frequency of pregnancy in the first 6 months of the postoperative period by 2.4 times in the case of stage 1-2 prevalence of the adhesion process.

Keywords: tubo-peritoneal infertility, pelvic peritoneal adhesions, cystic disease, infection, pathogenesis of cystic formation, metabolism of connective tissue, general antioxidant capacity of plasma, pathomorphological study of cystic tissue, biochemical and immunoenzymatic composition of peritoneal fluid, treatment and prevention of cystic process.

Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Сучасний погляд на етіологію, діагностику, лікування та профілактику злукового процесу органів малого таза у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2020;9-10(155-156):91-9 (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).

2. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;5:48-55 (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, статистична обробка даних та редагування тексту).

3. Шаганов ПФ. Статистичний ретроспективний аналіз анамнезу пацієнток із перитональними тазовими спайками. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2022;1(3):64-71. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-14

4. Romanenko TG, Shahanov PF. Morphological research of adhesions in patients with tuboperitoneal infertility. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2402-6. doi: 10.36740/WLek202210115 (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

5. Шаганов ПФ. Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині у жінок із перитонеальними спайками. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1: 34-8. doi: 10.15574/NW.2023.164.34

6. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок репродуктивного віку. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;1(93);6-11. doi 10.15574/PP.2023.93.6 (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Шаганов ПФ. Морфологічне дослідження спайок у пацієток із трубно-перитонеальним безпліддям. В: Матеріали XV з'їзду Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021, Київ). Київ: 2022. с. 48-9.

8. Шаганов ПФ. Протизлукові бар'єри в репродуктивній хірургії. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022, Київ). Київ: 2022. с. 53-4.

9. Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи» (5-6 жовтня 2023, Ужгород). Київ: 2023. с. 39-40.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ЕТІОЛОГІЮ, ДІАГНОСТИКУ, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	23
1.1 Сучасні аспекти етіології та патогенезу спайкового процесу у жінок репродуктивного віку	23
1.2 Сучасні критерії діагностики спайкового процесу органів малого таза.....	34
1.3 Профілактика та лікування спайкового процесу органів малого таза	35
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Матеріали дослідження.....	47
2.2 Алгоритм профілактики спайкового процесу в обстежених жінок	50
2.3 Методи дослідження	53
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИЙ АНАЛІЗ АНАМНЕЗУ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НАЯВНІСТЮ СПАЙКОГО ПРОЦЕСУ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА.....	60
РОЗДІЛ 4	
ДІАГНОСТИКА СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	68
4.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнток.....	68
4.2 Лапароскопічні та ультразвукові маркери спайкового процесу	74
4.3 Морфологічне дослідження спайок.....	76
4.4 Показники обміну сполучної тканини.....	80
4.5 Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині в обстежених пацієнток	83

РОЗДІЛ 5

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТРУБНО-
ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО

ВІКУ 88

5.1 Профілактика розвитку перитонеальних тазових спайок у обстежених
пацієнток..... 92

5.2 Клінічна ефективність лікування безпліддя в обстежених пацієнток 103

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 109

ВИСНОВКИ 131

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 135

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ..... 136

ДОДАТКИ 151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

БАР	– біологічно активні речовини
БЗГ	– білковозв’язаний гідроксипролін
БВ	– бактеріальний вагіноз
ВГ	– вільний гідроксипролін
ВР	– відносний ризик
ДІ	– довірчий інтервал
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
ЗААП	– загальна антиоксидантна активність плазми
ЗАС	– загальний антиоксидантний статус
ЗРП	– затримка росту плода
ЗІВ	– запліднення <i>in vitro</i>
ПСШ	– інфекції, що передаються статевим шляхом
ЩН	– істміко-цервікальна недостатність
МА	– маткова артерія
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення
ПДФ	– продукти деградації фібрину/фібриногену
ПТІ	– протромбінів індекс
ПР	– перитонеальна рідина
ПС	– перитонеальні спайки
ПП	– передчасні пологи
УЗД	– ультразвукове дослідження
ІR	– індекс резистентності
PI	– пульсаційний індекс

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на впровадження сучасних хірургічних технологій, спайкова хвороба є досить поширеним гінекологічним ускладненням [1, 2]. Ця патологія характеризується наявністю тяжів, зрощень, плівок, внаслідок чого виникають функціональні порушення залучених органів і є тією головною причиною, через яку у хворих репродуктивного віку порушується репродуктивна функція, виникає хронічний тазовий біль та з'являються хірургічні ускладнення [2, 3].

Проблема спайкової хвороби в хірургічній гінекології виникає з різною частотою як при планових, так і ургентних оперативних втручаннях та залежить як від обсягу операції, так і від природи захворювання, щодо якого вона була проведена [4].

Часто спайковий процес після гінекологічних операцій може не мати клінічних проявів, однак необхідно враховувати наявність спайок, оскільки можливі ранні та пізні ускладнення, включаючи безпліддя, синдром хронічного тазового болю, кишкову непрохідність, порушення функції вісцеральних органів, що в послідуєчому знижує якість життя і часто потребує повторної госпіталізації та більш складних хірургічних втручання [1, 3-5].

Незважаючи на успіхи, досягнуті при вивченні причин розвитку спайкового процесу черевної порожнини, малого таза та проблемах її профілактики, залишається ряд невирішених проблем. Частота розвитку спайок при абдомінальних оперативних втручаннях коливається від 80-94%, та становить близько 97% після того, як були виконані відкриті гінекологічні операції, що спричиняє розвиток ускладнень спайкової хвороби у 12-64% випадків, внутрішньочеревні злуки внаслідок лапаротомії розвиваються в 70-90% [2, 5, 6]. У пацієнток репродуктивного віку спайковий процес органів малого таза у 43-76% випадків є причиною безпліддя [5]. Спайки, що виникають після гінекологічних операцій, пов'язані з підвищеною пластичною здатністю очеревини нижнього поверху черевної порожнини. Частота утворення післяопераційних спайок після реконст-

руктивних операцій на матці та її придатках становила 90,1%, після адгезіолізису – 92,1%, після тубектомії – 90,9%, після надпівхової ампутації матки – 92,6%, після екстирпації матки – 95,0%, після кесарева розтину – 70,6% [1, 2, 5, 7].

Порушення балансу між ангіогенними, фібриногенними та фібринолітичними факторами є основним механізмом формування спайок і є поліетіологічною проблемою, невирішеними залишаються питання патогенезу, профілактики та лікування спайкового процесу [8, 9].

Запустити утворення спайок може низка причин, які полягають у: механічному травмуванні очеревини в ході розсічення, внаслідок того, що сталося захоплення інструментами, що під час промокання й протирання використовувалися сухі марлеві серветки, коли висікалися ділянки очеревини в ході хірургічної операції; фізичному – у процесі, в ході якого очеревина висушувалася посередництвом повітря, високими температурами (опіки), внаслідок того, що був застосований електроніж, лазерне випромінювання, гарячі розчини; потраплянні інфекції до черевної порожнини шляхами, які мають ендогенний (в органі черевної порожнини відбувається запалення, яке провокує місцевий та загальний запальний процес очеревини) й екзогенний (під час поранення, коли стається перфорація порожнистого органа) характер; імплантаційному – асептичному запаленні очеревини (від того, що використовувалися дренажні трубки, спричиненого шовним матеріалом, крововиливи й гематоми очеревини); хімічному – спричиненому тим, що в ході оперативного втручання до черевної порожнини потрапили речовини: йод, спирт, концентровані розчини, що призвели до хімічних опіків та асептичного запального процесу в очеревині.

Отже, перитонеальними спайками доцільно вважати диференційовану динамічну клітинну васкуляризовану структуру. А активний запальний процес, в якому беруть участь клітини та прозапальні медіатори, спроможний трансформуватися в тканинне ремоделювання, коли формуватиметься позатканинний колаген, іншими словами – розвиватимуться початкові ознаки спайкового процесу [2, 4, 10, 11-16].

Попри те, що причини, які спричиняють спайковий процес у малому тазі, різноманітні, метою основних пошуків є дослідження етіології та профілактики, що стосуються тазових спайок, що виникли якраз після проведених операцій. А отже, є підстави говорити, що в цієї проблеми є медичне та соціальне значення, що актуальність цієї роботи обумовлена перспективністю її дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Наукова робота є частиною науково-дослідної роботи, яку здійснює кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика та тактика лікування тазових перитонеальних спайок у жінок репродуктивного віку». номер державної реєстрації 0121U108304, термін виконання 2020-2024 роки, здобувач є виконавцем теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики, діагностики та лікування перитонеальних спайок органів малого таза у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі вивчення особливостей патогенезу спайкового процесу та шляхом розробки і впровадження ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз стану здоров'я жінок репродуктивного віку зі спайковим процесом органів малого таза.
2. Визначити екзогенні фактори ризику формування спайок у жінок репродуктивного віку.
3. Дослідити інструментальні (ультразвукові та лапароскопічні) маркери спайкового процесу.
4. Провести патоморфологічне дослідження спайок у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям.
5. Дослідити особливості патогенезу формування спайкового процесу у жінок репродуктивного віку шляхом вивчення метаболізму сполучної тканини, загальної антиоксидантної спроможності та показників коагулограми.
6. Вивчити біохімічний та імуноферментний аналіз вмісту прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) у перитонеальній рідині в жінок, які перебувають у репродуктивному віці, на тлі спайкової хвороби.

7. Розробити, впровадити та довести клінічну ефективність, яку мають профілактично-лікувальні заходи, запропоновані жінкам у репродуктивному віці з трубно-перитонеальним безпліддям.

Об'єкт дослідження – перитонеальні тазові спайки у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження – анамнез жінок репродуктивного віку зі спайковим процесом в малому тазі, патоморфологічна структура спайок та склад перитонеальної рідини, вміст продуктів метаболізму сполучної тканини та антиоксидантна спроможність організму жінок репродуктивного віку.

Методи дослідження – клінічні (анамнестичні, об'єктивні), лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, біоімунохімічні), інструментальні (ультразвуковий, лапароскопічний), патоморфологічний, імуногістохімічний, статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вивчено гістологічну структуру спайок й продемонстровано її відмінності в залежності від етіологічного чинника виникнення спайкового процесу. Вперше визначено склад перитонеальної рідини у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям після лапароскопічного адгезіолізу в динаміці післяопераційного періоду. Показано, що запропонований підхід підвищує фібринолітичну та антиоксидантну спроможність перитонеальної рідини, що попереджує формування спайок після оперативного втручання. Уточнені дані щодо рівня вільного та белковозв'язаного гідроксіпроліну в сироватці крові до та після оперативного втручання. Вперше проведено вивчення загальної антиоксидантної активності перитонеальної рідини в динаміці перших діб після оперативного втручання.

Дані наукової літератури та отримані результати були покладені в основу розробленої системи, спрямованої на вторинну профілактику виникнення спайок у пацієнток, які мають трубно-перитонеальне безпліддя та які пройшли лапароскопічний адгезіолізис, і сприяли доведенню її ефективності.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є комплексним дослідженням, в якому показана необхідність комплексного індивідуального

підходу до вторинної профілактики утворення спайок в малому тазі після оперативного втручання з урахуванням етіологічного чиннику. Підтверджено необхідність проведення профілактичних заходів саме в перші години після втручання з метою попередження формування фібринових зрощень між очеревиною. Визначено, що в перші кілька діб після операції йде активний процес спайкоутворення. Встановлено, що для жінок зі спайковою хворобою без оперативних втручань в анамнезі, обов'язковим є призначення повного курсу протизапальної терапії в післяопераційному періоді у зв'язку з наявністю гістологічно підтвердженого хронічного запального процесу. Доведено, що запропоновані лікувально-профілактичні заходи є високо ефективними і повинні використовуватись в широкій практиці для підвищення ефективності лікування трубно-перитонеальних форм безпліддя.

Особистий внесок здобувача. Планувалися і проводилися всі дослідження в 2020-2023 роках, разом з науковим керівником автор визначився з основним напрямком дослідження, сформулював його мету, завдання, способи їхнього виконання і критерії, за якими оцінюватимуться отримані результати. Разом з науковим керівником автор вибрав методи дослідження.

Робота здійснювалася трьома етапами, в дослідженні взяли участь 252 жінки в ретроспективному ракурсі та 162 жінки – у проспективному, в яких була запланована вагітність на 2019-2022 роки. УЗД органів малого таза, лапароскопічними втручаннями, морфологічними та імуногістохімічними дослідженнями всіх пацієнток автор займався самостійно. Дисертант розробив і запровадив алгоритм, за яким здійснювалася профілактика спайок в органах малого таза, та клінічно довів його ефективність.

Автор самостійно написав кожен розділ дисертації, сформулював висновки та надав практичні рекомендації, а також статистично обробив отримані результати. Дисертант брав безпосередню участь у веденні та розродженні переважної кількості жінок. Інструментальними дослідженнями автор займався разом із членами колективу КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр».

Деякі статті, опубліковані у фахових виданнях, створені у співавторстві з науковим керівником, професором кафедри акушерства і гінекології № 1. Здобувачем проаналізовано дані щодо проблеми, викладені в науковій літературі, розроблено дизайн дослідження, обстежені пацієнтки та новонароджені, зібрано показники, вивчено їх та оброблено статистично, сформульовано висновки й рекомендації, підготовлено матеріали до публікації. Таким чином, роль автора дисертаційної роботи у процесі підготовки наукових матеріалів, що написані у співавторстві, є вирішальною.

Апробація результатів роботи. На головних положеннях роботи акцентовалося під час доповідей на наукових конференціях у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2020-2022 рр.), науково-практичній конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (8-9 квітня 2021 р., м. Тернопіль), XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичних конференціях з міжнародною участю (27-28 жовтня 2022 р., Київ; 5-6 жовтня 2023 р., Ужгород).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 2 статті у виданнях, індексованих в базі даних Scopus, 3 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 153 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 135 сторінок), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного погляду на епідеміологію, етіологію, діагностику, підходи до лікування та принципи профілактики спайкового процесу органів малого таза у жінок репродуктивного віку, розділу, присвяченого матеріалам і методам дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список літератури включає 147 джерел кирилицею і латиною та викладений на 15 окремих сторінках. Робота ілюстрована 8 таблицями та 28 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ЕТІОЛОГІЮ, ДІАГНОСТИКУ, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1 Сучасні аспекти етіології та патогенезу спайкового процесу у жінок репродуктивного віку

Перші описи спайкового процесу датуються XVI століття (Vesalius ADe Corporis Humani Fabricain – 1543 р.) [17, 18]. Згадування спайкової хвороби щодо документованих матеріалом починається з повідомлення Hunter (1793) [19]. В послідуєчому більш детальна згадка про спайкову хворобу органів черевної порожнини та про причини виникнення спайок з'явилася в роботі видатного англійського анатома та хірурга Дж. Пунтера (1793). Він описав наявність злук, що скріплює петлі кишечника – фібрин [20]. Не можна недооцінювати роль австрійського хірурга Ервіна Пайєра (Erwin Payr, 1871), який уперше приділив особливу увагу утворенню спайок після операцій та необхідності профілактики розвитку адгезивного процесу. Вирішенням цієї проблеми у різні роки займалися В.А. Опель, Т.В. Noble, Ю.М. Дедерер. Вперше у вітчизняній літературі про внутрішньочеревні зрощення згадує В.П. Добровольський у 1838 році. Г.М. Мінх у 1970 році вперше систематизував уявлення про спайки черевної порожнини [21, 23, 29].

Нажаль, до XX століття злуковій хворобі відводилося мало уваги, оскільки після оперативного лікування спостерігався великий відсоток інфекційних ускладнень з летальними наслідками. З 70-х років минулого століття почала розвиватися репродуктологія та мікрохірургія, стали активно приділяти увагу післяопераційним ускладненням, збереженню репродуктивної функції. Вже в цей період хірургія почала керуватися принципами акуратного поводження з тканинами [6, 12].

Спайки – це патологічна фіброзна тканина, яка з'являється в атипових місцях [2, 6, 13, 20, 23] через пошкодження, спричинене хірургічною травмою, інфекцією, ішемією та дією сторонніх матеріалів, ендометріюїдною хворобою. Спайки представлені сукупністю колагенових волокон та фібрину. Відомо, що формування тазових злук пов'язано з запаленням, яке спричинили операції або інфекції. Щоб краще зрозуміти зв'язок інфекційного процесу та пошкодження, якого зазнають маткові труби, та формування злук, здійснене дослідження виділень та регуляції деяких цитокінів, які містять маткові труби й перитонеальна рідина [8, 20, 23].

Значне місце утворенні спайок відіграють оперативні втручання. Згідно з існуючими публікаціями близько 70-90% жінок, яким було проведено оперативне лікування, мають спайковий процес [13-15, 23-26]. Важливим є той факт, що, за даними проведених досліджень, ушивання очеревини збільшує утворення спайок [24]. Традиційно утворення спайок розглядають як локальну відповідь, що відбувається внаслідок впливу на очеревину, що залучає перитонеальну поверхню, мезотеліальні клітини, базальну мембрану, субендотеліальну сполучну тканину. Ці процеси призводять до каскаду подій, які при збалансованих процесах загоєння призводять до відновлення очеревини, а при порушенні балансу до формування злук. Пошкодження очеревини може відбуватися різними шляхами: денудація (висушування), здавлювання тканин, тривалість та травматичність операції, надмірна коагуляція тканин; використання агресивних хірургічних енергій, потрапляння сторонніх тіл у рану, накладання швів, натяг очеревини, згустки крові, використання грубих інструментів [10, 27, 28].

Відомо, що очеревина має здатність реагувати на будь-яке подразнення: спайкоутворенням, біологічний сенс якого – обмежити місце впливу, перешкоджаючи поширенню патологічного процесу по черевній порожнині. Таким чином незважаючи на багатофакторність, патогенез спайкового процесу є універсальним незалежно від етіології, основною ланкою його вважається пошкодження очеревини, що виникає внаслідок будь-якого впливу [17, 18, 29-32].

Травма призводить до перитонеального дефекту, внаслідок чого підвищується судинна проникність, виникають ішемія, порушення фібринолізу. Формується ангіогенний, проліферативний та іннерваційний стрес, збільшується прооксидантна активність, підвищується активність фібробластів. Фібробласти, своєю чергою, посилюють колагеногенез [19, 20, 30, 31]. Є довгий список факторів неоангіогенезу: інсуліноподібний фактор росту 1, фактор росту ендотелію судин, фактор росту фібробластів, окис азоту, ангіогенін, епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту тощо [21, 22]. Важливу роль патогенезі грають цитокіни [23].

Умовно, процеси в очеревині, що відбуваються під час оперативного втручання, можна представити схематично: пошкодження очеревини, ішемія, гіпоксія клітин, запальна реакція тканини, утворення фібринових зрощень, фібриноліз (достатній фібриноліз – спайки немає) [7, 10, 15, 18].

Значна кількість наукових досліджень присвячені вивченню проблеми злукової хвороби [15-18, 26, 28]. При виникненні запалень будь-якого органу, запальний ексудат надходить у найнижчу точку черевної порожнини. Це зумовлює високе резорбтивне навантаження на мезотеліоцити. Окрім того такі особливості, як близьке прилягання органів між собою й знижена їх рухливість підвищують частоту утворення злук саме у порожнині малого таза [32]. До утворення злук призводять також хронічні захворювання органів черевної порожнини [3, 11, 23, 32-35]. Крім того існують теорії сполучнотканинного діатезу, фібропластичної конституції [12-14], порушення іннерваційних механізмів [15, 32-35, 36].

Ішемічна ланка спайкоутворення виявляється у формі таких основних етапів [11, 16, 37, 38].

1. На тязі, механічному здавлюванні, через що просвіт капілярів звужується, а це спричиняє зниження внутрішньоклітинного кисневого насичення.
2. Зниженні концентрації кисню, що є сприяє утворенню вільних радикалів.
3. Вільними радикалами виконується роль тригера у процесі, під час якого активуються та реплікуються фібробласти.

4. Збільшенні концентрації фібробластів, внаслідок чого збільшується синтез колагену й інших складових сполучнотканинного матриксу.

Описано генетичну схильність до збільшення ризику спайкоутворення. Так, у жінок з наявністю спайкового процесу в 3,5 рази частіше за середньо-популяційний виявлявся генотип R-A2 гена GP III α [24]. Схильність до утворення спайок є індивідуальною особливістю кожної людини. Різні фактори, такі як харчування, хронічні захворювання, цукровий діабет та хронічні інфекційні процеси послаблюють функції лейкоцитів та фібринолітичну активність, потенційно посилюють формування спайок. Доведено також, що частота розвитку післяопераційних спайок збільшується з віком пацієнта, числом попередніх операцій та обсягом хірургічних втручань. Будь-яка операція в черевній порожнині може призвести до формування злук навіть при мінімальній травмі серози, що призводить до склеювання багатьох структур. Сполучна тканина привертає увагу дедалі більшої кількості дослідників, що фокусується на можливості управління її зростанням і розвитком з метою запобігання різноманітним патологічним станам. Епітеліально-мезенхімальний перехід вважається одним із механізмів розвитку низки захворювань, що супроводжуються фіброзом органів. При цьому в результаті активності даного процесу епітеліальні клітини другого порядку (клітини ниркових каналців, альвеолярного епітелію, гепатоцити) перетворюються на фібробласти та міофібробласти, що згодом утворюють волокна екстрацелюлярного матриксу [39, 40]. Вважають, що хронічне запалення, в результаті якого розвивається органний фіброз, є стимулятором епітеліально-мезенхімального переходу. У дорослому організмі в нормі дані ознаки спостерігаються при загоєнні гострих ран у кератиноцитах, що мігрують з краю пошкодження. В індукції описаного процесу беруть участь прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин (ФНП) за допомогою підвищення рівня кісткового морфогенетичного білка II. Персистуюче запалення сприяє формуванню гіпертрофічних рубців. Реактивація даного процесу може також відбуватися як спроба контролю запальної відповіді та загоєння пошкоджених тканин, проте складність його

регуляції та взаємозв'язку з хронічним запаленням часто призводить до неадекватності процесу та, як наслідок, розвитку патологічного фіброзу. У ході епітеліально-мезенхімальної трансформації клітини епітелію відокремлюються від базальної платівки та починають руйнувати колаген IV, ламінін, нідоген, з яких вона побудована. Для цієї мети клітини виробляють матриксні металопротеїнази MMP-2 і MMP-9 [20, 23, 26, 30, 39, 40].

Група авторів довели у своїх дослідженнях, що швидкість падіння внутрішньоклітинної концентрації кисню безпосередньо залежить від стискання, скорочення, розтягування капілярів. Їх дослідження виявили пряму залежність між гіпоксією та виробленням вільних радикалів. Інші підтвердили, що низька концентрація кисню та вільні радикали запускають проліферативну активність фібробластів. Вони також продемонстрували, що самі фібробласти потенціюють зворотний зв'язок із вільними радикалами кисню, збільшуючи концентрацію фібробластів, що може призвести до грубих спайок [11, 40].

Найважливіший фактор, що сприяє формуванню спайок – це ангиогенез, що індукується гіпоксією. В даний час доведено та підтверджено в експериментах на тваринах зміну стану ангиогенезу при формуванні спайок [13]. Ангиогенез, тобто формування нових кровоносних судин із вже існуючих, «запускається» у тому випадку, коли відстань між клітинами та капілярами стає достатньою для адекватної доставки кисню та поживних речовин.

Виділяють наступні стадії неоангиогенезу:

- збільшення проникності ендотелію та виникнення процесів, що руйнують базальну мембрану;
- міграційні дії, до яких вдаються ендотеліальні клітини;
- зізнання ендотеліальними клітинами проліферації;
- стан, коли ендотеліальні клітини «достигають», а судини ремодельовуються.

Стимулюють неоангиогенез низка явищ, які проявляються в факторі росту ендотелія судин (VEGF), факторів росту фібробластів (FGF), ангиогенінів, епідермального (EGF) і тромбоцитарного (PDGF) факторів росту,

трансформуючих факторах росту α (TGF- α) і β (TGF- β), інсуліноподібного фактораросту 1 (IGF-1), окисі азоту (NO), інтерлейкіну-8 та неспецифічних факторів, зокрема, матриксних металопротеїназ (ММР). Інгібітори неоангіогенезу виступають у вигляді ендостатину, розчинних рецепторів VEGF (sVEGFR), тромбоспондину, ангіостатину (фрагмент плазміногену), вазостатину, рестину, інгібіторів ММР (TIMP-1, TIMP-2) [1, 3, 16, 17, 23, 39].

Фібриноліз є однією з найважливіших захисних систем організму, що підтримують гемостаз і має великі фізіологічні коливання. Основним діючим елементом у процесі фібринолізу є плазмін. Умовно фібриноліз виглядає так: плазміноген розщеплюється до плазміну за участю активатора плазміногену тканинного типу (tPA-tPA – serineprotease - setissue-type) і активатора плазміногена урокіназного типу (uPA – serineprotease-urokinase-type), як і PAI-2, плазмін викликає деградацію фібрину. Крім того, плазмін викликає деградацію екстрацелюлярного матрикса, активацію ММР. Активація матриксних металопротеїназ може бути блокована їх інгібіторами [1-3, 11, 20, 23, 29].

Таким чином можна сказати, що формування спайок є результатом порушення взаємодії між ангіогенними, фібриногенними та фібринолітичними факторами.

Процес регенерації очеревини займає близько 8 діб. Після хірургічного втручання через 12 годин у рані знаходиться велика кількість поліморфноядерних лейкоцитів, що «заплуталися» у нитках фібрину. З 24 по 36 годин після травми кількість клітин у поверхневій частині рани різко збільшувалася, в основному за рахунок макрофагів. Через 48 годин основна частина поверхні рани покривається одним шаром макрофагів, підтримуваних фібриновим каркасом. До 3-4-го дня поліморфноядерні лейкоцити, макрофаги, фібробласти, мезотеліальні клітини мігрують, проліфують і зникають без інфекції. Макрофаги залишаються у фібриноїдному згустку більш тривалий час (5-7 днів) [4, 16, 17, 20, 21, 23].

При нормальній фібринолітичній активності очеревини через 24-72 години після операції здійснюється лізис фібринозних зрощень і нормальне

загоєння очеревини. Якщо фібринолітична активність очеревини знижена, то протягом 4-10 днів фібринозні спайки організуються у фіброзні завдяки вrostанню фібробластів та ендотеліальних клітин з подальшим формуванням капілярів та об'єднанням колагену, весь процес стимулюється цитокінами.

Існує кілька класифікацій спайкової хвороби. Існує класифікація за ступенем виразності спайкового процесу [4]: I стадія – поодинокі тонкі спайки; II стадія – щільні спайки, що займають менше 1/2 поверхні яєчника; III стадія – численні щільні спайки, що займають понад 1/2 поверхні яєчника; IV стадія – щільні пластинчасті спайки, що займають всю поверхню яєчника.

Існує класифікація Американського товариства фертильності (AFS-R, 1988), заснована на бальній оцінці, яка враховує поширеність, локалізацію спайок, їх характер, облітерацію маткових труб. Залучення до процесу менш ніж 1/3 маткової труби або яєчника оцінюється від 1 до 4 балів, до 2/3 – 2-8 балів та понад 2/3 поверхні органу – 4–16 балів. При цьому повне порушення прохідності маткових труб оцінюється у 16 балів. Залежно від розрахованої бальної оцінки виділяється 4 ступеня: мінімальний ступінь – 0-5, середній ступінь – 6-10, помірний ступінь – 11-20 та тяжкий – 21 бал і більше. Важливою особливістю цієї класифікації є її прогностичні здібності щодо ймовірності настання спонтанної вагітності [5].

В етіопатогенезі спайки розділяють на два типи: первинні або вторинні (рецидивні) (після адгезіолізису утворені знову) [3-5, 11-17].

Класифікація Peritoneal Adhesion Index [17, 27] (спайковий індекс очеревини) – ґрунтується на макроскопічних характеристиках спайок та їх розташуванні в черевній порожнині. Унікальною особливістю очеревини є її структура: гістологічну будову та контакти між мезотеліальними клітинами та базальною мембраною зумовлюють її легку травматичність. Мезотеліальні клітини, що покривають очеревину, є природним захисним бар'єром, що запобігає адгезії суміжних органів і поверхонь черевної порожнини. Якщо спростити весь патогенез утворення спайок, його можна звести до наступної концепції: формування спайок є результатом недостатності фібринолітичної активності та

підвищеного утворення фібрину у відповідь на пошкодження очеревини [17, 19]. Альтерація мезотеліального покриву очеревини викликає місцеву біологічну відповідь, спрямовану на відновлення пошкодженої поверхні: запускається каскад реакцій міжклітинної кооперації, яка починається з активації стромальних тучних клітин [32], вивільнення гістаміну та простагландину E2, трансформуючих факторів росту, цитокінів та хемоатрактантів, внаслідок чого в процесі фіброзу та регенерації мезотелію утворюються спайки [9, 24, 25]. Вивчаючи формування спайок, індукованих хірургічним втручанням в експериментах на людській та тваринній моделях, встановлено, що серед усіх факторів найбільш значущим є експресія TGF- β -протеїну (ключовий регулятор тканинного фіброзу) мезотеліоцитом, а у випадку з високим рівнем його баз експресії схильність до спайко-освіти внаслідок пошкодження очеревини зростає [9, 11, 15].

Відповідно до даних дослідження, проведеного у Швейцарії, 30% хворих, яким здійснили гінекологічне оперативне втручання упродовж 10 років, звертаються з клінічними проявами спайок, із них 20% госпіталізують у перший рік, 4,5% цих пацієнтів мають тонкокишкову непрохідність. Найчастіше спайки, які спричиняють госпіталізацію, з'являються внаслідок операцій в абдомінальній хірургії та гінекології. А формуються спайки через те, що порушується баланс між такими факторами, як ангіогенний, фібриногенний та фібринолітичний [41-43].

Невирішеними залишаються питання, що охоплюють патогенез, профілактику й те, як лікувати спайковий процес. Роль пускових механізмів у процесі утворення спайок належить таким факторам:

- механічному – очеревина травмується, коли її розсікають, під час використання інструментів, зокрема захоплення ними, коли промокають та протирають очеревину, застосовуючи сухі марлеві серветки, висікають якусь ділянку в ході операції (експериментально доведено і клінічно підтверджено, що злуки частіше утворюються на тих ділянках очеревини, де є шовний матеріал. Відомо також, що кетгут, який повністю розсмоктується, під час розсмоктування викликає значну перифокальну реакцію, внаслідок чого утворюється велика кількість спайок [1, 30, 34, 39, 40];

- фізичному – коли очеревина висушується повітрям, від дії високих температур (опіки) коли застосовується в ході втручання електроніж, лазерне випромінювання, гарячі розчини;

- інфекційний – проникнення інфекції у черевну порожнину шляхами, що мають ендogenous (запалення органа черевної порожнини, яке супроводжується місцевим та загальним запаленням очеревини) і екзогенний (під час поранення, перфорації порожнистого органа) характер;

- імплантаційний – асептичний запальний процес очеревини внаслідок те, що в черевній порожнині залишені тампони, дренажні трубки, шовний матеріал, що не розсмоктується чи довго розсмоктується, шматочки марлі, тальку, який міститься на рукавичках, через те, що сталися крововиливи й гематоми очеревини;

- хімічний – коли у черевну порожнину в ході оперативного втручання потрапили речовини, якими завдаються хімічні опіки та асептичні запалення (використання йоду, спирту, концентрованих розчинів, антибіотиків та ін.). Різними авторами зазначається, що від взаємодії в ході хірургічного втручання очеревини та різних хімічних речовин посилюється асептичне запалення, сприяючи утворенню злук [10, 15-19, 23, 25-39].

Деякі дослідники вважають, що головною причиною виникнення злук є ішемія тканин, і, як наслідок, порушення метаболізму в них [14, 16-23]. Інші вказують, що вона сприяє пригніченню всіх метаболічних процесів і є моментом, який лімітує утворення злук, а не індукує їх виникнення [11-19].

Отже згідно існуючої інформації, патофізіологічні механізми утворення післяопераційних злук обумовлені дією 3 груп факторів: механічних, адгезивних і гуморальних [10, 18, 23].

Роль адгезивних факторів відіграють прорив та коагуляція серозногеморрагічного ексудату, кровотеча та згортки крові, локально зменшена фібринолітична активність, якою володіють тканина та перитонеальна рідина, підвищення згортаючої та антифібринолітичної спроможності перитонеальної рідини. Адгезивними факторами створюються умови, за яких у черевній порожнині можуть утворюватися й персистуватися фібринозні зростання [23, 30-43].

До гуморальних та клітинних факторів відносять імунокомпетентні клітини, білки, медіатори запалення і біологічно активні речовини. Виявлена також тривала активність перитонеальних фагоцитів та надлишкове накопичення вільних радикалів кисню в перитонеальній рідині. При цитологічному і ультраструктурному дослідженні перитонеальної рідини виявлений високий вміст поліморфоядерних лейкоцитів, істотні концентрації високоактивних макрофагів і активованих тучних клітин при низькому вмісті резидентних макрофагів [1-3, 11, 23, 29, 32].

Наведені факти свідчать про те, що різноманітні по своєму походженню етіологічні чинники призводять до одного і того ж кінцевого результату – запалення різного ступеню з наступним утворенням великої або малої кількості злук, які обмежують осередок запалення. Це дає можливість мислити, що очеревина однаково реагує на подразнюючу дію незалежно від фізико-хімічної структури етіологічного чинника. При цьому необхідно також враховувати і ступінь реактивності очеревини, який очевидно, також має значення в механізмах формування злук. Відомо, що в залежності від сили діючого фактору і кількості чужорідного матеріалу, в очеревині відбуваються різні зміни: від мінімальних до десквамації і аутолізу мезотеліальних клітин [14, 19, 23, 33, 38, 39].

Існує кілька фаз спайкоутворення: реактивна, що триває кілька годин; ексудативна – що супроводжується підвищеною проникністю судин, проникненням у черевну порожнину агентів запалення (за тривалістю дана фаза протікає від 1 до 3 діб); фаза адгезії характеризується відкладенням фібрину на поверхню органів черевної порожнини та активним диференціюванням фібробластів, що продукують колагенові волокна; у наступній фазі, що триває до двох тижнів, утворюються пухкі спайки і починається ангіогенез, після чого настає фаза зрілих зрощень з утворенням щільних спайок [20-25]. Крім того, на думку ряду авторів, є два механізми формування спайкового процесу: спайки, які утворилися на місці, де їх раніше не було – *de novo*; повторні спайки – *adhesion reformation* [1, 3-11, 19-23, 43].

У клінічній картині цього ускладнення чільне місце посідає синдром тазових болів [26]. У жінок також відзначаються диспареунія, вторинна дисменорея. У важких випадках спайкова хвороба може призводити до кишкової непрохідності.

Наслідком спайкового процесу у жінок репродуктивного віку дуже часто буває трубно-перитонеальна безплідність. Утворення спайок сприяє порушенню захоплення та транспортування яйцеклітини матковою трубою [7]. Спайковий процес відзначається у 15–20% жінок із безпліддям [27]. У свою чергу, проведене оперативне лікування, що включає адгезіоліз, значно підвищує ймовірність настання вагітності [28].

Відповідно до результатів, які принесли експериментальні дослідження, під час пошкодження очеревини виокремлюють 5 фаз адгезіогенезу.

1. Реактивна (виявляється в перші 12 годин) має клінічні та морфологічні ознаки шоку, встановлюється враження очеревини.

2. Ексудації (обмежується першою-третьою добою). Перевага процесів ексудації над іншими запальними процесами. Судинне русло стає більш проникним, внаслідок чого вільна черевна порожнина може наповнюватися перитонеальними малодиференційованими поліпотентними клітинами, клітинами запалення та рідкої частини крові, до якої входить фібриноген.

3. Адгезії (на третю добу). Випадає фібрин на пошкоджених поверхнях, вони склеюються. Поліпотентним клітинам очеревинного ексудату характерно диференціюватися в фібробласти, що є виробниками колагену.

4. Молодих зрощень (протягом сьомо-чотирнадцятої доби). Відбувається утворення пухких спайок, в яких міститься недостатньо колагену. У спайках новоутворюються судини і мігрують гладком'язові клітини. Наявність підвищеної схильності до того, що в черевній порожнині можуть розвиватися спайки, залежить від конституційних особливостей, які має організм.

Спайкоутворення в порожнині органів малого таза корелює з особливостями організму.

1.2 Сучасні критерії діагностики спайкового процесу органів малого таза

З метою діагностики спайкової хвороби малого таза «золотим стандартом» встановлення наявності злукового процесу у черевній порожнині є ендоскопічні методи їх візуалізації [14, 20, 32, 44, 45]. За даними деяких дослідників, які вивчали діагностичну можливість гістеросальпінгографії (ГСГ) і лапароскопії, у виявленні злук у малому тазі у пацієток з хронічним сальпінгоофритом і безпліддям, вперше прооперованих жінок даного профілю, частота перитонеальних злук складала 46,96% [16, 40-45].

Для діагностики злукового процесу найчастіше застосовується ультразвуковий метод дослідження [5, 9, 12, 42-46]. При проведенні ультразвукового дослідження органів малого таза оцінюються взаєморозташування органів, їхня рухливість. Вивчається амплітуда ковзання, а також безперервність ехоплотної доріжки. Амплітуда ковзання оцінюється при дихальних рухах пацієнтки або при мануальній компресії черевної стінки. Зниження даної ультразвукової ознаки менш ніж на 1 см є свідченням спайок. До додаткових критеріїв належать «розмитість» контурів яєчника; фіксація яєчника з маткою, що зберігається при пальпації; збільшення відстані від датчика до яєчника понад 11 мм. Непрямою ознакою можуть бути «рідкісні утворення» органів малого таза [40-46].

Діагностична цінність рентгенологічного дослідження на фоні подвійного і потрійного контрастування кишечника, пневмопельвіографії, гістеросальпінгографії, парієтографії, складає 89-97% [40, 41]. При цьому ознаками злукового процесу є відхилення матки від нормального положення, зміщення і деформація маткових труб, нерівномірний розподіл контрастної речовини. Дані рентгенологічного дослідження дозволяють визначити ступінь анатомо-топографічних змін органів малого таза: одиничні злуки в області внутрішніх статевих органів, множинні злуки із залученням у процес суміжних органів таза і черевної порожнини, великі злуки, що заповнюють задній сегмент малого таза. Частота їх виявлення при перитонеальному безплідді складає за різними даними 10-47%

[44, 46, 47]. Відомі також методи рідинно-кристалічної термографії передньої черевної стінки та ультразвукового дослідження для встановлення діагнозу злукової хвороби [37, 48].

Останнім часом у неінвазивній діагностиці використовується магнітно-резонансна томографія, інформативність якої сягає 87,2-92,5%. У той же час «золотим стандартом» у діагностиці спайкового процесу є метод контрольної (динамічної) лапароскопії – second-look, що дозволяє візуально з високим ступенем інформативності оцінити поширеність та характер спайок [14]. Під час лапароскопії також існує можливість оцінити ступінь поширення злукового процесу з використанням спеціальної шкали F. Hulka [14, 40-44].

1.3 Профілактика та лікування спайкового процесу органів малого таза

Згідно аналізу даних сучасної літератури щодо розробки методів прогнозування виникнення злукового процесу вивчено активність N-ацетилтрансферази [19, 20, 44, 48] у хірургічних хворих для виявлення осіб, схильних до внутрішньочеревних зрощень. При цьому встановлено, що у швидких ацетиляторів інтенсивність проліферації фібробластів випереджає швидкість нормального катаболізму фібрину, що призводить не лише до утворення нормальної рубцевої тканини, але і до організації поширених розростань сполучної тканини у черевній порожнині [45]. У рамках передопераційної підготовки [21,23] намагалися виявляти схильність до виникнення або рецидиву злукового процесу у черевній порожнині і наявність старих осередків інфекції. З цією метою хворим визначали фібриноген крові, проводили пробу на сіалові кислоти за Гессом, діфеніламінову пробу і пробу на С-реактивний білок. Включення хворих у групу ризику проводилося при виявленні змін алергічного та імунологічного статусу, за результатами дослідження щодо вмісту гідроксіпроліну та гексозамінів [44]. Женчевський Р.О. відмітив підвищення рівня фібриногену в крові [44, 46]. Доведено гіперкоагуляцію у крові хворих із гострою злуковою кишковою непрохідністю до операції [27]. Згідно даних сучасної літератури

виявлено, що більш схильними до розвитку злукової хвороби стають хворі з 0 (I) групою крові [21,32,47-49].

Інші автори вважають, що найбільш прогресивним з методів прогнозування розвитку злук є вивчення стану метаболітів сполучної тканини, таких як гідроксипролін та гексозаміни. Дані метаболіти можуть стати достатньо вірогідними критеріями, що відбивають активність процесу і ступінь дезорганізації сполучної тканини при багатьох захворюваннях [24, 25, 35, 37, 44]. Також є відомості про підвищений вміст даних субстанцій при колагенозах, цирозах печінки, порушенні остеогенезу [44-48]. Встановлено також факт достовірного підвищення рівня гідроксипроліну та гексозамінів у сироватці крові хворих з несприятливим перебігом злукового процесу в черевній порожнині [1, 5, 12, 23, 49]. Гідроксипролін – це амінокислота, що входить до складу білка сполучної тканини – колагену, де його знаходиться біля 13% від всіх інших амінокислотних залишків [40-44]. В інших білках тваринного походження його практично немає, тому гідроксипролін є об'єктивною «позначкою» наявності і кількості колагену та може служити клінічним індикатором метаболічних процесів сполучної тканини. При грануляційно-фіброзних процесах, коли відбувається посилена продукція колагену, концентрація гідроксипроліну в крові підвищується [41, 44].

Лікування спайкової хвороби здійснюють консервативно чи оперативно. Оперативне втручання показане, якщо пацієнтові діагностовано гостру спайкову непрохідність кишечника, коли стався рецидив спайкової хвороби. Головний хірургічний метод, який застосовують у гінекології для лікування спайкової хвороби, полягає в лапароскопічному адгезіолізісі.

В нинішній час існують численні технічні прийоми і препарати, що запобігають утворенню післяопераційних спайок. Основними підходами у профілактиці спайкової хвороби є [46]:

- своєчасне оперативне втручання;
- промивання черевної порожнини;
- антибіотикотерапія;

- використання антикоагулянтів;
- стимуляція моторики кишечника;
- використання протеолітичних та фібринолітичних ферментів;
- наявність в інсуфлятора кондиціонера.

У доступній літературі вказується, що частота та ступінь вираженості утворення післяопераційних злук залежить від багатьох факторів, зокрема, від характеру вихідного патологічного процесу, операційного доступу, характеру і поєднання операцій, виду використаного шовного матеріалу і технічних засобів [41]. Для профілактики утворення злук рекомендується використання матеріалів біологічного походження, зокрема, компоненту крові – фібринового гелю, який накладається на поверхню рани [40-44].

У профілактиці спайкоутворення використовуються ад'ювантна терапія та протиспайкові бар'єри. Враховуючи зазначені механізми формування спайок, стратегія профілактики повинна включати: зменшення поверхні травматизації очеревини, зниження активності запального процесу, інтенсивність відкладення фібрину на поверхні органів черевної порожнини та створення бар'єру між серозними поверхнями [29, 33, 39, 40].

Глюкокортикоїдна, антигістамінна, нестероїдна протизапальна терапія не продемонструвала значного ефекту у профілактиці формування спайок. Серед медикаментозних препаратів у зниженні ймовірності утворення спайкового процесу знайшли застосування агоністи гонадотропін-релізинг-гормону [30]. Особливо ефективним виявилось використання цієї групи препаратів при оперативному лікуванні пацієнок з міомою тіла матки та ендометріозом. Дія агоністів гонадотропін-релізинг-гормону пов'язана з придушенням естроген-залежних модуляторів та факторів росту, інгібітора активації плазміногену, рівня продуктів деградації фібрину, зниженням вироблення факторів запалення, що зменшує ризик формування спайок [33, 44, 48-51].

Колагенова протиспайкова мембрана, що розсмоктується, – ренатурований кінський колаген I типу, що володіє низькою антигенністю та імуногенністю [31, 52]. Крім зарубіжних існують вітчизняні публікації, які узагальнюють її вико-

ристання при операціях на органах черевної порожнини та малого таза [32, 53], у яких було продемонстровано її ефективність та безпеку. Колагенова протиспайкова мембрана, що розсмоктується, служить як розділюючий бар'єр дотичних поверхонь органів і тканин, де існує ймовірність розвитку спайкового процесу, і може використовуватися як при лапаротомних, так і лапароскопічних оперативних втручаннях – мембрана. Колаген сприяє кращому гемостазу, ранозагоюванню і, як наслідок, профілактиці утворення спайок [33, 34, 50-54]. Протиспайковий бар'єр адаптується до конфігурації органу, при цьому відсутня необхідність додаткової фіксації до органу шовним матеріалом. Середній час укладання мембрани – 3 хв. Не слід локалізувати матеріал у галузі операційного шва. Період відновлення післяопераційної функціональної здатності кишечника у пацієнток з інтраопераційним використанням мембрани можна порівняти з особами, у яких бар'єр не застосовувався. Біотрансформація мембрани відбувається протягом 3-5 тижнів, внаслідок чого немає необхідності виконання повторного втручання з метою її видалення [21, 27, 28, 33, 37, 50, 54, 55].

У формуванні спайок має значення методика оперативного втручання – лапароскопічний метод і відкритий (лапаротомія). Використання лапароскопічної методики знижує ризик утворення спайок, але не запобігає їх повторному формуванню після адгезіолізу [22, 31, 50-59], яке зустрічається в середньому у 85% випадків [18, 34, 51-52].

Ретроспективний аналіз ефективності лапароскопічного лікування перитонеального безпліддя показав високу ефективність комплексної терапії при I та II ступенях поширеності злукового процесу (33% і 23% відповідно); тоді як при III і IV ступенях ефективність хірургічного методу корекції була значно меншою і склала 10% і 3% відповідно [33-35, 50-59]. Про перший виконаний лапароскопічний адгезіоліз при спайковій тонкокишковій непрохідності повідомили D. Bastug та співавтори [12, 24, 32, 58]. Надалі метод набув поширення, і його результати були розцінені хірургами як обнадійливі [28, 34, 39]. В даний час лапароскопічні операції є методом вибору, але при спайковій кишковій непрохідності даний метод пов'язаний з рядом складнощів і потенційних небезпек,

тому, перш ніж почати адгезіолізис, важливо виважено оцінити внутрішньочеревну картину спайкового процесу. Слід відмовитися від лапароскопічного поділу спайок при множинних міжкишкових зрощеннях, оскільки неодмінно зростає ризик ятрогенії та збільшується тривалість операції.

Враховуючи, що спайки утворюються в зоні тривалого контакту пошкодженої очеревини, рекомендується дотримуватися певних хірургічних правил під час оперативного втручання, а також застосовувати протиадгезивні компоненти, такі як протизапальні засоби, антикоагулянти, антиоксиданти, фібринолітичні бар'єрні матеріали, що розсмоктуються [3, 30].

Правила хірургічної техніки: 1) дбайливе поводження з тканинами; 2) ретельний гемостаз; 3) профілактика висихання очеревини; 4) запобігання потраплянню чужорідних тіл у черевну порожнину (тальк, марлеві нитки тощо); 5) профілактика внутрішньочеревної інфекції. У різних дослідженнях було оцінено роль селективних та неселективних блокаторів циклооксигенази, кортикостероїдів, фібринолітиків [26, 30, 55-58]. Дані препарати застосовували як системно, так і внутрішньочеревно. Роль нестероїдних протизапальних препаратів виявилася сумнівною, кортикостероїди спричиняють імуносупресію, приєднання інфекції та уповільнення процесу загоєння післяопераційної рани. Фібринолітики також порушують процес загоєння рани і можуть призвести до кровотеч. Перитонеальний лаваж з різними антибіотиками, декстраном-70, фізіологічним розчином і розчином рингеру-лактату з гепарином і кортикостероїдами і без, з тканинним активатором плазміногену не ефективний: внутрішньочеревна абсорбція препаратів настає швидше, ніж розвивається їхній ефект [22, 24, 26, 35, 38, 39, 44, 48, 53-55].

Також з відносним успіхом в експериментах застосовують місцеву молекулярну терапію, що включає рекомбінантні інтерлейкіни, місцем застосування яких є різні молекулярні складові адгезіогенезу. З недавніх пір як альтернативний метод профілактики в експериментах вивчають генну терапію для корекції молекулярних аберацій, спровокованих хірургічною травмою [11, 17, 48, 50-56].

Для ідеального протиадгезивного засобу визначено чотири основні параметри: безпека; ефективність; зручність у використанні; економічність [26, 49, 54].

Для запобігання контакту пошкоджених зон брюшини в рамках різних експериментальних та клінічних досліджень були використані різні бар'єрні засоби – біорозчинні плівки та гелі [6, 7, 11, 12, 16, 23, 26, 34, 53], солідні мембрани та розчини. Численні дослідження у цьому напрямі прагнуть виявити найефективніший і найдешевший метод.

Сучасні епідеміологічні дані показують, що пацієнти, які перенесли оперативні втручання на органах черевної порожнини, знаходяться в зоні високого ризику, зумовленого можливими ускладненнями на тлі внутрішньочеревних спайок, що нерідко призводить до повторних госпіталізацій. Реоперації та адгезіолізис пов'язані з ризиком ятрогенії і неминуче ведуть до повторного процесу спайкоутворення. Цей факт зобов'язує хірургів використати весь комплекс ефективних профілактичних заходів. Деякі бар'єрні засоби у дослідженнях показали свою ефективність і, безумовно, їх потрібно активно застосовувати у хірургічній практиці. На думку більшості авторів, профілактика перитонеальних злук, етіологією яких можуть бути і операційні втручання поряд із наявністю запальних захворювань внутрішніх органів, повинна проводитися до операції, інтраопераційно, у ранньому та пізньому післяопераційному періодах [12, 21, 27, 34, 44, 56]. При цьому з метою інтраопераційної профілактики утворення злук рядом авторів пропонується введення у черевну порожнину 200-300 мл 0,25% розчину новокаїну дітям старшого віку і дорослим, а також 0,7% розчину метілурацилу [56, 57]. При відсутності гнійного процесу призначають також глюкокортикоїди, лідазу. В знайдених дослідженнях [51, 53, 54] вводили у брижу кишки розчин новокаїну, глюкокортикоїди, АТФ, кокарбоксілазу, гепарін, антибіотики. При гнійних процесах черевну порожнину рясно промивали антисептиками. Виконували інтестиноплікацію клеєм [6, 10, 18, 55] використовував клей АрМК-1, 2, 3 і полімерні плівки. Відзначено ефективність введення кисню в черевну порожнину. У ранньому післяопераційному періоді протягом 3-4 днів

продовжують введення в черевну порожнину через мікроіригатор названі препарати. З другого дня після операції призначають УВЧ на черевну стінку [59], за допомогою ультразвуку в черевну порожнину вводять террилітин, при ускладненому апендициті фермент вводять з 5-8 дня, а з 8-9 доби призначають електрофорез калію йодиду або лідази на черевну стінку. Цілий ряд авторів під час контрольних лапароскопічних оглядів згідно до показань проводили активну аспірацію патологічного випоту й одномоментну активну перфузію черевної порожнини 0,1% розчином хлоргексидину [13, 18, 23, 34]. Ці автори частіше, ніж при активній лапароскопічній санації черевної порожнини при гострих запальних захворюваннях придатків використовували внутрішньочеревну локальну інфузію лікарських засобів. Така інфузійна суміш складалась із 100-150 мл 0,25% розчину новокаїну, 1 г канаміцину, 2-4 мл но-шпи, 2 мл 1% розчину димедролу або 60-120 мг гідрокортизону. Згідно існуючих даних, високоефективним виявилось лапароскопічне роз'єднання злук тупим маніпулятором. При цьому усували рихлі, драглисті злуки, тобто фібринозні злипання, в яких були відсутні кровоносні судини. Після завершення розділу злук авторами до порожнини малого таза вводили 100-200 мл розчину реополіглюкіну або зрошували зони розділу злук розчином такого складу: 150 мл 0,25% розчину новокаїну, 1 г канаміцину, 125 мг гідрокортизону, 64 ОД лідази [50-56].

Для роз'єднання кишкових петель і пригнічення ексудації в черевній порожнині використовували також повітря, кисень та різні рідини: розчини глюкози, повареної солі, амніотичну, асцитичну, силіконову рідину, поліглюкін, неогемодез [44-49, 50-56]. Слід зауважити, що на сьогодні з'ясовано, що одні з цих засобів викликають дегенерацію та злушення мезотелію, сприяючи розвитку утворення злук, інші мають тільки дуже незначний протизапальний ефект, а деякі викликають мацерацію очеревини і розвиток запального процесу з наступним формуванням злук. Питання про використання в якості розчинників і пролонгаторів полівінілпіролідину (гемодез) і декстранів (поліглюкін і реополіглюкін), які дуже широко використовуються при лікуванні злук є питанням, яке широко дискутується. Одні автори вказують на те, що після використання

декстранів розвивається клінічний асцит, який існує на протязі від 5 діб до 4 тижнів. Інші автори не виявили якої-небудь специфічної дії цього препарату. Встановлено також, що при внутрішньо-очеревному введенні декстрини викликають імунну реакцію у вигляді реакції на чужорідне тіло і сприяють росту мікроорганізмів [38, 40, 42, 44, 49-56].

Існує також думка [15, 18, 23, 39], що операцію необхідно завершувати введенням препаратів, які здібні лізувати фібрин, що випав. З цією метою рекомендується використання тромболітичних препаратів (фібриолізину, тромболітину, урокінази, стрептокінази). Згідно іншої думки [50-51], по завершенні операції необхідно вводити гепарин та протеолітичні ферменти (трипсин, хімотрипсин, дезоксірибонуклеази) [49-56, 59]. Введення препаратів, які викликають тромболітичну та антикоагулянтну дію потребує суворого контролю за станом гемостазу в зв'язку з тим, що є загроза розвитку у післяопераційному періоді внутрішньочеревної кровотечі. Окрім цього, у зв'язку з малою ефективністю цих препаратів, вони не отримали широкого розповсюдження [33, 53].

В літературі існують дані [50, 55, 59], які свідчать про ефективний результат від використання глюкокортикоїдів, призначення яких пояснюються спроможністю їх знижувати проникність капілярів і пригнічувати асептичне запалення. Існують також роботи, які вказують на те, що введення одного тільки гідрокортизону не спроможне попереджувати розвиток злук [46, 50]. Окрім цього також описані випадки неспроможності швів анастомозів, гальмування загоєння ран після використання цих препаратів [57]. Проте, згідно інших даних, преднізолон при короткочасному внутрішньоочеревинному введенні (3-4 доби) навіть в дозах, що більше терапевтичних, не порушував перебіг раневого процесу і не знижував міцності швів міжкишкових анастомозів [40, 44, 49, 52].

У деяких випадках для профілактики утворення злук використовувався протипухлинний препарат колхіцин, вітамін С, препарат ріжків [26, 32, 48]. Були також спроби використання прогестинів на підставі їх імунодепресивної дії, так як вони зменшують судинні порушення і сприяють інволюції грануляційної тканини. Враховуючи зниження в післяопераційному періоді рівню ацетилхоліну і

ацетилхолінестеразної активності, деякі автори призначали оперованим хворим малі дози ацетилхоліну, а з метою пригнічення імунopatологічних реакцій проводили десенсибілізуючу терапію.

В значній кількості робіт, в якості профілактики злукового процесу доводиться доцільність використання продігіозану, так як вважають, що під впливом цього препарату відбувається активізація хемотаксичної активності клітин мононуклеарної фагоцитуючої системи, що забезпечує ранній початок фібропластичної стадії регенерації [38-40, 50-55]. З метою пригнічення утворення злук також запропонована значна кількість методів, які використовуються в післяопераційному періоді: електрофорез протеолітичних ферментів на ділянку живота, діатермія, ультразвук, магнітне поле низької частоти, струм надтональної частоти, мономолярні низькочастотні імпульси прямокутної форми, парафінові і озокеритні аплікації, голкотерапія [28, 46, 54]. До комплексу таких заходів включають також неспецифічні протизапальні засоби (ібупрофен, індометацин, пірогенал, метилурацил, біологічні стимулятори – алое, скловидне тіло) [54].

На сьогодні існує одна думка також і про необхідність своєчасного усунення парезу кишківника після операцій. З'ясовано, що рання стимуляція кишечника запобігає утворенню злук [16, 43]. Існують також дані про позитивний вплив на перистальтику кишечника новокаїну, АТФ, кокарбоксілази, які вводяться під час операції в корінь брижі кишечника [13].

Наприкінці 80 років було створено новий протизлуковий бар'єр інтерсид шляхом зміни структури суржицеля (окисленої та відновленої целюлози) [6, 12, 23, 35, 56]. Використання цього бар'єру сприяло зниженню частоти утворення злук в черевній порожнині майже вдвічі. Після використання бар'єру при операціях ендоскопічним доступом деякі автори [29, 32, 45-48, 53-59] відзначали зниження частоти утворення злук в черевній порожнині в середньому на 58,8%.

У процесі боротьби зі злуками більшість авторів проводили спробу закрити великі пошкоджені ділянки очеревини за допомогою амніотичної чи

вільної фасціальної оболонки, а також клаптями гетерогенної очеревини. Інші автори проводили спробу використовувати великий сальник, який, проте, викликав пошкодження фіброзної тканини і ставав джерелом розвитку злук, а також був причиною кишкової непрохідності [16, 34, 35, 45]. Незважаючи на це, всі автори залишаються однієї думки про значення зниження травматичності операції та необхідності намагатися до бережливого відношення з тканинами. Для запобігання дії повітря щодо висушування, рекомендують зволожувати краї рани вологими серветками, намагатися виключити контакт очеревини з хімічними речовинами, максимально зменшувати ішемію тканин, виконуючи перитонізацію мінімальною кількістю швів [2, 6, 10, 38, 40].

За допомогою контрольної лапароскопії доведено, що найменша кількість злук утворюється при зашиванні ран матки, яєчника, маткових труб синтетичними полімерними нитками (вікрил, етібонд, пролен), а максимальна – кетгутом [56]. Постійний пошук нових матеріалів, що сприяють кращому сполученню і загоєнню тканин, що володіють гемостатичними і протизапальними властивостями, привів до винаходів медичних клеїв: ціанкрилатних і фібринових. Не дивлячись на те, що ціанкрилатні клеї розсмоктуються в організмі, реакція на них є подібною на реакцію на чужорідне тіло, тоді як використання фібринових клеїв з нанесенням на лінії операційних швів може призводити до розвитку злук [51, 53-55].

Згідно даних більшості дослідників, частота утворення злук черевної порожнини після операцій, виконаних традиційним доступом була істотно вищою порівняно з такою після ендоскопічних втручань [51].

Суперечливі дані досліджень останніх років про використання технічних засобів. Одні автори вважають, що з метою гемостазу переважною є термокоагуляція ніж електрокоагуляція, у зв'язку з тим, що в першому випадку протеїни не секвеструються, а тільки коагулюються при температурі не більш 100 градусів за Цельсієм [48, 56]. З іншого боку, струм високої частоти зустрічає опір тканин, і проходить при цьому скрізь судини і нерви органу, внаслідок чого

ці тканини некротизуються [57, 59]. Останнім часом в оперативній гінекології широко використовуються лазери: CO₂-лазер, Nd:YAG-лазер, аргонний лазер, калій-титаново-фосфатний і гелій-неоновий лазери. Найбільшу поширеність отримали вуглекислотні лазери. Перевагою CO₂-лазера є можливість направляти його промінь до важкодоступних для інших методів місця черевної порожнини. Під час операції операційне поле вільне, майже відсутня кровотеча і при цьому досягається максимальна точність операційного втручання [38, 42, 52]. До негативних сторін цього типу лазера необхідно віднести значне перегрівання тканин, які оперуються, що може викликати коагуляцію і некроз [39, 53]. Проте відмічено, що лазерні коагуляційні некрози відрізняються від некрозів іншої етіології меншою зоною впливу і відсутністю дії на процеси загоєння. Ряд авторів відзначають відсутність впливу використовуваного під час операції CO₂-лазера на виразність процесу утворення злук. Багато інших вважають, що використання CO₂-лазера для розтину тканин матки недоцільно і що нелазерна хірургія є основною, але на нашу думку, це питання не повинно вирішуватись однозначно у зв'язку з тим, що лазерна хірургія має ряд вище перерахованих позитивних якостей.

Отже, завдяки систематичному аналізу сучасних літературних джерел з'ясувалося, що певне реагування очеревини на різні подразники спричиняє патологічний процес, внаслідок якого утворюються злуки. Запалення очеревини супроводжують глибокі проліферативні зміни, які в разі закріплення підсилюють глибину уражень, розвиток патології, хронізацію та негативні явища в життєво важливих органах. Все вище перераховане у підсумку призводить до розвитку злукової хвороби.

Аналіз літературних джерел переконує в потребі подальшого вивчення патогенетичних механізмів, завдяки яким утворюються перитонеальні злуки. Завдяки розробці нового комплексу заходів із запобігання злук малого таза будуть отримані нові технології, в яких зацікавлені пацієнти та які позитивно вплинуть на підвищення ефективності профілактичних заходів.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях.

1. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Сучасний погляд на етіологію, діагностику, лікування та профілактику злукового процесу органів малого таза у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2020;9-10(155-156):91-9.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Кафедра акушерства та гінекології № 1 з її клінічною базою у КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» стала місцем, де було проведено дослідження. Воно відбувалося в три етапи, до дослідження залучено 252 жінки ретроспективно й 162 жінки проспективно, у планах яких було завагітніти в 2019-2022 роках. Всі пацієнти погодилися взяти участь у дослідженні.

Під час I етапу, який базувався на ретроспективному дослідженні, здійснено клініко-статистичне вивчення амбулаторних карт анамнезу 252 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані на базі гінекологічного відділення КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» у 2015-2020 роках з використанням лапароскопічного доступу та в яких основним чи супутнім діагнозом були «перитонеальні тазові спайки». Відбулася оцінка даних щодо соматичного, репродуктивного й гінекологічного анамнезу, віку та соціального статусу пацієнток.

Основна група (ОГ) $n=187$ історії хвороби жінок з наявністю злукового процесу, до групи порівняння (ГП) були внесені $n=65$ жінок, в яких у ході операції не виявили спайок у черевній порожнині. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом КНП КОР «Київського обласного перинатального центру».

На II етапі дослідження було обстежено 132 жінки, основна група дослідження (ОГ) з трубно-перитонеальним безпліддям та 30 здорових жінок. Пацієнтки з безпліддям ОГ були випадковим чином розподілені на дві групи: I група, $n=68$ жінки та II група, $n=64$ жінки. Контрольну групу (КГ) склали $n=30$ здорових жінок.

Критерії включення:

- репродуктивний вік жінок 25-45 років;

- наявність тубно-перитонеального фактору безпліддя;
- регулярне статеве життя без застосування контрацепції протягом одного року і більше;
- фертильність чоловіка.

Критерії виключення:

- вік жінок до 25 або після 45 років;
- ендокринна, маткова та/або поєднана форма безпліддя;
- загострення хронічної соматичної патології в стадії загострення, субкомпенсації і декомпенсації протягом року.

Для виключення інших причин репродуктивних порушень з дослідження були виключені жінки з важкими соматичними та алергічними захворюваннями, пацієнтки з ендокринними факторами репродуктивних порушень, з системними захворюваннями, в тому числі з вродженими тромбофіліями, антифосфоліпідним синдромом, гострими запальними захворюваннями геніталій; пацієнтки, які отримували імуномодулятори менше шести місяців тому.

Морфологічні дослідження спайок було проведено у $n=65$ жінок ОГ, дослідження прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині було проведено у жінок ОГ із перитонеальними спайками $n=58$.

Жінкам I групи дослідження ($n=68$) була запропонована профілактика злукового процесу згідно розробленого нами алгоритму, в II групі дослідження ($n=64$) була застосована загальна профілактика згідно протоколів МОЗ України.

На III етапі проспективного дослідження, після проведеної комплексної обстеження та впровадження алгоритму профілактика злукового процесу, проведена оцінка профілактики злукового процесу в I групі дослідження порівняно з II групою. Проведено дослідження показників, які відбивають процеси злукоутворення: рівень фібриногену, продуктів деградації фібрину, показники обміну сполучної тканини в плазмі крові та в перитонеальній рідині протягом післяопераційного періоду. Також спостерігалася частота настання вагітності протягом 6-12 місяців у досліджуваних жінок I та II груп.

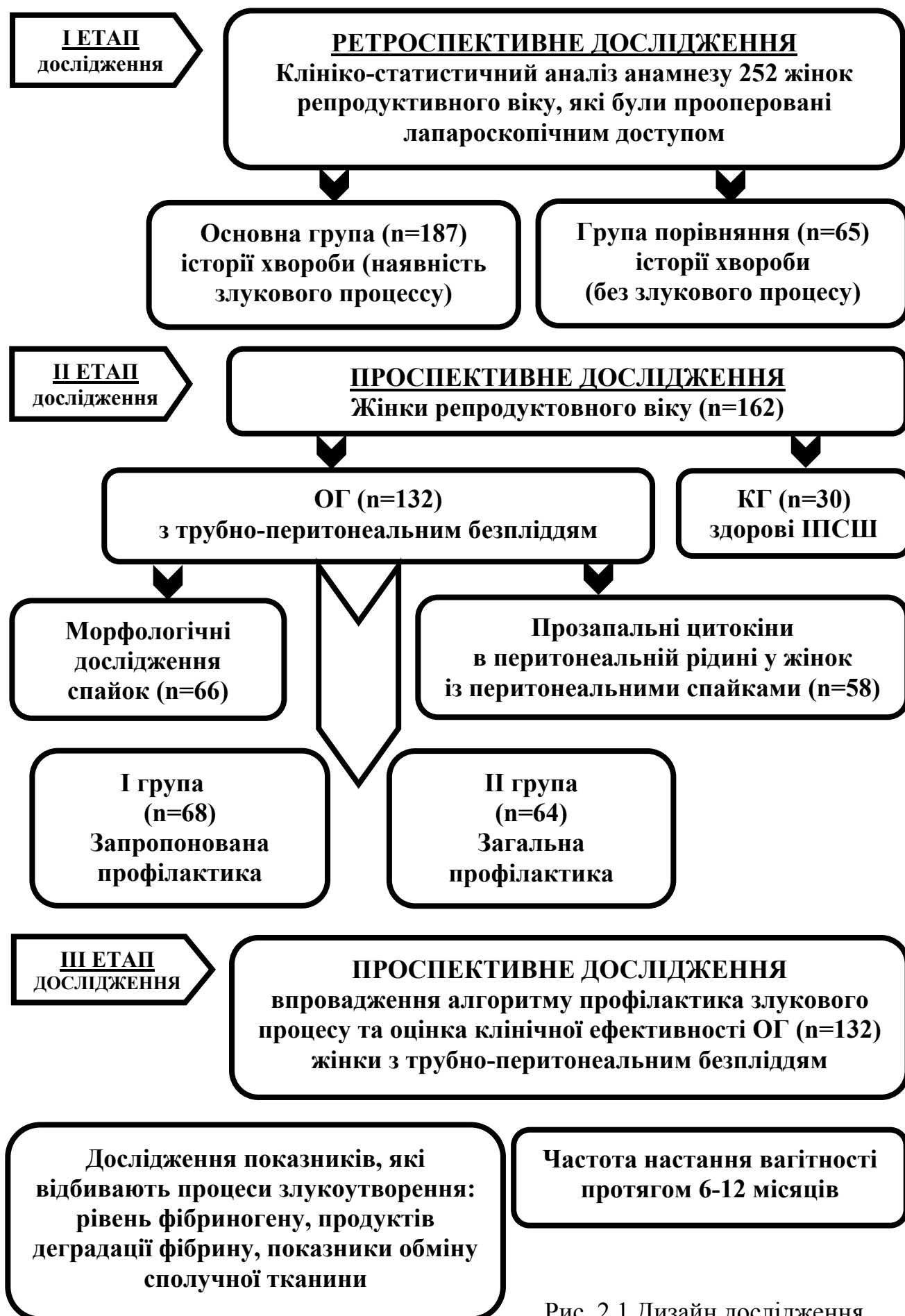


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

2.2 Алгоритм профілактики спайкового процесу в обстежених жінок

Було здійснено обстеження 132 жінок, яким встановлено діагноз трубно-перитонеальне безпліддя. Всіх обстежених жінок, відповідно до методу випадкової вибірки, розподілили на дві групи: до I групи увійшли 68 хворих до того, як їм зробили оперативну лапароскопію, й після неї, та у випадку яких використовувався запропонований нами алгоритм; до II групи було включено 64 пацієнтки до проведеного оперативного лапароскопічного втручання та після нього, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у пацієнток із перитонеальними спайками (ПТС), прооперованих лапароскопічно проводилися згідно наказу МОЗ України від 31.12.2006 № 676 [60].

На підставі багаторічної клініко-експериментальної розробки і застосування різноманітних засобів для запобігання розвитку післяопераційних спайок хірургами і дослідниками сформульовані вимоги до речовин, що можуть бути використані з цією метою [61-64]. Ідеальний препарат, який застосовують для профілактики розвитку спайок, не повинний погіршувати репаративної регенерації рани, викликати запальний процес, посилювати ріст мікробної флори. Крім того, він не повинний викликати утворення спайок або фіброзу, повинний бути ефективним при наявності крові, бути зручним у вжитку при використанні ендоскопічної техніки і легко абсорбуватися. Цей препарат повинний володіти одною з таких властивостей, як здатність зменшувати первинний запальний процес і наступну ексудацію; пригнічувати процеси коагуляції; стимулювати фібриноліз; механічно розділяти покриті фібрином поверхні; пригнічувати проліферацію фібробластів.

Головний елемент у формуванні спайки – фібрин, або більш точно – гелеобразний матрикс з фібрину. Фібриновий матрикс формується в кілька етапів. Спочатку фібриноген (розчинний білок) реагує з тромбіном, створюється фібрин-мономер, який потім полімеризується. Полімер-фібрин спочатку розчинний, але потім входить в контакт з фібринстабілізуючого фактором (XIII фактор згортання крові) в присутності іонізованого кальцію стає нероз-

чинним. Далі вже не розчинний фібрин-полімер зв'язується з великими білками (включаючи фібронектин) і різними амінокислотами і в результаті виходить гелеобразний матрикс з фібрину. Одержаний гель з фібрину може розташовуватися не тільки на пошкоджених поверхнях очеревини, а й на здорових. Отже, коли дві перитонеальні поверхні, покриті матриксом з фібрину, стикаються, то відбувається склеювання поверхонь. Надалі цей своєрідний "місток" може стати підставою для утворення спайки. Що також важливо, випотівання фібрину відбувається не тільки під час операції, але і в наступні 3-5 днів. Утворені фібринозні спайки можуть розсмоктуватися протягом декількох днів. За розсмоктування фібринозних спайок відповідає фібринолітична система. Якщо фібринозні спайки, з якихось причин не розсмоктовуються, то вони перетворюються в волокнисті: на 2-3 добу всередині спайки з'являються фіброласти, які починають продукувати колагенові волокна. З 7-го по 21-й день з'являються кровоносні капіляри, починають вrostати нервові волокна [65].

З наведеного зрозуміло, що запобігти утворенню злук можна тільки протягом перших кількох діб, й одним з можливих інструментів цього профілактичного процесу виступає активування місцевих механізмів фібринолізу. Шукають методи активації фібринолітичної системи давно, запропоновано різні методики, які не показали стовідсоткової ефективності [66].

Останнім часом проведено кілька досліджень можливості використання антагоністу рецептору нейрокініну 1 (NK-1R antagonist). В них показано, що він істотно знижує ($p=0,003$) утворення інтраабдомінальних злук при призначенні під час та в першу годину після операції, помірно ($p=0,08$) знижує процеси злукоутворення при призначенні через 5 годин та не має ефекту через 12 або 24 години [67]. В іншому дослідженні показано, що фібринолітична активність перитонеальної рідини значно ($p<0,05$) підвищується перші 24 години після призначення NK-1R antagonist незалежно від виду хірургічного втручання [68].

Крім того, Американське агентство з контролю за якістю ліків затвердило дану групу препаратів для профілактики злукоутворення після абдомінальних оперативних втручань [69].

На підставі власних даних про те, що формування тазових спайок є наслідком альтерації очеревини як початкової стадії запального процесу за участю макрофагів та прозапальних цитокінів нами була сформована схема патогенетичних профілактичних заходів, спрямованих на спайковий процес, відповідно до якої має інтраопераційно вводитися протиспайковий розсмоктуючий гель – 50 мл та Тіотриазолін, який потрібно застосовувати по 1 супозиторії ректально з першого дня після операції, упродовж 14 днів (що відповідає кзакінченню фази молодих зрощень під час виникнення злук).

Для профілактики спайкоутворення було обрано препарат Мезогель – протиспайковий гель, що не робить загальнотоксичної, алергізуючої і місцево-подразнюючої дії. Гель характеризується ефективністю за наявності крові, ексудату, не створює живильного середовища мікроорганізмам, не піддається інкапсулюванню. Гель виконує роль штучного тимчасового "бар'єру", який розділяє пошкожені поверхні, забезпечуючи ефективно відокремлення поверхонь, поки вони загоюються, а потім розсмоктується. Коли поверхні органів і тканин злипаються менше, це сприяє збереженню їх рухливості і перешкоджає утворенню спайок. При нанесенні на здорові ділянки тканин гель сприяє зменшенню їх висушуванню, оскільки утворюється захисний гідрофільний шар (при евентрації кишечника, внутрішніх органів тощо).

Тіотриазолін містить три активні компоненти: інтерлейкіни (IL-1b), інтерферон- γ та TNF- α , TGF- β , VEGF. На виникнення фармакологічного ефекту препарату впливає протиішемічна, мембраностабілізуюча та антиоксидантна дії. Завдяки Тіотриазоліну відсутнє руйнування клітин печінки, відбувається репаративна регенерація гепатоцитів, нормалізація в них білкового, вуглеводного, ліпідного та пігментного обмінів. Збільшується швидкість, із якою здійснюється синтез та виділяється жовч. Препарат діє завдяки тому, що долучається компенсаторна активація анаеробного гліколізу і активація процесів окислення під час циклу Кребса, в ході чого зберігається внутрішньоклітинний фонд АТФ. Тіотриазолін здатний зменшити ризик метаболічного ацидозу, нормалізувати рН та забезпечити зниження експресії ключових чинників, які впливають на

розвиток злукового процесу. Спостереження за прооперованими жінками тривало протягом 6-12 місяців.

2.3 Методи дослідження

Клінічні методи дослідження. В усіх обстежених жінок ретельно збирали анамнез життя, соматичний, акушерський і гінекологічний анамнез. Оцінювали об'єктивний стан хворих, гінекологічний статус та проводили спеціальне обстеження. Гінекологічне обстеження хворих починалося з того, що були оглянуті зовнішні статеві органи, стінки піхви та шийки матки, визначено, якого характеру та в якій кількості були виділення з піхви й цервікального каналу, в якій кількості був присутній шийковий слиз, досліджували їх на наявність ендометріюїдних гетеротопій. В ході бімануального піхво-абдомінального вивчення були оцінені положення, форма, розміри, рухомість тіло матки, консистенція, рухомість, розташування та болючість під час пальпації, наявність пухлиноподібних утворень і спайкового процесу в малому тазі, в якому стані крижово-маткові зв'язки та склепіння.

Програма обстеження пацієнток включала методи функціональної діагностики, загальноклінічні дослідження, обстеження на захворювання, що передаються статевим шляхом.

Усі хворі були піддані клінічному обстеженню в обсязі клінічного аналізу крові, загального аналізу сечі, аналізу крові біохімічному, коагулограмі, аналізу піхвових виділень на флору та чутливість до антибактеріальних препаратів та іншим видам обстеження необхідним напередодні оперативного втручання.

Лапароскопія. Для проведення лапароскопічних втручань використовувалися спеціальні набори устаткування та інструменти фірми Karl Storz (Німеччина). До набору входять: апарат для нагнітання пневмоперитонеума (інсуфлятор); джерело холодного світла зі світловодом; іригаційно-аспираційна система; мікровідеокамера з монітором; інструменти, до яких належать голки Вереща, троакари і лапароскопи з різним діаметром (5 мм, 7 мм, 10 мм),

матковий маніпулятор, інструментарій, потрібний під час маніпуляцій в черевній порожнині (набір із затискачів травматичних та атравматичних, щипців біопсійних ножиць, зонда, маніпулятора тощо), моно- і біполярні електрохірургічні інструменти та інше; прилад для високо-частотної електрохірургії; кріоендоскопічний пристрій КЕП-1, який працює на рідкому азоті.

Підготовку пацієнток до проведення лапароскопії проводили згідно плану, що використовується для підготовки хворих до лапаротомних втручань.

Оптимальним для проведення ендохірургічного втручання слід вважати комбінований ендотрахеальний наркоз.

Лапароскопії проводили за класичною методикою, яка включає наступні головні етапи:

- обробка операційного поля;
- накладання маткової канюлі;
- накладання пневмоперитонеуму;
- введення першого троакара і початок огляду органів черевної порожнини (діагностичний етап лапароскопії);
- введення додаткових троакарів для маніпуляторів;
- поглиблена ревізія органів черевної порожнини;
- оперативний етап лапароскопії;
- заключний етап лапароскопії – видалення макропрепарату, промивання черевної порожнини, контроль гемостазу, виведення газу та інструментів;
- накладання одиничних швів або скобок у місцях проколів на шкірі.

Після утворення пневмоперитонеуму вводили перший троакар. Напрямок введення троакара – центр малого таза. Після введення троакара за допомогою лапароскопа, введеного через троакар, виконували огляд органів черевної порожнини. Спочатку оглядали органи черевної порожнини під місцем проколу, потім решту частини сальника і кишечника, печінку, жовчний міхур і органи малого таза. Під час огляду тазових органів хвору переводили в положення Тренделенбурга з кутом нахилу 20-35°. Проколи для додаткових маніпуляторів виконували в симетричних точках, розташованих на 3-4 см над лоном на

відстані 4-6 см від серединної лінії. За допомогою маніпуляторів, введених через додаткові проколи, проводили поглиблений огляд органів малого таза.

Для встановлення ступеня розповсюдженості спайкового процесу в малому тазі нами використано класифікацію J. Hulka et al. та Американського товариства фертильності (AFS) (1978). За цією класифікацією виокремлюють 4 ступеня спайкового процесу із врахуванням непрохідності маткових труб: на 1 ступені – спайки мінімальні, труби мають прохідність, проглядається велика частина яєчника; на 2 ступені – на понад 50% поверхня яєчника вільна, наявність ампулярної оклюзії зі збереженням складок; на 3 ступені – вільними залишаються менше 50% поверхні яєчника, наявність ампулярної оклюзії з руйнуванням складок; на 4 ступені – поверхні яєчника не видно, наявність двостороннього гідросальпінкса. Критерієм того, щоб бути включеним до дослідження, став спайковий процес 2 і 3 ступеня. Жінок, які були віднесені до 1 ступеня, виключили, адже в них була прохідність труб і можливість самостійно завагітніти, а тих, кого віднесли до 4 ступеня – через те, що, відповідно до міжнародних стандартів, гідросальпінксам притаманне зниження ймовірності завагітніти, і їх потрібно видаляти, що обумовлює прямі покази для екстракорпорального запліднення.

В результаті лапароскопічного ревізування органів черевної порожнини відбувалося формулювання остаточного ендоскопічного діагнозу, порівнювали його та клінічні показники й вирішували, яким за обсягами буде ендохірургічне втручання.

Після неускладнених лапароскопічних операцій пацієнткам дозволяли підводитись через 6 годин. Антибіотикопрофілактику звичайно проводили під час операції шляхом внутрішньовенного введення антибіотиків групи цефалоспоринів. При наявності больового синдрому застосовували знеболювання ненаркотичними анальгетиками. При відсутності гіпертермії, нормальних показників загального аналізу крові та загальному гарному самопочутті пацієнток виписували із стаціонару на третю добу після операції після видалення іригаторів із черевної порожнини.

Проведене в межах дослідження вивчення гістологічної структури злук показало, що у жінок з наявністю злукового процесу та відсутністю оперативних втручань у минулому існують ознаки запального процесу. Враховуючі це, у даної категорії жінок проводилась ні одноразова антибіотикопрфілактика, а антибіотикотерапія препаратами цефалоспоринового ряду (цефтріаксон) на протязі 14 днів, як рекомендовано керівництвами для лікування запальних процесів органів малого таза [70].

Інструментальні методи дослідження. Всі пацієнти пройшли ультразвукове дослідження органів малого таза. За ехограмами проаналізовані, яких форми й розмірів матка, яєчники, чи присутній спайковий процес.

Лабораторні методи дослідження. Всім жінкам при надходженні поряд з загальноприйнятим лабораторним обстеженням проводились спеціальні біохімічні тести.

Зважаючи на те, що в ролі матриці для утворення злук виступає фібрин, а під час його фібринолізу виникають фібриноген і продукти, що є наслідком деградації фібриногену/фібрину (ПДФ), нами визначено, що вказаними субстанціями встановлюється активність руйнування фібринового матриксу. Чи містить фібриноген сироватка крові, визначалося за допомогою колориметричного способу. ПДФ визначали іммуноферментним методом, застосовуючи аналізатор pathfast. Їхня норма в сироватці – до 10 мг/л.

Було показано, що одним з можливим механізмів утворення злук є гіпоксія тканин. При ішемії спостерігається підвищене утворення реактивних форм кисню, тобто збільшенню продукції вільних радикалів внаслідок прооксидантних впливів та/або неспроможності антиоксидантного захисту розвивається оксидативний стрес, що супроводжується пошкодженням білків, ліпідів і ДНК, мембран. Існує низка тестів для визначення антиоксидантного стану організму. Вони включають визначення супероксиддисмутази еритроцитів; глутатіонпероксидази еритроцитів; глутатіонредуктази еритроцитів та загального антиоксидантного статусу сироватки. У зв'язку з тим, що в межах дослідження була потреба визначення ЗАС в рідинах, було обрано методику визначення

загального антиоксидантного статусу (ЗАС) плазми крові та перитонеальної рідини в колориметричним методом (TAS, Randox Laboratories Ltd). Наведені лабораторією референтні значення 0,21-2,92 ммоль/л.

Нами також було вивчено, якими показниками володіє обмін сполучної тканини – яким є в сироватці крові вміст білково зв'язаного гідроксипроліну (БЗГ) та вільного гідроксипроліну (ВГ), аби дати неінвазивну оцінку спайкоутворенню в малому тазі. Гідроксипролін – це один з основних метаболітів сполучної тканини. Даний метаболіт є достатньо чутливим критерієм, що відбиває активність процесу спайкоутворення, ступінь синтезу та дезорганізації сполучної тканини при різній патології. Так, БЗГ відбиває процес спайкоутворення, при цьому збільшення його рівня у крові свідчить про посилення спайкоутворення [71]. ВГ утворюється при розпаді сполучної тканини і, таким чином, його збільшення у крові вказує на руйнування спайок [72]. БЗГ та ВГ у крові здорових жінок присутні у незначних концентраціях ($56,2 \pm 2,4$ мкмоль/л та $48,2 \pm 3,2$ мкмоль/л відповідно).

Забір крові у жінок проводили натще вранці у фіксований час (з восьмої до дев'ятої ранку) з ліктьової вени. Кров набирали у пробірки, що містять гепарин, і центрифугували протягом 15-20 хвилин при 2000 об./хв для отримання плазми. Отриману плазму переносили у поліхлорвінілові пробірки для мікропроб і заморожували. Зберігали при температурі (-20 C°) до безпосереднього дослідження.

Всі показники оцінювали до операції та через 2, 4, 6, 12, 24, 48 та 72 години після.

Морфологічні дослідження. Щоб отримати спайки малого таза, аби їх дослідити, проводили лапароскопію, відповідно до наступної методики: спайку малого таза витягували за допомогою троакара, промивали фізіологічним розчином (0,9% хлориду натрію), а потім законсервували матеріал, використовуючи розчин формаліну (50 мл) упродовж 24 годин; надалі спайку консервували з використанням 70% етилового спирту до початку проведення дослідження.

Після дегідратації шматочки були залиті в парафін відповідно до стандартної методики. Завдяки ротаційному мікротому Здійснювалося виготовлення серійних гістологічних зрізів, які мали товщину 3-4 мкм, потім пофарбованих гематоксиліном і еозином, відповідно до стандартної методики, пікрофуксином по ван Гизону, забарвлювали фукселіном по Харту, щоб визначити еластичні волокна.

Мікроскопія препаратів здійснювалася на мікроскопі під час неї була застосована програма, яка дозволяє проаналізувати зображення .

Вивчення складу перитонеальної рідини. З метою вивчення деяких ланок патогенезу спайкоутворення у обстежених жінок в процесі дослідження було вивчено вміст фібриногену (коагулометричним методом на аналізаторі Sysmex CA 1500, Японія) та продуктів деградації фібрину у перитонеальній рідині (імуноферментним методом на аналізаторі PATHFAST). Повний антиоксидантний статус колориметричним методом (0,21-2,92 ммоль/л TAS, Randox Laboratories LTD). Вказані показники оцінювалися на початку оперативного втручання одразу після входження у черевну порожнину та через 6, 12, 24, 48 та 72 години після операції.

Для цього виконували її забір до виконання оперативного втручання та на першу, другу та третю добу після операції. Для отримання перитонеальної рідини під час лапароскопічної операції після введення троакарів та ретельного гемостазу (для попередження попадання крові в досліджуваємий матеріал) в черевну порожнину вводили 50 мл підігрітого до температури тіла ізотонічного розчину хлориду натрію (0,9% NaCl). Після експозиції в 10 хвилин рідину евакуювали з черевної порожнини стерильним шприцом (з 0,1 мл гепарину) об'ємом 20 мл у чисто вимиту ємність. Після ретельного перемішування відбирали 10 мл рідини для подальшого дослідження. Після проведення операції у черевній порожнині залишали іригатор 0,5 см в діаметрі, який видаляли на третю добу після операції. Через 1, 2 та 3 доби отримували перитонеальну рідину тим самим чином: фізіологічний розчин вводився та видалявся через залишений іригатор.

Цитокини. Вивчаючи перитонеальну рідину на вміст білків, задіювали імуноферментний аналіз, використовуючи стандартні набори (R & D Systems, США) як маркери спайкового процесу. Проводили реакцію та розраховували результати за стандартними умовами, відповідно до рекомендацій виробника.

Статистичні методи дослідження. У дослідженні використовували методи математичної статистики, реалізовані в STATISTICA 6.1 Statsoft Inc, достовірність відмінностей оцінювали за величиною відносного ризику (ВР) за формулою: $ВР = A \times D / B \times C$, де А – кількість осіб з групи з хронічним ендометритом і мають досліджувану ознаку, С – не має цей показник; В – кількість осіб з групи контролю, що мають досліджувану ознаку; D – не мають досліджувану ознаку. Для підтвердження того, що відмінності, що спостерігаються між AD і BC не випадкові, використовувався критерій χ^2 для таблиці і одного ступеня свободи. Щоб сформулювати відносні характеристики, було здійснене розрахування відсоткового співвідношення із його 95%-м довірчим інтервалом. Аби порівняти таблиці частот, користувалися критерієм Пірсона. Значення $p < 0,05$ приймали за рівень статистичної достовірності [73].

Статистичну обробку матеріалу здійснили з використанням методів, які базуються на варіаційній статистиці, використовуючи пакет програми JMP. Щоб оцінити достовірність різниці між середніми чи відносними величинами, користувалися визначенням критерію Стьюдента (t): вважали, що відмінності достовірні за $p < 0,05$.

Обробляли показники, застосовуючи методи, в основі яких – варіаційна статистика, критерій χ^2 -критерій і точний критерій Фішера.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ АНАМНЕЗУ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НАЯВНІСТЮ СПАЙКОГО ПРОЦЕСУ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА

У проблематики, з якою пов'язана спайкова хвороба, – загально-медичне значення, адже вона постійно супроводжує практику акушерів-гінекологів та хірургів. Причиною виникнення спайок між органами черевної порожнини й малого таза здебільшого стають оперативні втручання та запальні процеси органів малого таза [74]. Вони спричиняють такі ускладнення, яким є трубно-перитонеальне безпліддя, синдром хронічного тазового болю, порушення функції вісцеральних органів [75-77]. Розвиваються внутрішньочеревні спайки з частотою, що коливається в межах 67–93%, якщо розглядати загальнохірургічні абдомінальні операції, та майже 97% внаслідок відкритих гінекологічних операцій [75]. Як свідчать показники, що надають патологоанатомічні та клінічні дослідження, внутрішньочеревні злуки внаслідок лапаротомії розвиваються у 70-90% [78].

Спричиняють виникнення злук різні фактори, що є свідченням поліетіологічності цього явища. Багато досліджень ставлять за мету вивчити етіологію та патогенез розвитку спайкового процесу в черевній порожнині. Є теоретичні розробки, в яких ідеться про сполучнотканинний діатез, фібропластичну конституцію, про те, що порушуються іннерваційні механізми [79-82].

Метою I етапу нашого дослідження стало визначення факторів ризику утворення перитонеальних спайок у жінок, які перебувають у репродуктивному віці.

Для вирішення поставленої мети проведено ретроспективне вивчення історій хвороби 187 жінок – основна група (ОГ), які перенесли операції на базі гінекологічного відділення КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» у 2015-2020 роках з використанням лапароскопічного доступу та в яких якості основним чи супутнім діагнозом були «перитонеальні тазові спайки».

Здійснена оцінка даних щодо соматичного, репродуктивного й гінекологічного анамнезу, віку та соціального статусу пацієнток. До групи порівняння (ГП) внесено 65 жінок, яким у ході операцій не діагностовано спайка в черевній порожнині.

Вік пацієнток коливався від 25 до 45 років. Середній вік пацієнток ОГ склав $30,71 \pm 6,19$ років, тоді як в ГПі він був достовірно меншим та дорівнював $27,15 \pm 4,22$ роки ($p < 0,01$).

Більшість обстежених жінок обох груп були жительками міста (65,75% в ОГ та 72,31% – в ГП) з середньою (49,73% та 41,54% відповідно по групах) або вищою освітою (31,55% та 30,77% відповідно). Достовірної різниці між групами за місцем мешкання, освітою та професією не зареєстровано ($p > 0,05$).

Проаналізований соматичний анамнез жінок, у яких є спайки в черевній порожнині та в яких їх не виявлено, засвідчив, що вони суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$) за частотою захворювань сечовивідних шляхів (16,57% та 12,30% відповідно), шлунково-кишкового тракту (15,51% та 9,23%), серцево-судинної (10,70% та 6,15%), нервової (5,88% та 3,07%) та ендокринної системи (12,30% та 7,69%), хоча розповсюдженість вказаної патології була у 1,5-2 рази вище в ОГ пацієнток. Наші дані дещо відрізняються від знахідок інших авторів. Так, в літературі є повідомлення про роль соматичної патології, наприклад, цукрового діабету як фактору ризику формування спайок [83]. Варто зазначити, що частота аутоімунних захворювань також була значно – в 3,5 рази (10,70% та 3,07% відповідно) – вище в ОГ пацієнток, ніж в ГП, але різниця виявилася статистично незначущою ($p > 0,05$). Підвищена кількість алергічних захворювань у жінок зі спайковою хворобою може свідчити про роль імунної системи в утворенні спайок у черевній порожнині. Дані про те, що алергія є фактором ризику утворення злук у черевній порожнині були отримані й деякими іншими дослідниками [84]. У літературі про роль імунної системи при спайкоутворенні наведені такі дані: розвиток спайкового процесу є наслідком вираженої аутоагресії імунної системи [85], при спайковому процесі виявляється дисфункція Т-системи імунітету, пригнічення фагоцитозу, дисбаланс імунорегуляторних

клітин, що призводять до хронізації запального процесу, дісглобулінемія [86]. Імунореактивність може змінюватися в залежності від того, з яким впливом зустрічається організм (зміна середовища, захворювання, оперативні втручання). І якщо нормореактивність організму визначає нормальну реакцію тканин на численні впливи, то перехід імунореактивності в гіпер- і, особливо, в гіпоформу означає якщо не наявність, то схильність до реалізації хвороби. Однак, є повідомлення про те, що процес переходу стану імунітету з нормореактивності в гіпер-/гіпореактивність залежить не тільки від інтенсивності зовнішніх впливів, але і від генетичної схильності [86].

Обидві групи об'єднували жінок, які раніше перенесли операції, хоча їх було більше майже в 6 разів в ОГ (100 або 53,48% у порівнянні з 6 або 9,23% у ГП, $p < 0,05$). Ці дані підтверджують думку інших дослідників про провідну роль ушкодження очеревини при оперативному втручанні як основної причини розвитку злук у черевній порожнині [84, 87]. Тобто наявність операцій на черевній порожнині у минулому є фактором ризику розвитку спайкової хвороби.

У жінок, які мали оперативні втручання в анамнезі, було також проведено аналіз наступних факторів: хірургічний доступ; профіль оперативного лікування (гінекологічний, хірургічний); терміновість виконання оперативного втручання; наявність дронування черевної порожнини; кількість перенесених оперативних втручань (рис. 3.1).

Найбільш розповсюдженими видами втручань були апендектомія та операції на тазових органах, причому різниця між групами за частотою видалення апендиксу не була статистично значущою, хоча в ГП вона виконувалася вдвічі частіше (50,00% у порівнянні з 22,00% у ОГ, $p > 0,05$). Частота оперативних втручань з наявністю спайок була в 2.5 рази достовірно вище у порівнянні з пацієнтками без злук (85,00% та 33,33% відповідно, $p < 0,05$). Даний факт може бути пов'язаний з тим, що видалення апендиксу зазвичай є менш агресивним втручанням (за винятком випадків гнійного апендициту та перитоніту) порівняно з гінекологічними операціями [88].

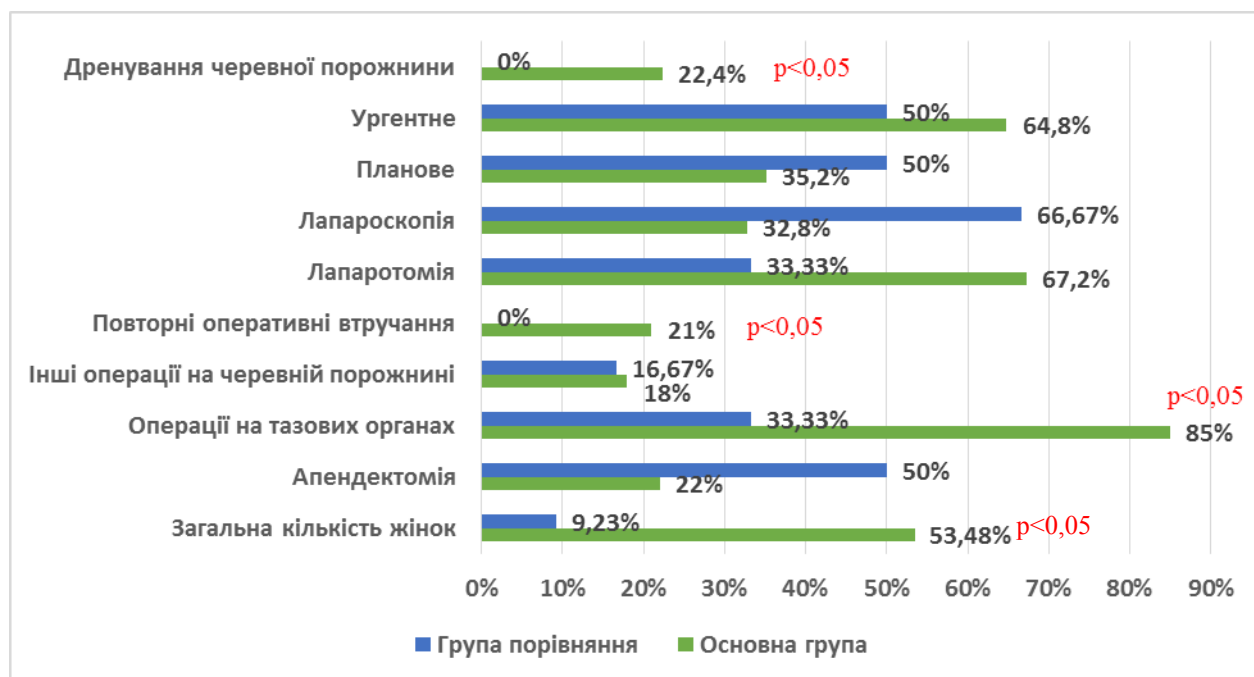


Рис. 3.1 Оперативні втручання у обстежених пацієток (%).

За частотою інших оперативних втручань на органах черевної порожнини обстежені жінки суттєво не відрізнялися (18,00% та 16,67% відповідно, $p > 0,05$). У той же час 21 жінка (21,00%) з ОГ мала повторні операції у своєму житті, тоді як у ГП таких не було ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують думку багатьох авторів про те, що не тільки наявність операцій як таких, а й їх кількість є окремим фактором ризику розвитку злук у черевній порожнині та впливає на ступінь важкості цього стану [84, 87, 89].

Аналіз частоти розвитку спайкового процесу в залежності від виду втручання не виявив достовірної різниці між групами, хоча частота лапаротомій у ОГ пацієток була удвічі більшою у порівнянні з пацієтками ГП (67,20% та 33,33% відповідно, $p > 0,05$). Наші результати відрізняються від даних багатьох авторів щодо того, що при лапаротомії ризик розвитку злук вище, ніж при лапароскопії. Пояснень цьому розходженню може бути декілька: можливий вплив похибки вибірки (дуже мало втручань у ГП, та сукупний розгляд різних видів втручань); результат може бути підтвердженням думки інших дослідників про первинну роль не втручання як такого, а генетичної схильності до розвитку спайкового процесу [88, 90].

Подібний результат нами отримано й при оцінці ролі терміновості операції, а саме: вірогідної різниці між плановими та ургентними втручаннями не зареєстровано ($p > 0,05$). У той же час деякі автори стверджують, що ризик формування злук є вищим при ургентних операціях [89, 91]. Відзначено, що дренивання черевної порожнини під час операції мало місце у 28 випадках оперативних втручань (22,4%) у пацієток ОГ та жодного разу в ГП ($p < 0,05$). Ці дані співпадають з даними літератури про те, що дренивання (введення чужорідного тіла) черевної порожнини травмує очеревину і є фактором ризику формування злук [87].

Таким чином, аналіз характеристики оперативних втручань у жінок репродуктивного віку показав, що факторами ризику спайкового процесу у черевній порожнині у даного контингенту є наявність в анамнезі операцій, особливо повторних та операції на тазових органах, й дренивання черевної порожнини.

Структура гінекологічної патології у обстежених пацієнтів представлена на рис. 3.2.

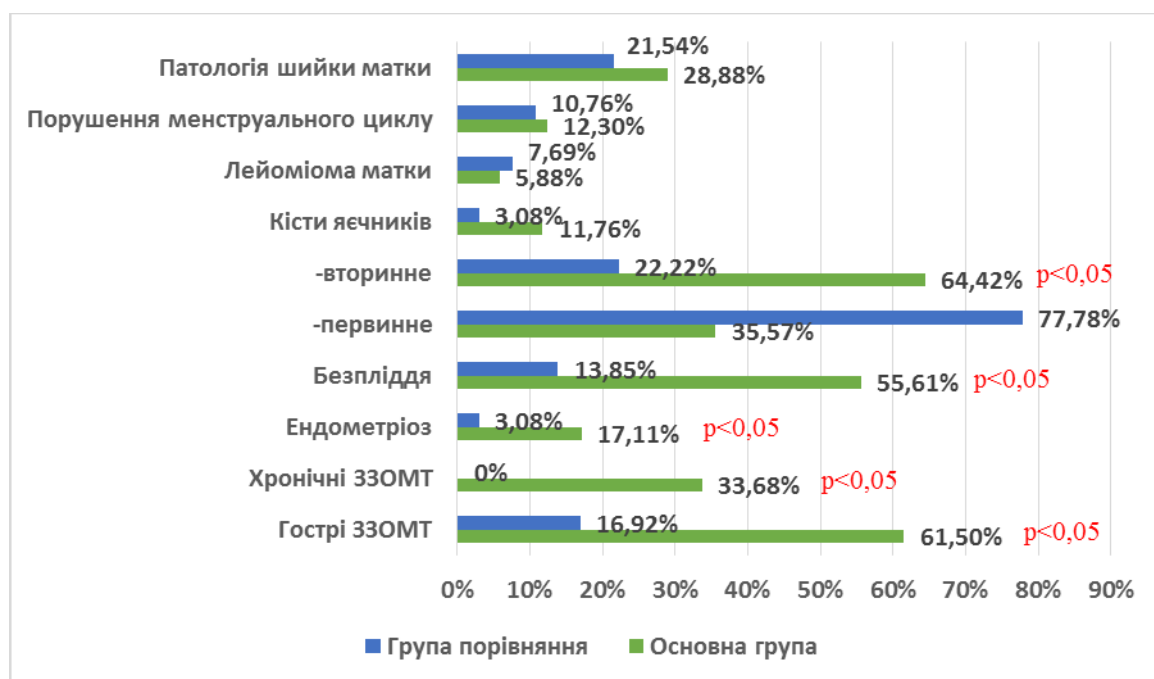


Рис. 3.2 Гінекологічна патологія у обстежених пацієток (%).

Більшість авторів також відзначали, що наявність запальних захворювань внутрішніх статевих органів, а особливо їх рецидиви [87], є одним з найбільш значущих факторів ризику розвитку перитонеальних злук.

Окрім того, в кожній п'ятій жінці, яка мала спайки в черевній порожнині, був ендометріоз (17,11% у порівняно з 3,08%, $p < 0,05$). Отриманий результат відповідає даними літератури про роль ендометріозу при формуванні злук [92-95].

Аналіз розповсюдженості безпліддя серед обстежених показав, що пацієнтки ОГ страждали на нього в 4 рази частіше (55,61% відносно 13,85% у ГП, $p < 0,05$). Підтвердженням ролі трубно-перитонеального фактору у розвитку безпліддя серед жінок цієї групи є той факт, що у двох третинах випадків воно було вторинне (64,42% та 22,22% відповідно, $p < 0,05$).

За частотою іншої гінекологічної патології, такої як доброякісні утворення яєчників та матки, патології шийки матки та порушення менструального циклу обстежені пацієнтки суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$).

Дві третини обстежених (71,66% та 83,08% відповідно по групах, $p > 0,05$) мали вагітності у минулому. В той же час лише половина з них в ОГ народжували (35,83% у порівнянні з 72,31% у ГП, $p < 0,05$). Хоча середня кількість пологів серед обстежених з реалізованою репродуктивною функцією суттєво не відрізнялася і склала $1,35 \pm 0,09$ та $1,48 \pm 0,11$ відповідно ($p > 0,05$). Групи не відрізнялися за частотою та структурою абортів, і переважна більшість мала хірургічні аборти в анамнезі ($p > 0,05$). Середня кількість абортів у пацієнток ОГ ($1,95 \pm 0,12$) достовірно перевищувала таку в ГП ($0,68 \pm 0,07$), тобто в досить великій кількості хворих, які мали спайки у черевній порожнині, раніше були два або більше абортів, в той же час пацієнтки групи порівняння не мали таких проблем. Отримані дані підтверджують думку інших дослідників, що хірургічне переривання вагітності підвищує ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, які є визнаним фактором ризику розвитку злук [95].

Варто зазначити, що серед жінок зі спайками у 15 пацієнток (8,02%) були позаматкові вагітності, тоді як за відсутності спайкового процесу ні в однієї обстеженої зазначена патологія не зареєстрована ($p < 0,05$). Вказана знахідка підтверджує вище наведені дані нашого дослідження та досліджень інших авторів про роль спайкового процесу у виникненні різноманітної патології, що призводить до безпліддя [95].

Висновки

Фактори ризику щодо розвитку тазових злук такі.

1. У жінок зі злуками мали в 3,2 (14,97% порівняно з 4,62%, $p < 0,05$) рази частіше страждали від того чи іншого виду алергії. Варто зазначити, що частота аутоімунних захворювань також була значно – в 3,5 рази (10,70% та 3,07% відповідно) – вище у пацієнток ОГ.

2. Обидві групи об'єднували жінок, які раніше перенесли операції, хоча їх було більше майже в 6 разів у ОГ (100 або 53,48% у порівнянні з 6 або 9,23% у ГП, $p < 0,05$). Наявність операцій на черевній порожнині у минулому є фактором ризику розвитку спайкової хвороби.

3. Пацієнтки ОГ – 21 жінка (21,00%) мала повторні операції у своєму житті, тоді як у ГП таких не було ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують думку багатьох авторів про те, що не тільки наявність операцій як таких, а й їх кількість є окремим фактором ризику розвитку

4. Аналіз характеристики оперативних втручань у жінок репродуктивного віку показав, що факторами ризику спайкового процесу у черевній порожнині у даного контингенту є наявність в анамнезі операцій, особливо повторних та операції на тазових органах, й дренажу черевної порожнини.

5. Аналіз розповсюдженості безпліддя серед обстежених показав, що жінки ОГ страждали на нього в 4 рази частіше (55,61% відносно 13,85% у ГП, $p < 0,05$). Підтвердженням ролі трубно-перитонеального фактору у розвитку безпліддя серед жінок цієї групи є той факт, що у двох третинах випадків воно було вторинне (64,42% та 22,22% відповідно, $p < 0,05$).

6. Середня кількість абортів у пацієнток ОГ ($1,95 \pm 0,12$) достовірно перевищувала таку в ГП ($0,68 \pm 0,07$), тобто в досить великої кількості хворих, які мали спайки у черевній порожнині, раніше були 2 або більше абортів, в той же час пацієнтки не мали таких проблем.

7. Варто зазначити, що серед жінок зі спайками у 15 пацієнток (8,02%) були позаматкові вагітності, тоді як за відсутності спайкового процесу в жодній обстеженій зазначена патологія не зареєстрована ($p < 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, через які фактори ризику формувалися перитонеальні спайки в жінок у репродуктивному віці.

Перефразовуючи вище сказане, наявність травми (операція, запалення) очеревини, особливо на тлі зміненої реактивності організму призводить до утворення спайок. Ці фактори треба враховувати при розробці заходів щодо попередження первинного або повторного їх утворення.

Отримані дані вказують на необхідність розробки індивідуалізованих підходів до первинного та вторинного попередження спайок в черевній порожнині у жінок репродуктивного віку з урахуванням їх етіологічного чинника.

Отримані у даному розділі результати відображено у таких публікаціях.

1. Шаганов ПФ. Статистичний ретроспективний аналіз анамнезу пацієнток із перитональними тазовими спайками. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022;1(3):64-71. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-14

2. Шаганов ПФ. Протизлукові бар'єри в репродуктивній хірургії. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022, Київ). Київ: 2022. с. 53-4.

РОЗДІЛ 4

ДІАГНОСТИКА СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

4.1 Клінічна характеристика обстежених жінок

На II етапі дослідження було обстежено 132 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям та 30 здорових жінок. Пацієнтки з безпліддям були випадковим чином розподілені на дві групи: основну (I група, n=68) та порівняння (II група, n=64). Здорові обстежені склали контрольну групу (КГ, n=30).

Всім обстеженим пацієнткам було від 25 до 42 років (рис. 4.1), що продиктовано критеріями, за якими пацієнтки відбиралися для дослідження.

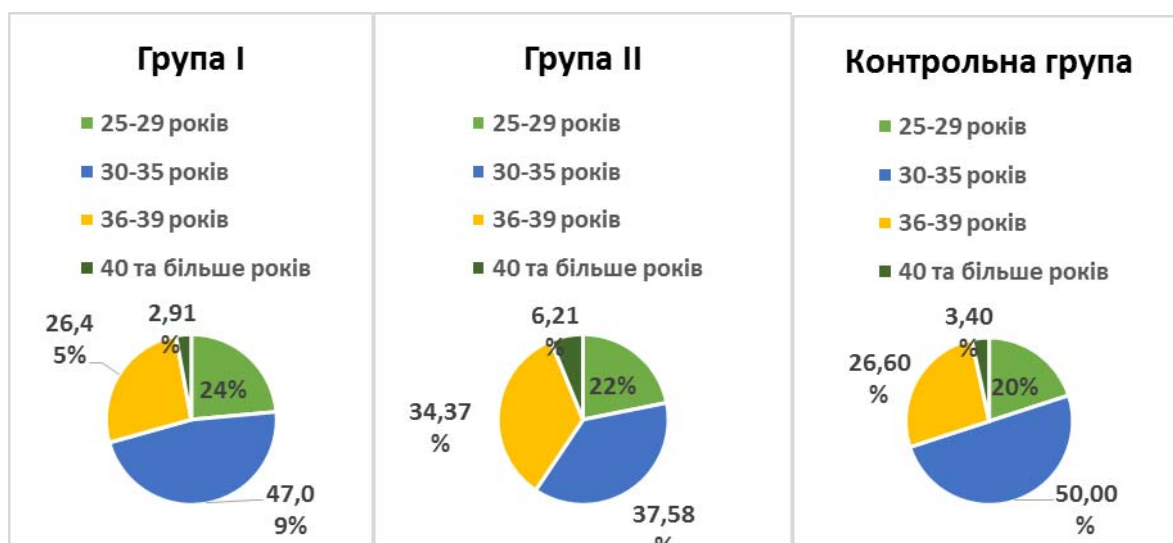


Рис. 4.1 Вік обстежених пацієнток (%).

Як видно з рисунка 4.1 в обох групах дослідження майже половини пацієнтки віком 30-35 років склали – 32 (47,0%) випадків проти 24 (37,5%) випадків відповідно, а після 40 років тільки 2 (2,9%) випадків в I групі, 4 (6,2%) випадків в II групі проти 1 (3,3%) випадок в КГ. Достовірної різниці між обстеженими групами за щодо вікового складу й середнього віку не спостерігалось ($p > 0,05$).

Стосовно соціального стану жінки розподілялись наступним чином (табл. 4.1): більшу частку обстежених становили міські жительки з середньою або вищою освітою. Достовірна різниця між групами щодо місця проживання та освіти не зафіксована ($p > 0,05$)

Таблиця 4.1

Соціальний стан обстежених жінок (абс.ч., %)

Показники	І група, n=68		ІІ група, n=64		ККГ, n=30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Мешкання:						
місто	50	73,5	22	68,75	21	70,00
село	18	26,4	10	31,25	9	30,00
Професія:						
домогосподарка	6	8,8	8	12,5	6	20,0
службовець	44	64,7	38	59,3	17	56,6
робітниця	10	14,7	12	18,7	6	20,0
самозайнята	8	11,7	6	9,3	1	3,3
Освіта:						
середня	16	23,5	14	21,8	3	10,0
середня спеціальна	16	23,5	20	31,2	11	36,6
вища	36	52,9	30	46,8	16	53,3

Соматичний анамнез обстежених жінок відрізнявся за групами (рис. 4.2), а саме: пацієнтки І та ІІ груп частіше мали у анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту – 14 (20,5%) випадків та 10 (15,6%) випадків проти 2 (6,6%) випадків в КГ, ($p < 0,05$); сечовивідних шляхів – 12 (17,6%) випадків та 14 (21,8%) випадків проти 2 (6,6%) випадків в КГ, ($p < 0,05$); різні види алергій – 10 (14,7%) випадків та 12 (18,7%) випадків проти 2 (6,6%) випадків в КГ, ($p < 0,05$). Отримані дані, можливо, пов'язані з невеликим розміром досліджуваної вибірки. Відсутні соматичні захворювання у жінок КГ були пов'язані з критеріями їхнього відбору.

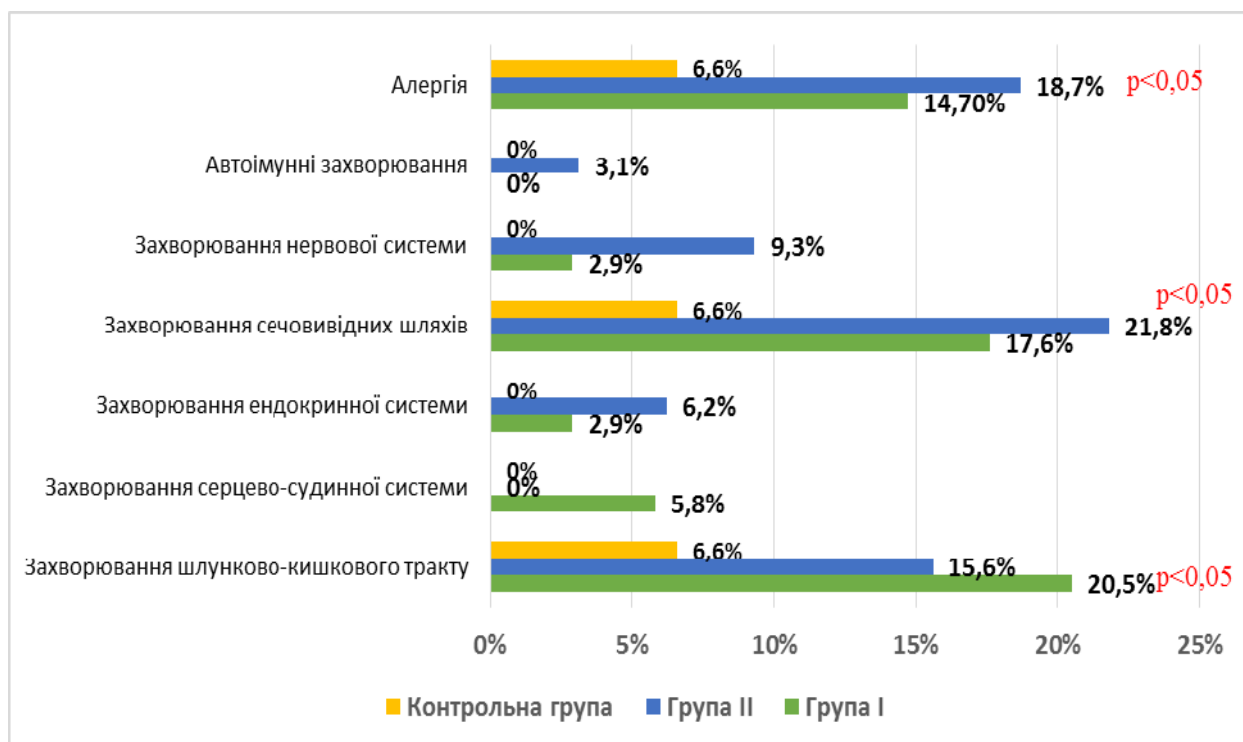


Рис.4.2 Соматичний анамнез обстежених жінок (%).

Аналіз анамнезу щодо оперативних втручань (рис. 4.3) показав, що частіше за все у здорових жінок КГ репродуктивного віку були тонзилектомія та апендектомія.



Рис. 4.3 Оперативні втручання у обстежених жінок (%).

Разом з тим, кожна третя пацієнтка з трубно-перитонеальним безпліддям перенесла операцію на тазових органах – 22 (32,4%) випадків й 18 (28,1%) випадків відповідно за групами, ($p < 0,05$). Варто зауважити, що в частини пацієнток I та II груп були повторно здійснені оперативні втручання на органах тазову – 8 (11,7%) випадків та 4 (6,2%) випадків відповідно по групах порівняння. Основна причина операцій у пацієнток досліджуваних груп, які мали трубно-перитонеальне безпліддя, викликана позаматковою вагітністю та запальними утвореннями в ділянці додатків матки.

Співставністю між групами дослідження характеризувалася й тривалість менструації та менструального циклу (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Особливості менструальної функції у обстежених жінок (абс.ч., %)

Показник	I група, n=68		II група, n=64		КГ, n=30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Тривалість менструації						
- до 3 діб	2	2,9	-	-	-	-
- 3-7 діб	58	85,2	60	93,7	29	96,6
- понад 7 діб	8	11,7	4	6,3	1	3,3
Обсяг крововтрати						
- скудні	2	2,9	4	6,2	7	23,3
- помірні	50	73,5	48	75,0	23	76,6
- рясні	16	23,5*	12	18,7*	-	-
Болючість						
- болючі	22	32,4*	14	21,8*	2	6,6
-безболісні	46	67,6	50	78,1	28	93,3
Тривалість циклу						
- 21-27 діб	42	61,7	30	46,8	12	40,0
- 28-32 доби	22	32,3	26	40,6	16	53,3
- понад 32 доби	4	5,8	8	12,5	2	6,6

Примітка. * – різниця відносно КГ статистично значуща, $p < 0,05$.

Водночас у характері, що мала менструальна функція, встановлені певні відмінності в жінок із трубно-перитонеальним безпліддям та без нього, зокрема: у перших частішими були рясні – 16 (23,5%) випадків та 12 (18,7%) випадків проти відсутності таких в КГ, ($p>0,05$) та болючі менструації – 22 (32,4%) випадків та 14 (21,9%) випадків проти відсутності їх в КГ ($p>0,05$).

Вивчивши гінекологічний анамнез обстежених (рис. 4.4), ми дійшли висновку, що основна та група порівняння в цьому питанні не відрізняються, ($p>0,05$). Жінки КГ гінекологічної патології в анамнезі не мали, що вимагали критерії відбору пацієток у дослідження (вони мають бути гінекологічно здоровими).

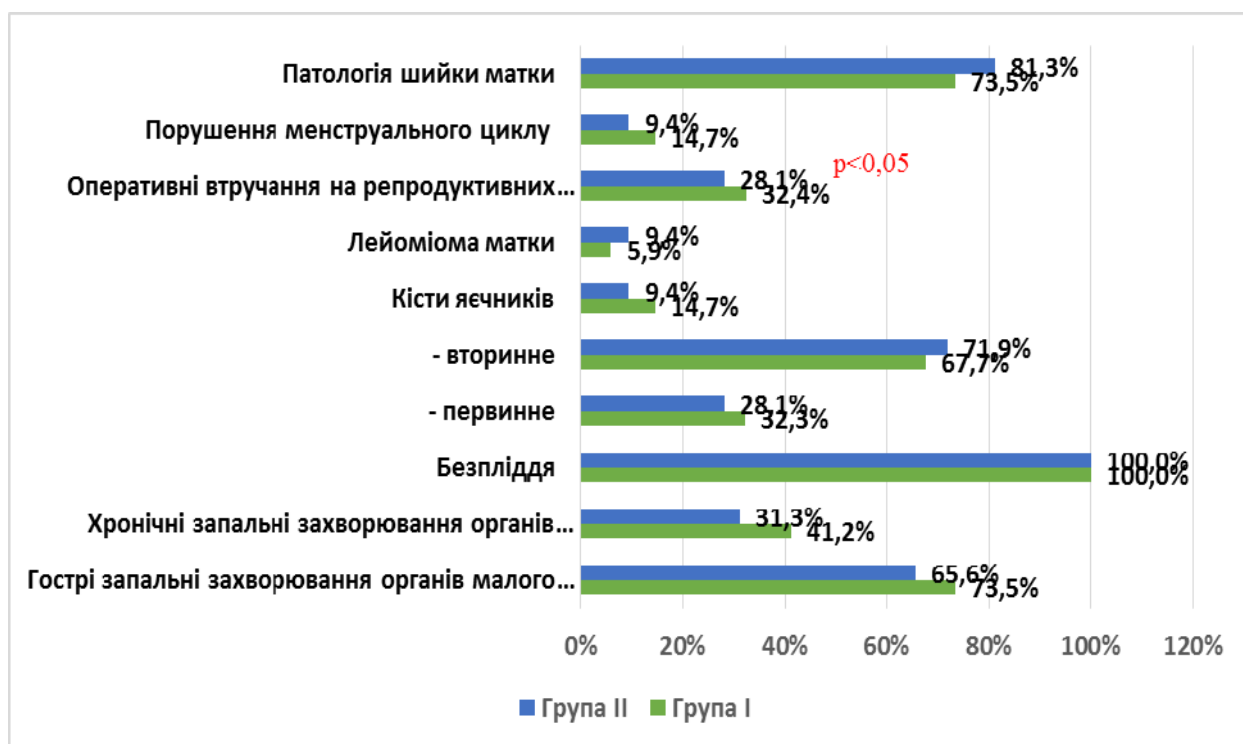


Рис. 4.4 Гінекологічна патологія у обстежених пацієток (%).

У той же час треба відзначити, що гострі запальні захворювання геніталій склали – 50 (73,5%) випадків та 42 (65,6%) випадків, ($p>0,05$), а хронічні запальні захворювання – 28 (41,2%) випадків та 20 (31,3%) випадків від загального числа тих, кого обстежили, ($p>0,05$). Жодна жінка не мала ендометріозу, оскільки учасницями дослідження були жінки, які хворіли на трубно-перитонеальне безпліддя, а ендометріоз – це окремий фактор виникнення безпліддя.

Згідно з критеріями включення у дослідження, в усіх обстежених було безпліддя, до того ж у багатьох – вторинне – 46 (67,7%) випадків і 46 (71,8%) випадків відповідно за групами, $p > 0,05$). У 10 обстежених пацієток I групи (14,7%) та 6 (9,4%) жінок з II групи були проведені оперативні втручання через кісти яєчників, ($p > 0,05$). Додатковий несприятливий фактор полягав у тому, що в більшості випадків операція здійснювалася через апоплексію кісти. Частина пацієток, які перенесли операцію – 8 (11,8%) жінок та 6 (9,4%) відповідно за групами, причиною втручання мали позаматкову вагітність.

Майже в усіх обстежених пацієток раніше була патологія шийки матки – 50 (73,5%) випадків та 52 (81,3%) випадків відповідно, причому в переважній кількості з них були діагностовані цервіцити або дисплазія слабкого ступеня.

Проаналізований репродуктивний анамнез пацієток (табл. 4.3) показав, що у житті значної кількості з них була вагітність в анамнезі – 46 (67,7%) I група випадків, 46 (71,9%) II група випадків та 27 (90,0%) випадків КГ, але у пацієток КГ пологи відбулися у 21 (70,0%) пацієтки у порівнянні з 14 (20,6%) пацієтками I групи та 18 (28,1%) пацієтками II групи, $p < 0,05$.

Таблиця 4.3

Репродуктивний анамнез обстежених жінок (абс.ч., %)

Показник	I група, n=68		II група, n=64		КГ, n=30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Вагітності	46	67,7	46	71,9	27	90,0
Пологи	14	20,6*	18	28,1*	21	70,0
Аборти						
- мимовільні	10	14,7*	14	21,9*	1	3,3
- медичні	18	26,5*	16	25,0*	4	13,3
Позаматкові вагітності	8	11,8*	6	9,4*	-	-

Примітка.* – різниця відносно КГ статистично значуща, $p < 0,05$.

Отже, відмінністю пацієток I та II груп від КГ було те, що вони перенесли оперативні втручання на органах черевної порожнини й малого таза, що існує значна частота повторних операцій та достовірно вища частота запальних захворювань. Якщо співставляти отримані дані після того, як були проаналізовані преморбідний фон, соматичний та репродуктивний анамнез у обстежених пацієток, можна побачити відсутність суттєвих розбіжностей між I основною групою й II групою порівняння, що робить можливим їхнє порівняння в подальшому дослідженні.

4.2 Лапароскопічні та ультразвукові маркери спайкового процесу

Всі обстежені жінки пройшли ультразвукове дослідження, щоб виявити ознаки спайкового процесу. Всі ознаки розподілили за двома категоріями: абсолютних та відносних.

Абсолютними вважають ті, завдяки яким можлива візуалізація або топографування злук. Зокрема, якщо під час ультрасонографічного обстеження виявлено крапкові або лінійні ехопозитивні тіні в проекції органів малого таза, а під час бімануального гінекологічного обстеження – пальпаторну локалізацію сполучнотканинних тяжів.

До відносної ознаки було віднесено фіксований зсув, який мають внутрішні статеві органи, у порівнянні з нормальним анатомічним положенням, який був зафіксований у ході гінекологічного або ультразвукового обстеження.

Як свідчать наукові джерела, щоб візуалізувати товщину спайки під час ультрасонографічного обстеження, вона повинна бути не меншою за 5-6 мм, в іншому разі ультразвукова хвиля не зазнає переломлення на межі тканин. Злуки, що мають такі параметри в порожнині малого таза, достатньо рідкісні. Тож не дивуватися, що ми зареєстрували різницю в частоті, за якої фіксується злуковий процес, відповідно до параметрів ультразвукового дослідження та лапароскопічного втручання (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Ознаки злукового процесу у обстежених жінок за даними інструментального дослідження (абс.ч., %)

Показник	УЗД		Лапароскопія	
	I група, n=68	II група, n=64	I група, n=68	II група, n=64
Лінійні спайки	6 (8,8)	10 (15,6)	44 (64,7)*	50 (78,1)*
Невеличкі поодинокі спайки	10 (14,7)	8 (12,5)	14 (20,6)*	22 (34,4)*
Дрібнокраплинні спайки	16 (23,5)	12 (18,8)	54 (79,4)*	48 (75,0)*
Дифузний параоваріальний фіброз з припаюванням яєчників до матки	4 (5,9)	8 (12,5)	22 (32,4)*	28 (43,8)*
Віддаленість яєчників від матки понад 50 мм	8 (11,8)	4 (6,3)	10 (14,7)	8 (12,5)
Відхилення тіла матки у бік зміщення яєчника	6 (8,8)	2 (3,1)	6 (8,8)	4 (6,2)

Примітка.* – достовірність між однойменними групами відносно даних УЗД, $p < 0,05$.

Щоб бути включеним у дослідження, потрібна відповідність критерію, за яким має бути наявним спайковий процес II та III ступеня. Жінок із I ступенем виключили через прохідні труби й можливість самостійно завагітніти, а з IV ступенем – через те, що, відповідно до міжнародних стандартів, гідросальпінкси, які знижують ймовірність завагітніти, мають бути видалені, що сприятиме появі прямих показів для екстракорпорального запліднення.

Число жінок (табл. 4.5) з II та III ступенем злукового процесу було майже однакове в обох групах, які обстежили, однак кількість хворих із III ступенем

фіксували дещо більшу (55,9% у порівнянні 44,1% та 62,5% у порівнянні з 37,5% відповідно за групами, $p > 0,05$).

Таблиця 4.5

Ступінь злукового процесу за класифікацією J. Hulka у обстежених пацієнток
(абс.ч., %)

Ступінь злукового процесу	I група, n=68	II група, n=64
I ступінь	-	-
II ступінь	30 (44,1)	24 (37,5)
III ступінь	38 (55,9)	40 (62,5)
IV ступінь	-	-

Таким чином, в усіх обстежених жінок був спайковий процес, підтверджений під час проведеного лапароскопічного втручання, в той час як УЗД не підтвердило вказану патологію, виявившись неінформативним інструментом).

4.3 Морфологічне дослідження злук

Під час лапароскопії були взяті зразки злук та проведено їх гістологічне дослідження. Необхідно зазначити, що нами винайдено деякі відмінності у гістологічній структурі злук між жінками з оперативними втручаннями в анамнезі та без таких. Так, у жінок з операціями на тазових органах спайки були представлені щільною або дуже щільною сполучною тканиною (рис. 4.5) з осередками надлишку колагенових волокон у вигляді пучків, що йдуть в одному напрямку, та незначною кількістю фібробластів. У обстежених без оперативних втручань у минулому характерна наявність осередків інфільтрації, які склались з лімфоцитів, плазмоцитів, невеликої кількості сегментоядерних лейкоцитів (рис. 4.6). Крім того, зареєстровано скупчення фібробластів, сполучна тканина була рихла, колагенові волокна йшли у різних напрямках, еластинових волокон не було.

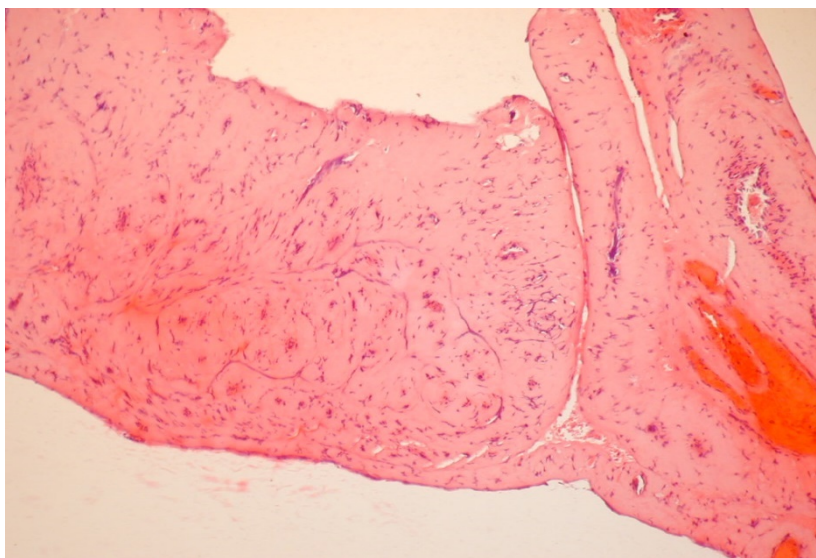


Рис. 4.5 Рубець утворений дуже щільною волокнистою сполучною тканиною з малою кількістю фіброblastів, є поля зору з надмірною кількістю колагену. Судини поодинокі, в основному капіляри, вони повнокровні. Забарвлення гематоксиліном-еозином $\times 100$.

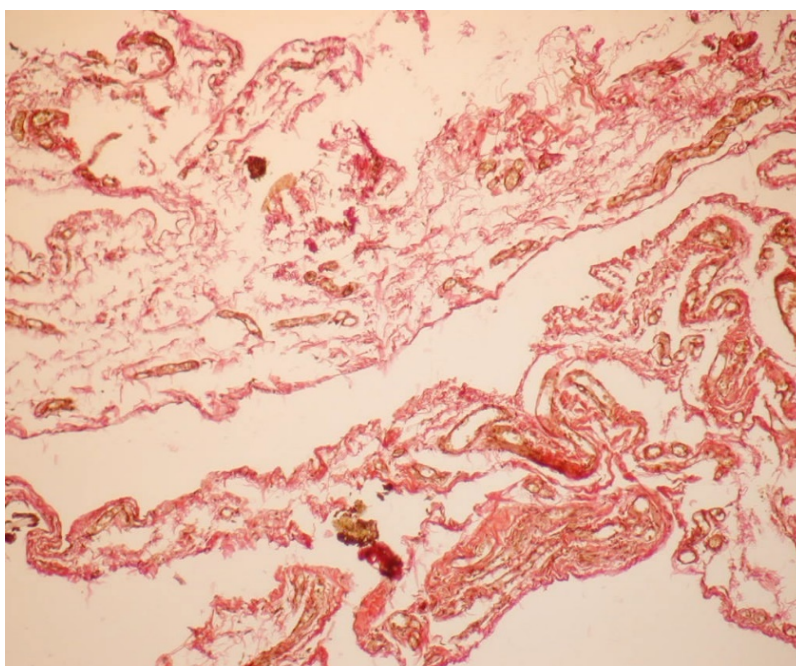


Рис. 4.6 Ділянки щільного нерівномірного відкладення колагену, невелика кількість міофіброblastів. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном $\times 100$.

Відмічено наявність еластичних волокон в місцях скупчення колагену (рис. 4.7).

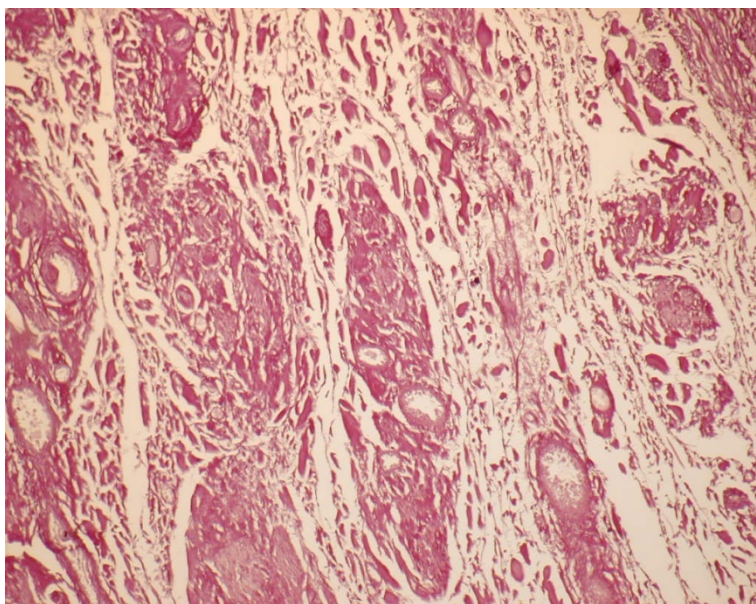


Рис. 4.7 Поодинокі еластичні волокна в місцях щільного скупчення колагену, в пухкій волокнистій сполучній тканині еластин визначається в стінках судин. Забарвлення на еластику $\times 100$.

У обстежених без оперативних втручань у минулому характерна наявність осередків інфільтрації, які склались з лімфоцитів, плазмоцитів, невеликої кількості сегментоядерних лейкоцитів (рис. 4.8; 4.9).

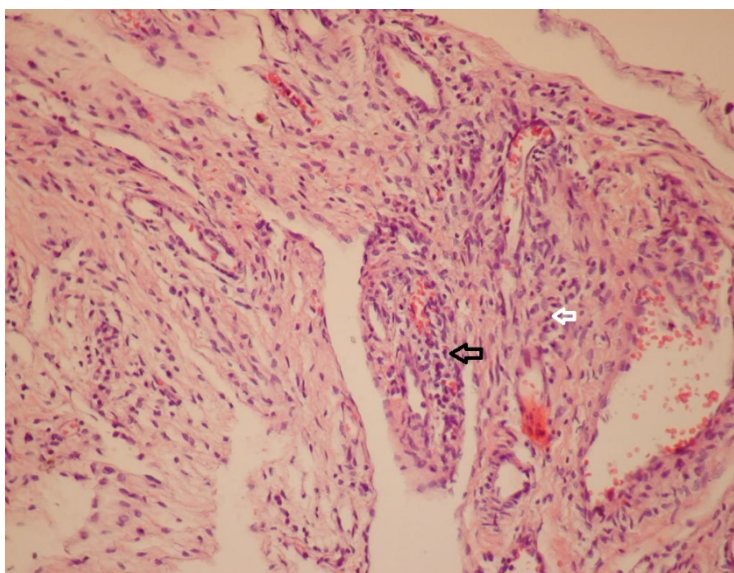


Рис. 4.8 Вогнищева лімфоплазмочитарна інфільтрація навколо судин з великою кількістю плазмоцитів (вказано стрілками). Забарвлення гематоксилін-еозином $\times 200$.

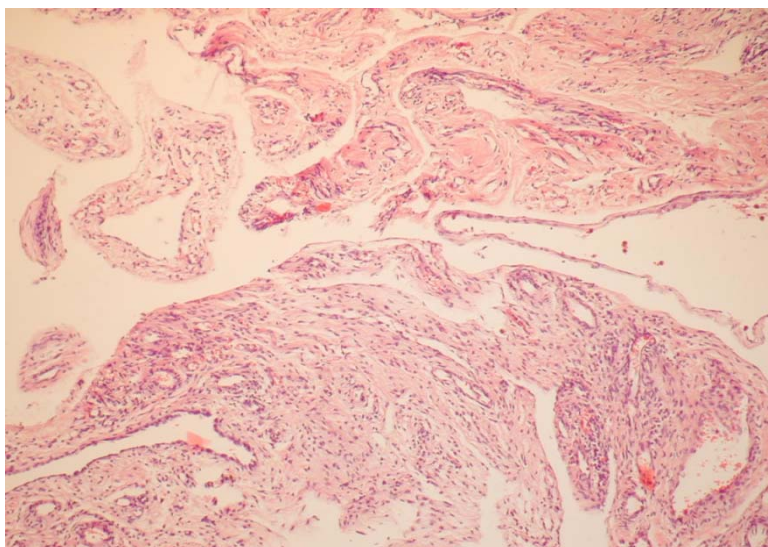


Рис. 4.9 Нерівномірний розподіл колагенових волокон у вигляді широких пухких пучків, невелика кількість судин з осередками лімфоплазмочитарної інфільтрації, переважно навколо судин. Забарвлення гематоксиліном-еозином $\times 100$.

Крім того, зареєстровано скупчення фібробластів, сполучна тканина рихла (рис. 4.10), колагенові волокна йдуть у різних напрямках, еластинових волокон немає (рис. 4.11).

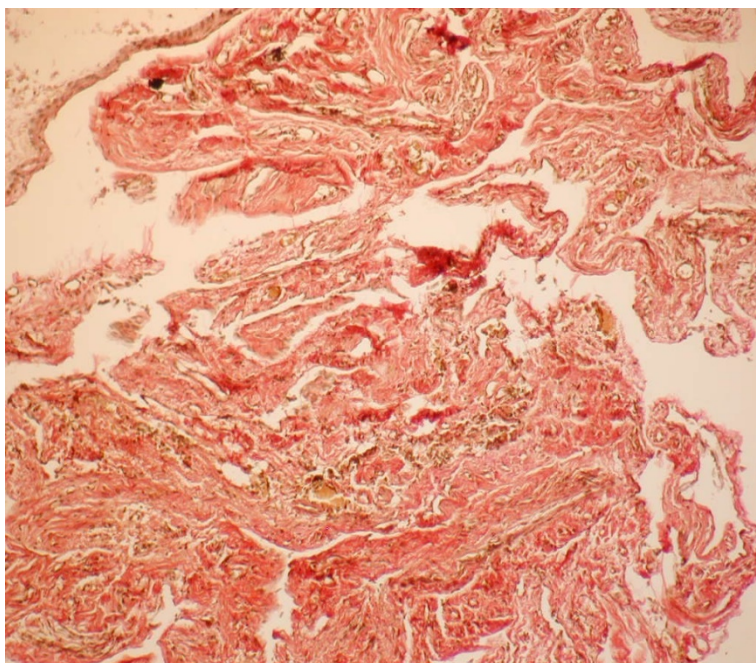


Рис. 4.10 Колагенові волокна розташовані у вигляді широких пухких пучків, що йдуть в основному в одному напрямку, є міофібробласти. Забарвлення пикрофуксином за Ван Гізоном $\times 100$.

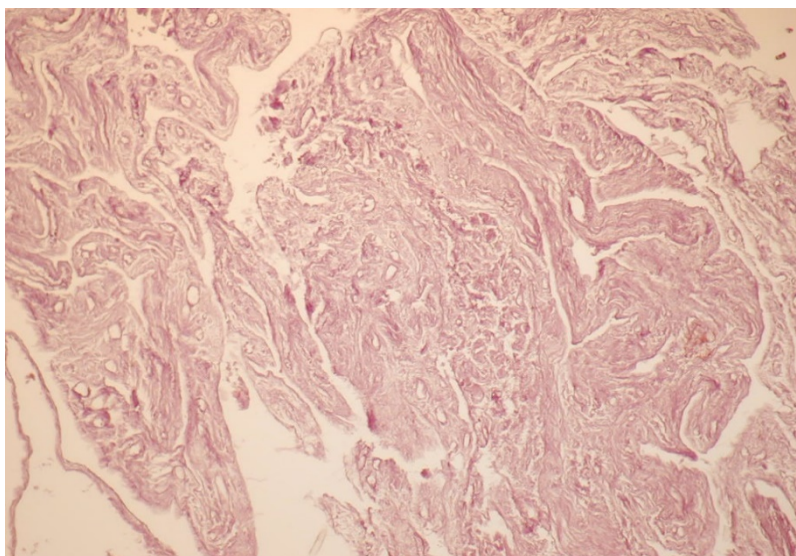


Рис. 4.11 Еластичні волокна визначаються тільки в стінках судин. Забарвлення на еластику $\times 100$.

Патоморфологічне дослідження злук у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям виявило наявність відмінності в їх структурі в залежності від етіологічного фактора (оперативне втручання або запальний процес), а також ознаки запального процесу, незважаючи на відсутність його клінічних ознак, у жінок без оперативних втручань в анамнезі. Необхідно враховувати наявність або відсутність хронічного запального процесу при розробці підходів вторинної профілактики утворення спайок у жінок з трубно-перитонеального безпліддя на етапі післяопераційної реабілітації та лікування безпліддя.

4.4 Показники обміну сполучної тканини

Окрім загальноприйнятих передопераційних обстежень нами також були вивчені деякі біохімічні показники, які можуть відбивати процеси утворення злук (рис. 4.12). Гідроксипролін – це один з основних метаболітів сполучної тканини [71, 72]. Даний метаболіт є достатньо чутливим критерієм, що відбиває активність процесу спайкоутворення, ступінь синтезу та дезорганізації сполучної тканини при різній патології. Так, БЗГ відбиває процес спайкоутворення, при цьому збільшення його рівня у крові свідчить про посилення спайко-

утворення [71]. ВГ утворюється при розпаді сполучної тканини і, таким чином, його збільшення у крові вказує на руйнування спайок [72]. БЗГ та ВГ у крові здорових жінок присутні у незначних концентраціях .

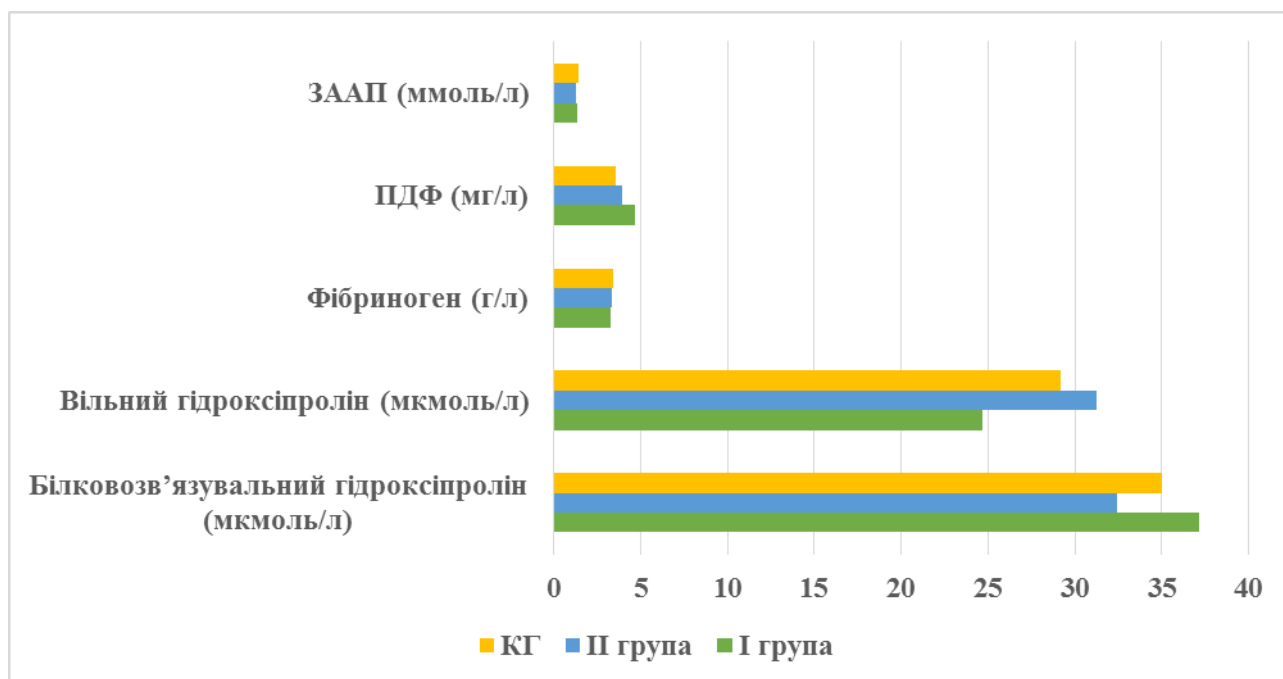


Рис. 4.12 Біохімічні показники плазми крові обстежених до оперативного втручання ($M \pm m$).

З наведених даних видно, що рівень БЗЛ ($37,14 \pm 1,25$ та $32,45 \pm 3,18$ мкмоль/л та) та ВГ ($24,67 \pm 2,33$ мкмоль/л та $31,26 \pm 3,54$ мкмоль/л) напередодні оперативного втручання не відрізнявся по групах ($p > 0,05$) та не перевищував показники здорових жінок ($35,03 \pm 4,56$ та $29,17 \pm 5,22$ мкмоль/л).

Іншими показниками, які можуть відображати процеси злукоутворення, виступають рівень фібриногену та показник того, який вміст мають продукти деградації фібрину (ПДФ). Їхня частка в сироватці крові вивчалася до того, як була проведена операція, та в післяопераційний період. Рівень концентрації фібриногену вірогідно не відрізнявся по групах та складала відповідно $3,31 \pm 0,04$; $3,35 \pm 0,03$ та $3,42 \pm 0,06$ г/л ($p > 0,05$). Рівень ПДФ у обстежених пацієнток I та II груп перебував трохи у вищій позиції ($4,67 \pm 0,17$ та $3,98 \pm 0,15$ мг/л відповідно, порівняно із $3,56 \pm 0,12$ мг/л в КГ), однак різниця статистично незначуща ($p > 0,05$).

Враховуючи наявність даних щодо ролі оксидативного стресу у генезі процесу злукоутворення у перитонеальній рідині [96-98] нами вивчалася загальна антиоксидантна активність (ЗААП) плазми. ЗААП у обстежених жінок вірогідно не відрізнялась по групах, хоча зареєстрована тенденція до більш низького її рівня у обстежених пацієток з трубноперитонеальним безпліддям і спайковим процесом, основної та групи порівняння ($1,34 \pm 0,12$ ммоль/л та $1,28 \pm 0,16$ ммоль/л у порівнянні з $1,42 \pm 0,15$ ммоль/л у пацієток КГ, $p > 0,05$).

Для визначення в подальшому, ефективності запропонованого комплексу профілактики злукового процесу після оперативного втручання, нами було вивчено вміст фібриногену, продуктів деградації фібрину та загальний антиоксидантний статус (ЗАС) перитонеальної рідини.

Вимірювання фібриногену в перитонеальній рідині – є індикатором запальної реакції, що індукована фактором агресії (оперативним втручанням), а ПДФ – показник фібринолітичної активності (деградації фібрину злук). Визначення вказаних показників та загального антиоксидантного статусу в перитонеальній рідині (рис. 4.13) співставні з даними літератури [99].

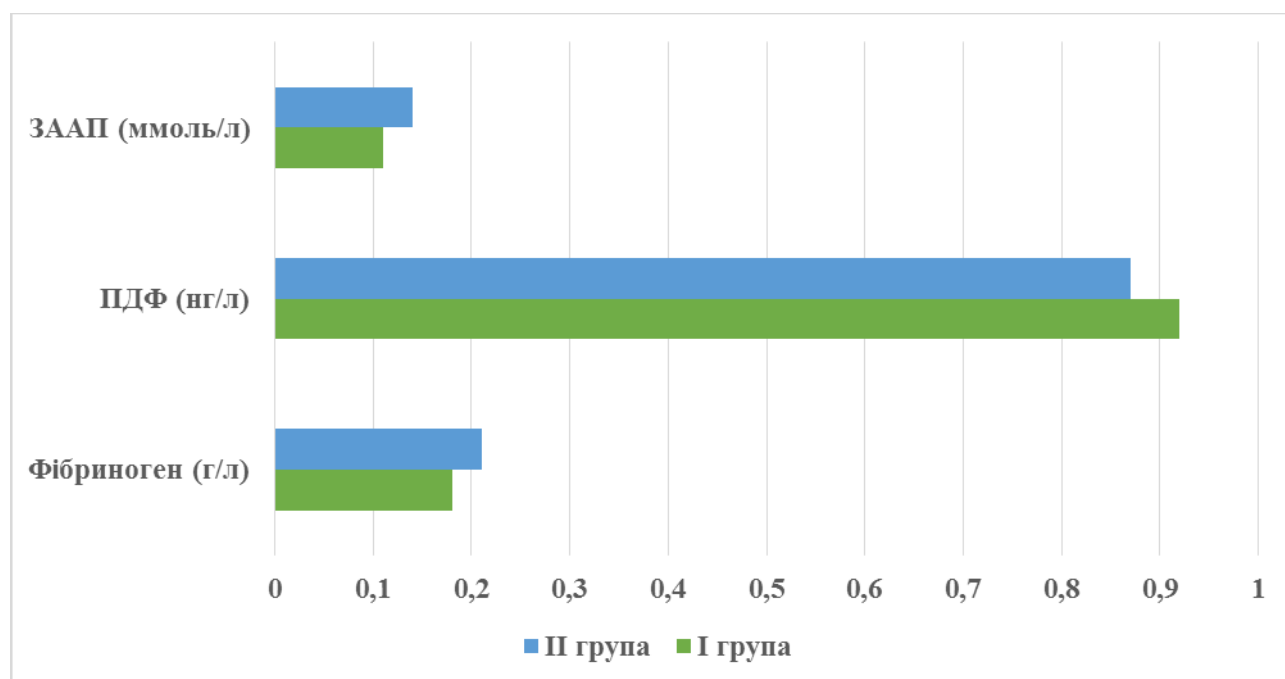


Рис. 4.13 Показники фібринолітичної та антиоксидантної активності перитонеальної рідини до оперативного втручання ($M \pm m$).

Таким чином, вивчення анамнезу та додаткове обстеження не виявило суттєвої різниці між групами та дало можливість їх порівнювати у процесі подальшого дослідження.

4.5 Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині в обстежених пацієнток

Спайковий процес у малому тазі досі залишається особливо актуальною у гінекології. Вивчати патогенез спайкового процесу та можливості здійснення профілактичних і лікувальних заходів, враховуючи нові дані, важливо ще й через те, що проблема трубно-перитонеального безпліддя в сім'ї зостається дуже актуальною. Аналізуючи структуру причин, які обумовлюють безпліддя у шлюбі, приходимо до висновку, що головне місце серед жіночих факторів безпліддя належить трубно-перитонеальним формам, які трапляються з частотою 30-70% [100-104].

Ключова функція у процесі, під час якого формуються спайки, лежить на патологічному зниженні перитонеальної фібринолітичної активності, що є відповіддю на запальний процес та операційну травму. Дослідженнями, які були проведені як на тваринах, так і за участю людей, доведено, що зазвичай фібриноліз зменшується з двох причин: коли знижується місцева активність тканинного активатора плазміногену (tPA) та підвищується активність інгібітора активації плазміногену (PAI-1) на локальному та системному рівнях. Саме від балансу між активністю tPA та PAI-1 залежить патологічне спайкоутворення, причому рівень дисбалансу впливає на тяжкість спайкового процесу. Отже, процес патологічного спайкоутворення – це мультифакторний стан, який розвивається залежно від комбінації різноманітних факторів, багато з яких визначені генетикою, є місцевими та системними реакціями організму, залежать від об'єму хірургічного втручання [105].

Загальній схемі розвитку таких реакцій відповідає збільшення активності прозапальних цитокінів та одночасне зниження цитотоксичності природних

кілерів та клітин, схожих за своїми властивостями, а також збільшення проліферативних рухів. Щоб підвищити синтез простагландинів, крім цитокінів, мають бути задіяні макрофаги. Коли в тканинах та системному кровотоці наявне надмірне концентрування простагландинів, цитокінів, виникає біль [106, 107].

Одним і тим же цитокінам може бути притаманне виконання різних функцій. Це явище можна пояснити через плейотропну та поліфункціональну дію цитокінів та тим, що є безліч клітин – мішеней, на які поширюється їхня дія. Є очевидним і те, що різними цитокінами може виконуватися одна функція. У теперішній час ніхто не сумнівається, що, використовуючи комплекс цитокінів із заданою специфічністю, а не окремі пептиди, можна здійснювати більш різносторонню діагностику репаративних процесів.

Тому, на нашу думку, було доцільно дослідити рівень прозапальних цитокінів в ПР у досліджуваних пацієнток.

З метою оцінки вмісту прозапальних цитокінів у обстежених пацієнток залежно від їх розповсюдження у дослідження було включено 58 пацієнток з обох досліджуваних груп, верифікованими під час лапароскопії: із них 45 пацієнток із I-II стадією спайкового процесу, 13 пацієнток із III-IV стадією розповсюженості процесу. Контрольну групу (КГ) склали 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без спайкового процесу у малому тазі, яким проводилась лапароскопічна стерилізація з метою завершення генеративної функції відповідно до існуючих нормативних документів.

Обсяг ПР у жінок із перитонеально-тазовими спайками у середньому склав $16 \pm 4,8$ мл у разі I-II стадії спайкового процесу та $28 \pm 5,4$ мл – III-IV стадії, у КГ $9 \pm 2,4$ мл. Як свідчать дані літератури, норма обсягу ПР під час першої фази менструального циклу становить 7-8 мл, під час другої фази – 13-18 мл [108-110]. Використовуючи отримані параметри, можна прийти до висновку: якщо збільшується обсяг ПР у разі спайкового процесу, то це свідчить про ексудативну фазу запалення та доводить участь ПР у тому, що формуються спайки.

На рис. 4.14 представлено дослідження показників, якими володіють проінфламаторні цитокіни у ПР жінок репродуктивного віку із перитонеально-тазовими спайками.

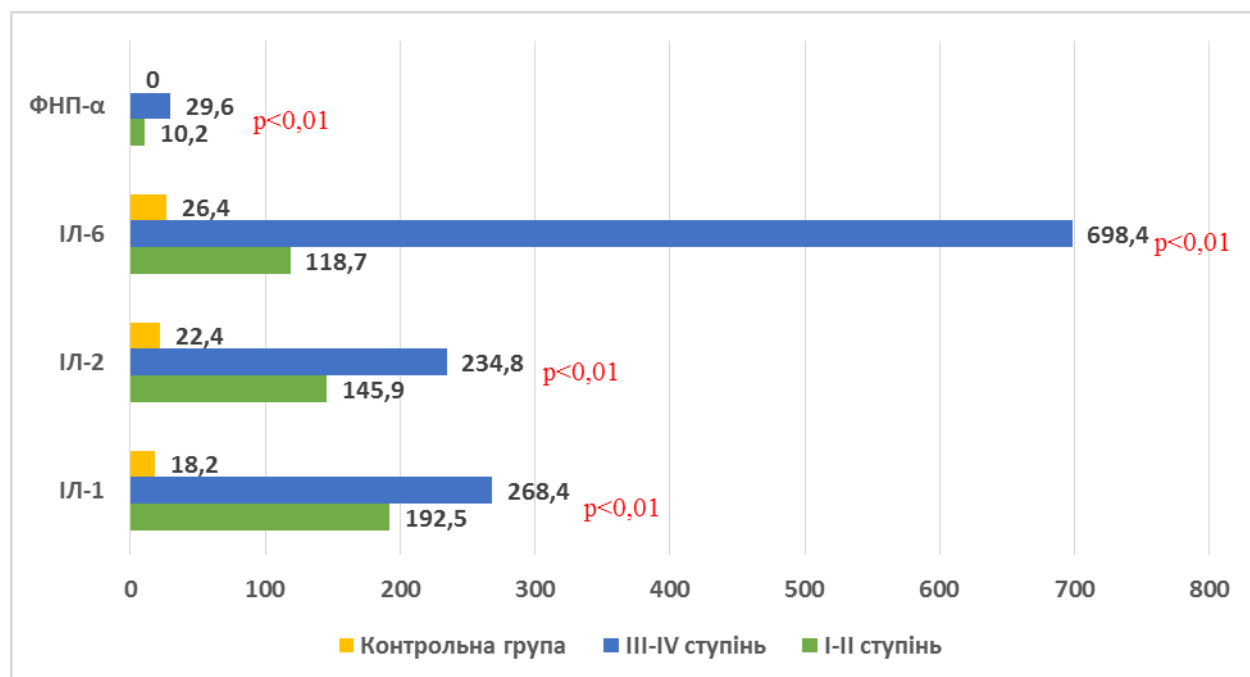


Рис. 4.14 Рівень цитокінів у обстежених пацієнток ($M \pm m$, пг/мл)

Проведені дослідження вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 ($192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл), ІЛ-2 ($145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл), ІЛ-6 ($118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл) та ФНП-α ($10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл) у ПР у жінок з I-II та III-IV ступенів показали, що їх рівні були достовірно вищі ($p < 0,01$) в жінок із розповсюдженими стадіями спайкового процесу і найменшими у КГ – $18,2 \pm 4,2$ пг/мл, $22,4 \pm 4,3$ пг/мл та $26,4 \pm 4,7$ пг/мл, відповідно, ФНП-α не виявлено в КГ.

У пацієнток із III-IV ступенем спайкового процесу вміст ІЛ-1 – $268,4 \pm 48,3$ пг/мл у ПР був більшим ніж у 1,4 рази, порівняно зі спайковою хворобою I-II ступеня і в 14 раз вище порівняно з контролем. Такий рівень ІЛ-1 може свідчити, що переважно активувалася гуморальна імунна відповідь, якщо йдеться про розповсюджені перитонеальні спайки.

В ході дослідження рівня ІЛ-6 – $698,4 \pm 22,6$ пг/мл у ПР було виявлено, що його досить багато мають пацієнтки із III-IV ступенем спайкового процесу,

що достовірно перевищував ($p < 0,01$) рівень ІЛ-6 – $118,7 \pm 8,4$ пг/мл у ПР жінок з I-II ступенем розповсюдженості спайок і у КГ – $26,4 \pm 4,7$ пг/мл. Одержані показники свідчать про те, що запальний процес збільшує свою активність у разі III-IV ступеня спайкового процесу у малому тазі.

Рівень ФНП- α у ПР виявився достовірно вищий у жінок, у яких спайковий процес III-IV ступеня – $29,6 \pm 2,8$ пг/мл, порівняно з $10,2 \pm 4,8$ пг/мл при I-II ступені, і найменший у групі контролю.

Згідно з деякими даними, значно зростає вміст ІЛ-1 та ІЛ-8 у ПР та підвищується рівень, з яким перитонеальні макрофаги продукують ці цитокіни, в жінок, які мають гострі запальні гінекологічні захворювання [109]. Підвищене продукування ІЛ-1 і ФНП- α , якщо запалення має інфекційну чи травматичну природу, пов'язане зі зростанням кількості і тяжкості спайок [109, 110]. На противагу ІЛ-1 і ФНП- α , щодо функції ІЛ-6 у спайкоутворенні наводяться суперечливі показники. Окремі автори стверджують, що ІЛ-6 як учасник формування спайок володіє властивостями прозапального цитокіну [108].

Такі суперечності свідчать, що питання адгезіогенеза залишаються досі предметом, навколо якого точаться наукові дискусії. Встановити рівні прозапальних цитокінів у ПР у пацієток у репродуктивному віці – означає отримати можливість надати істотну допомогу у прогнозуванні їх утворення та рецидиву.

Висновки

1. Вміст прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині достовірно зростає зі збільшенням розповсюдження злукового процесу з I ступеня до IV.

2. У пацієток із III-IV ступенем спайкового процесу вміст ІЛ-1 – $268,4 \pm 48,3$ пг/мл у ПР був більше ніж у 1,4 рази при I-II ступеня спайкового процесу, та в 14 раз вищим з групою контролю, що свідчить про переважну активацію гуморальної імунної відповіді у разі розповсюджених форм перитонеальних спайок.

Проведені нами дослідження показали, що зі збільшенням розповсюдженості спайкоутворення спостерігається значне достовірне збільшення вмісту цитокінів в перитонеальній рідині, разом з тим перитонеальній рідині відводиться серйозна роль у його створенні.

Отримані у даному розділі результати відображено у таких публікаціях.

1. Romanenko TG, Shahanov PF. Morphological research of adhesions in patients with tuboperitoneal infertility. *Wiad Lek.* 2022;75(10):2402-6. doi: 10.36740/WLek202210115 (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Шаганов ПФ. Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині у жінок із перитонеальними спайками. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;1:34-8. doi: 10.15574/HW.2023.164.34

3. Шаганов ПФ. Морфологічне дослідження спайок у пацієнок із трубно-перитонеальним безпліддям. В: *Матеріали XV з'їзду Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021, Київ).* Київ: 2022. с. 48-9.

РОЗДІЛ 5

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТРУБНО- ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Безпліддя в шлюбі стало проблемою, від якої в Україні страждає понад 1 мільйон людей, яка продовжує займати лідируючі позиції та здійснює вплив на народжуваність і рівень природного приросту населення [111]. За оцінками сучасних науковців, у всьому світі від 48 до 186 мільйонів пар страждають на безпліддя [2-6]. У структурі причин жіночого безпліддя основну роль відіграє трубно-перитонеальний фактор, який виявлений у 20- 30% жінок, а як свідчать світові дослідження, займає провідні позиції і складає 30-85% [112-116]. Патологія маткових труб – це одна з найпоширеніших причин інфертильності у жінок, вона виявляється у 35-74% пацієнток із безпліддям, з них 30-70% – із первинним безпліддям і 42-83% – із вторинним [112, 113].

Причинами виникнення трубно-перитонеального безпліддя можуть бути функціональні розлади і органічні ураження маткових труб [118]. Інфекції, що передаються статевим шляхом і, як наслідки, запальні захворювання малого таза (60-65% – причина гінекологічних ускладнень), оперативні втручання на органах малого таза (операції на матці, додатках, кишечнику), інвазивні діагностичні та лікувальні процедури (гістеросальпінографія, вишкрібання стінок порожнини матки), ускладнення після абортів (самовільних чи штучних), доброякісні пухлини малого таза, ендометріоз – все це є причиною органічного ураження маткових труб та є причиною перитонеальної форми безпліддя [118, 119]. Розвиток перитубарних спайок пов'язано із різноманітністю пошкоджуючих чинників запальної або інтраопераційної агресії, у результаті чого відзначаються деструктивні зміни з подальшою запальною реакцією очеревини і тканин ураженого органу, які проявляються у збільшенні кількості перитонеальної рідини зі зміною клітинного складу, фібринолітичної активності та місцевої імунної відповіді [120-122]. Виражений запальний процес у маткових

труб призводить до оклюзії фімбрій у місцях загибелі в'їчастого епітелію і послідуочим рубцюванням та грубих анатомічних змін труб за типом мішко-подібних запальних псевдопухлин – гідросальпінксів. Наступне відновлення маткових труб в послідуочому практично неможливе [123].

Більшість пацієнток страждають на оклюзійні ураження МТ, спричинені запальним процесом, ініційованим інфекцією, що в свою чергу призводить до утворення трубно-перитонеальних спайок [124-127]. За сучасними уявленнями в ураженні маткових труб з утворенням виражених анатомічних змін провідну роль відіграє змішана мікрофлора: епідермальний стафілокок (69,23%), золотистий стафілокок (12,5%), *E. Coli* (53,57%), *Proteus vulgaris* (15,38%), *Enterococcus faecalis* (65%) та *Streptococcus hemolyticus* (11,53%); збудники інфекцій, передані статевим шляхом: *Chlamydia trachomatis* – 45,19%, *Ureaplasma urealyticum* – 47,1%, *Mycoplasma hominis* – 28,84%, *Trichomonas vaginalis* – 23,07%, *Neisseria gonorrhoeae* – 11,53%. Разом з тим, 20,19% обстежених жінок виявлялися носіями грибів роду *Candida*. У 78,84% пацієнток виявлено наявність мікробних асоціацій [126, 127]. Слід зазначити, що утворення спайкового процесу спричиняють не тільки інфекції, а й операції, проведені на органах малого таза: особливо після деструктивних форм апендициту, резекції яєчників, сальпінгоектомії у зв'язку з трубною вагітністю, видалення доброякісних пухлин і кіст яєчників, реконструктивних операцій на маткових труб, видалення ендометріюїдних гетеротопій [128]. Частота утворення спайок після гінекологічних операцій коливається від 55 до 100%, що пов'язане з безліччю факторів, у результаті чого відзначаються деструктивні зміни з подальшою запальною реакцією очеревини і тканин ураженого органу, які проявляються у збільшенні кількості перитонеальної рідини зі зміною клітинного складу, фібринолітичної активності та місцевої імунної відповіді [128-130]. Альтерація (механічна, термічна, хімічна та ін.) є запуском механізму формування спайок. У ділянці ушкодження формується ішемія, знижується місцева фібринолітична активність. Запальну реакцію, яка з'явилася через травму очеревини, регулюють, використовуючи ендогенні хімічні медіатори з активацією систем кінінів,

складові комплементу, простагландини та системи згортання крові під контролем імунокомпетентних клітин. Під час цього випотіває серозно-геморагічний ексудат через пошкоджену поверхню очеревини, коагуляцію білкових складових та зрощення з фібрину, які зачіпають органи черевної порожнини. В разі збереження фібринолітичної активності упродовж 1-3 діб після операції здійснюється лізис зрощень, а очеревина нормально загоюється. Коли ж фібринолітична активність очеревини знижується, відбувається накопичення фібробластів, неоангіоматоз та перехід у фіброзні сполучнотканинні спайки [128, 131].

У 20-50% випадків перитонеальні спайки є причиною безпліддя. І це пов'язане не тільки із порушенням анатомії МТ. Вже доведено, що наявність параоваріальних і перитубарних спайок інгібує збільшення фолікулів [131]. Індукція суперовуляції у протоколах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у більшості випадків буває даремною у пацієток із вираженими післязапальними спайками [132, 133], що ймовірно пов'язано із порушенням кровопостачанням яєчників, їх ішемізацією та розвитком запального процесу, який замикає хибне коло. Перитубарні й інтратубарні спайки впливають на нормальну рухливість МТ і транспорт яйцеклітини. Такі порушення призводять не тільки до безпліддя, але високої частоти позаматкової вагітності. При цьому безпліддя може бути пов'язане не тільки з дисфункцією МТ, але і формуванням спайок після хірургічного лікування позаматкової вагітності [132, 133].

Аналіз літератури свідчить про те, що в даний час ефективними в лікуванні жінок, з трубно-перитонеальним фактором безпліддя залишаються: оперативне лікування і ДРТ. Але для планування сім'ї залишається актуальною та невивченою проблема оцінки оваріального резерву та зниження фолікулярного пулу після оперативного втручання на маткових трубах. Критерієм ефективності лікування пацієток з безпліддям і спайковим процесом у малому тазі може бути тільки показник настання маткової вагітності.

Гінекологічна практика стикається з проблемою наявності злукового процесу в області малого таза достатньо часто. Дані, якими оперують численні автори, констатують негативний вплив наявності злук у малому тазі на стан

здоров'я пацієток. При аналізі анамнезу цих пацієток встановлено, що до 60% з них страждають безпліддям, невиношуванням вагітності, більшість із них страждають запаленнями геніталій та різними порушеннями менструального циклу [134-136].

Незначні за розмірами злуки стають причиною порушень функції маткових труб, і внаслідок цього складаються передумови, за яких розвиваються трубно-перитонеальне безпліддя чи ектопічна вагітність.

Доведено, що головний елемент у формуванні спайки – фібрин, або більш точно – гелеобразний матрикс з фібрину. Фібриновий матрикс формується в кілька етапів. Спочатку фібриноген (розчинний білок) реагує з тромбіном, створюється фібрин-мономер, який потім полімеризується. Полімер-фібрин спочатку розчинний, але потім входить в контакт з фібринстабілізуючим фактором (XIII фактор згортання крові) в присутності іонізованого кальцію стає нерозчинним. Далі вже нерозчинний фібрин-полімер зв'язується з великими білками (включаючи фібронектин) і різними амінокислотами і в результаті виходить гелеобразний матрикс з фібрину. Одержаний гель з фібрину може розташовуватися не тільки на пошкоджених, а й на здорових поверхнях очеревини. Отже, коли дві перитонеальні поверхні, покриті матриксом з фібрину, стикаються, то відбувається склеювання поверхонь. Надалі цей своєрідний "місток" може стати підставою для утворення спайки.

Також важливо, що випотівання фібрину відбувається не тільки під час операції, але і в наступні 3-5 днів [137]. Утворені фібринозні спайки можуть розсмоктуватися протягом декількох днів. За розсмоктування фібринозних спайок відповідає фібринолітична система. Якщо фібринозні спайки, з якихось причин не розсмоктовуються, то вони перетворюються в волокнисті: на другу-третю добу всередині спайки з'являються фібробласти, які починають продукувати колагенові волокна [138]. З 7 по 21 день з'являються кровоносні капіляри, починають вростати нервові волокна [139].

Попередити утворення злук можна лише в перші кілька діб й одним з можливих механізмів цієї профілактики є активування місцевих механізмів

фібринолізу. Пошук методів активації фібринолітичної системи ведеться давно, запропоновано різні методики, які не показали стовідсоткової ефективності [140, 141].

Попри те, що існує багато рекомендованих підходів, проблему з первинною та вторинною профілактикою утворення злук остаточно не вирішено. Все це є свідченням медичної та соціальної значущості проблеми, перспективності її вивчення та виступає умовою актуальності дослідження.

5.1 Профілактика розвитку перитонеальних тазових спайок у жінок репродуктивного віку

Метою нашої роботи було запобігти тому, щоб розвивалися перитонеальні злуки в пацієток у репродуктивному віці на післяопераційній стадії. Було обстежено 132 жінки, в яких встановлене трубно-перитонеальне безпліддя. Всіх обстежених жінок способом випадкової вибірки розподілили у дві групи: в I групу увійшли 68 пацієток до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм; до II групи було включено 64 пацієтки до і після оперативної лапароскопії, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у пацієток із ПТС, прооперованих лапароскопічно проводилися згідно наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2006. Була створена схема, за якою здійснювалася патогенетична профілактика спайкоутворення.

Тривалість оперативного втручання в I групі та II групі суттєво не відрізнялась та складала $43,25 \pm 2,17$ та $41,19 \pm 1,88$ хвилин відповідно ($p > 0,05$). Загальна крововтрата оцінена як незначна та в середньому була $153,48 \pm 5,09$ та $167,73 \pm 4,35$ мл ($p > 0,05$). В жодній з прооперованих пацієток обох груп не зареєстровано інтра- та післяопераційних ускладнень.

В динаміці післяопераційного періоду вивчалися основні клініко-лабораторні показники (клінічний аналіз крові та коагулограма). Приймаючи до уваги, що системно використовували традиційні препарати (знеболюючі, антибіотики),

реакція на які організму досить ретельно вивчена, загальний клінічний аналіз крові робили лише через 24 та 72 години після втручання, тоді як коагулограмму та біохімічні маркери перебігу спайкового процесу моніторували більш ретельно (через 2, 4, 6, 12, 24, 48 та 72 години).

Аналіз показників загального аналізу крові в динаміці перших діб після операції (табл. 5.1) не виявив суттєвих відмінностей у більшості показників за винятком рівня лейкоцитів, який через добу після оперативного втручання вірогідно підвищувався у порівнянні з доопераційним рівнем ($8,37 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ та $7,12 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}^3$ в I групі й $8,04 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ та $6,59 \pm 0,62 \times 10^9/\text{л}$ – в II групі, $p < 0,05$). На третю добу вказаний показник повертався до значень, зареєстрованих до втручання ($p > 0,05$).

Ретельне спостереження за коагулограмою в післяопераційному періоді (табл. 5.2) не зареєструвало критичних відхилень основних показників від референсних значень. Причому різниці між даними основної та групи порівняння не виявлено.

Рівень фібриногену в післяопераційному зростав з максимумом через 12 годин ($3,31 \pm 0,04$ г/л до операції та $4,12 \pm 0,04$ г/л через 12 годин після неї в I групі та $3,35 \pm 0,03$ г/л й $4,08 \pm 0,03$ г/л відповідно в II групі, $p < 0,05$). В подальшому через 3 доби рівень фібриногену був вище вихідного рівня ($3,31 \pm 0,04$ г/л до операції та $3,91 \pm 0,04$ г/л після операції в I групі та $3,35 \pm 0,03$ г/л й $3,71 \pm 0,02$ г/л відповідно в II групі, $p < 0,05$).

Ми оцінювали зміни в біохімічних показниках, які впливають на процес формування трубно-перитонеальних спайок на підставі аналізу перебігу післяопераційного періоду та віддалених результатів лікування (настання маткової вагітності).

Концентрації продуктів деградації фібрину достовірно зростала в післяопераційному періоді (рис. 5.1). Концентрація ПДФ в основній групі достовірно зростає проти групи порівняння ($5,31 \pm 0,24$ мг/л у порівнянні з $4,53 \pm 0,17$ мг/л, $p < 0,05$), що спостерігається протягом всього часу після операції ($5,76 \pm 0,16$ мг/л у порівнянні з $4,67 \pm 0,17$ мг/л, $p < 0,05$).

Таблиця 5.1

Показники клінічного аналізу крові обстежених в динаміці, $M \pm m$

Показник	I група, n=68			II група, n=64		
	до операції	через 24 години	через 72 години	до операції	через 24 години	через 72 години
Гемоглобін, г/л	134,28±2,56	127,19±3,47	131,49±5,22	129,73±3,15	122,48±2,94	134,62±4,18
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,72±0,25	3,61±0,31	3,68±0,47	3,65±0,48	3,59±0,35	3,67±0,29
Лейкоцити, $10^9/л$	7,12±0,43	8,37±0,29*	6,58±0,33 ^Δ	6,59±0,62	8,04±0,19*	5,88±0,54 ^Δ
Гематокрит, %	40,16±0,48	39,79±0,54	40,21±0,67	40,03±0,52	39,61±0,74	40,18±0,8 2
Нейтрофіли с/я, %	63,54±1,76	58,27±1,53	65,82±1,19	58,82±1,95	52,33±2,48	60,47±1,59
Нейтрофіли п/я, %	2,12±0,29	3,34±0,17	5,08±0,21	3,11±0,18	3,27±0,22	2,04±0,14
Лімфоцити, %	24,57±2,38	26,89±3,17	28,63±4,42	30,04±3,23	27,34±4,55	24,73±3,89
Моноцити, %	5,19±0,27	4,22±0,43	6,07±0,36	7,11±0,59	6,22±0,38	8,19±0,52
Еозинофіли, %	2,07±0,15	1,10±0,09	4,23±0,45	3,76±0,51	2,19±0,31	3,11±0,53
Базофіли, %	0,45±0,03	0,61±0,05	0,52±0,02	0,48±0,04	0,33±0,06	0,27±0,03
Тромбоцити, $10^9/л$	220,33±5,43	254,72±7,18	246,83±4,49	250,19±6,33	275,24±5,28	240,69±7,27
ШОЕ, мм/годину	6,75±0,89	12,13±0,56	9,08±0,45	8,54±0,76	13,11±0,69	7, 53±0,71

Примітки:

- * – різниця вірогідна відносно стану до операції, $p < 0,05$;
- ^Δ – різниця вірогідна відносно стану через 24 години після операції, $p < 0,05$.

Показники коагулограми обстежених в динаміці, М±m

Показник	І група, n=68								ІІ група, n=32							
	до операції	через 2 год	через 4 год	через 6 год	через 12 год	через 24 год	через 48 год	через 72 години	до операції	через 2 год	через 4 год	через 6 год	через 12 год	через 24 години	через 48 год.	через 72 год
Протромбінний час, с	12,31 ±0,22	11,45 ±0,19	11,23 ±0,35	12,07 ±0,21	11,76 ±0,34	12,14 ±0,28	12,59 ±0,12	11,84 ±0,25	11,92 ±0,31	11,73 ±0,17	11,56 ±0,28	12,13 ±0,36	12,20 ±0,29	11,89 ±0,18	12,37 ±0,43	11,93 ±0,27
Міжнародне нормалізоване відношення	0,98 ±0,05	0,92 ±0,03	0,95 ±0,03	0,99 ±0,04	1,01 ±0,01	0,97 ±0,05	1,00 ±0,03	0,98 ±0,02	1,01 ±0,02	0,95 ±0,03	0,97 ±0,02	1,02 ±0,01	0,99 ±0,03	0,97 ±0,01	1,01 ±0,03	0,98 ±0,02
АЧГЧ, с	28,51 ±1,27	30,02 ±2,15	27,73 ±1,96	29,47 ±1,39	31,22 ±1,68	26,43 ±2,19	29,36 ±1,61	29,75 ±1,91	31,24 ±1,55	28,75 ±2,15	30,44 ±1,49	27,53 ±1,85	29,12 ±2,06	27,69 ±1,83	30,87 ±1,51	31,22 ±2,14
Час рекальцифікації, с	97,23 ±3,52	103,15 ±2,61	100,22 ±2,34	98,27 ±3,09	101,33 ±2,15	99,62 ±1,78	96,83 ±3,17	95,79 ±2,55	100,42 ±2,84	99,57 ±3,26	97,88 ±2,69	102,56 ±2,47	100,71± 3,72	97,24 ±1,92	99,43 ±2,51	98,36 ±3,07
ПТІ, %	98,54 ±1,14	99,12 ±1,08	100,03 ±1,54	99,37 ±1,29	98,86 ±0,78	97,91 ±1,14	98,04 ±1,23	98,65 ±1,11	97,83 ±1,77	99,56±0, 45	97,51 ±0,98	98,67 ±1,32	97,83 ±0,65	100,07 ±0,38	99,43 ±1,11	98,14 ±0,47
Тромбінний час, с	16,17 ±0,18	16,28 ±0,09	17,03 ±0,12	16,79 ±0,18	18,06 ±0,21	17,49 ±0,14	16,82 ±0,18	16,43 ±0,23	16,69 ±0,15	17,29 ±0,12	17,17 ±0,11	16,48 ±0,09	17,05 ±0,14	17,83 ±0,12	18,21 ±0,22	17,52 ±0,23
Фібриноген, г/л	3,31 ±0,04	3,48 ±0,07	3,56 ±0,03*	3,83 ±0,05*	4,12 ±0,04*	3,97 ±0,03*	3,86 ±0,02*	3,91 ±0,04*	3,35 ±0,03	3,52 ±0,04*	3,61 ±0,05*	3,91 ±0,04*	4,08 ±0,03*	3,89 ±0,05*	3,82 ±0,04*	3,71 ±0,02*

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з станом до операції, p<0,05.

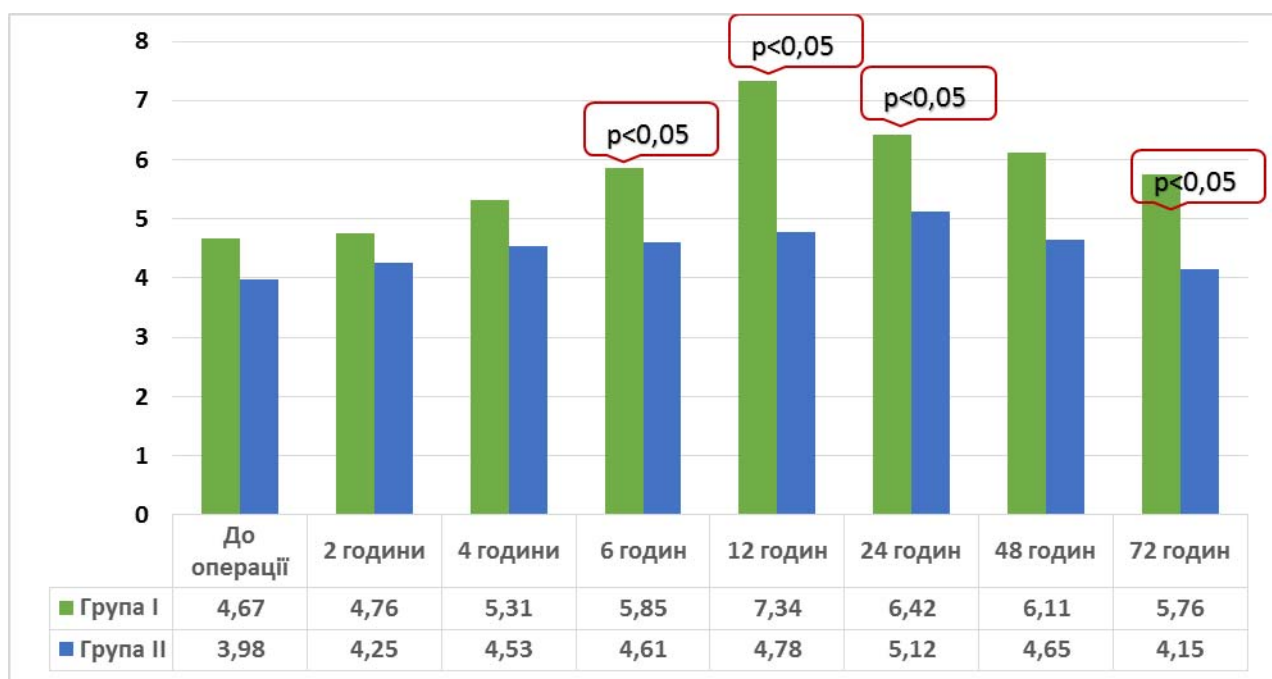


Рис. 5.1 Рівень ПДФ в сироватці обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду.

Через 12 годин післяопераційного періоду рівень ПДФ в I групі був максимальний і склав $7,34 \pm 0,31$ мг/л проти $4,78 \pm 0,25$ мг/л, II групи, $p < 0,05$. На 24 годину післяопераційного періоду в II він був на 25% нижче проти I групи. ($6,42 \pm 0,12$ мг/л та $5,12 \pm 0,23$ мг/л, $p < 0,05$).

Визначення рівня білковозв'язаного гідроксіпроліну (БЗГ) вірогідно зростає у II групі ($51,39 \pm 1,67$ мкмоль/л у порівнянні з $32,45 \pm 3,18$ мкмоль/л до втручання, $p < 0,05$), а через 24 години стає максимальним і зберігається така концентрація в 1,89 рази вище через 3 доби ($p < 0,05$) (рис. 5.2). У жінок I групи зареєстровані коливання вказаного показника в динаміці не мали статистичної значущості ($p > 0,05$).

Щодо рівня вільного гідроксіпроліну (ВГ) (рис. 5.3), то нами була зареєстрована тенденція до його вірогідного зростання в обох групах починаючи з четвертої годин після оперативного втручання. У той же час треба відзначити, що його концентрація в I групі була суттєво (в 1,4- 1,6 рази) вище за таку у II групі. Причому у пацієток I групи максимум рівня ВГ приходився на 12 годин після операції ($73,15 \pm 1,46$ мкмоль/л), тоді як в II групі він був через 24 години ($48,73 \pm 2,52$ мкмоль/л).

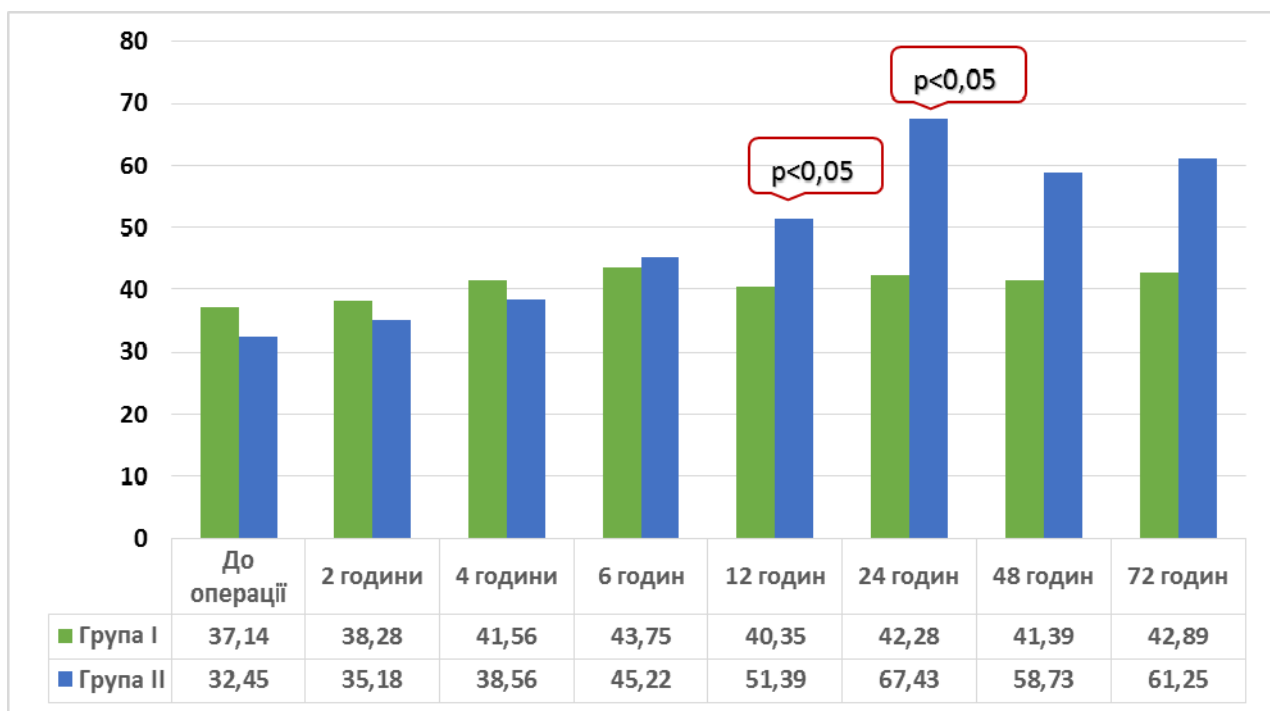


Рис. 5.2 Рівень білковозв'язаного гідроксіпроліну (БЗГ) в сироватці обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду (мкмоль/л).

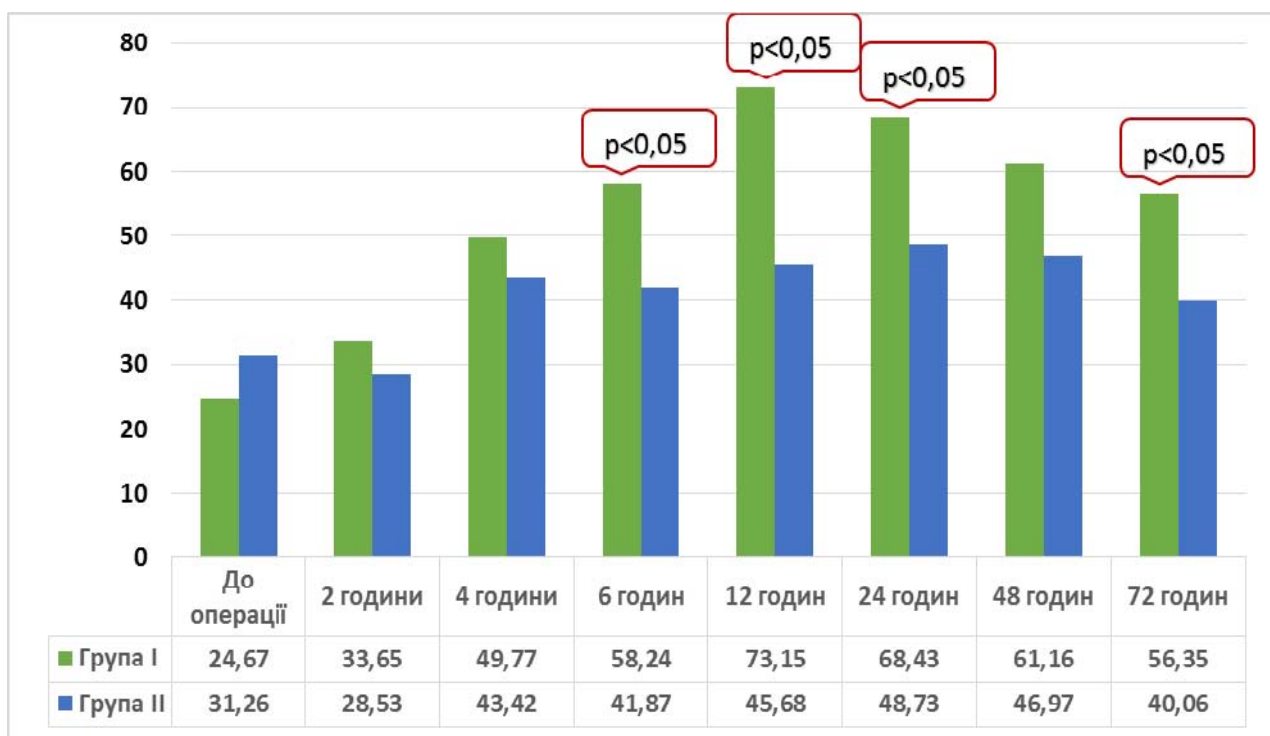


Рис. 5.3 Рівень вільного гідроксіпроліну (ВГ) в сироватці обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду (мкмоль/л).

Хоча показники зменшувалися після першої доби від втручання, але через 72 години залишались ще вище за вихідний рівень в обох групах (56,35 та 40,06 мкмоль/л у порівнянні з $24,67 \pm 2,33$ та $31,26 \pm 3,54$ мкмоль/л відповідно у I та II групах, $p < 0,05$).

Визначення загальної антиоксидантної спроможності плазми в динаміці післяопераційного спостереження показало її вірогідне підвищення в перші години після операції в обох групах дослідження з максимумом в перші 2 години (з $1,34 \pm 0,12$ ммоль/л до $2,71 \pm 0,18$ ммоль/л та з $1,28 \pm 0,16$ ммоль/л до $2,56 \pm 0,14$ ммоль/л відповідно в I та II групах, $p < 0,05$). В подальшому ЗААП поступово знижувалась з поверненням до вихідного рівня через 3 доби після оперативного втручання (до операції $1,34 \pm 0,12$ ммоль/л та $1,28 \pm 0,16$ ммоль/л, а через 72 години $1,47 \pm 0,17$ ммоль/л та $1,39 \pm 0,21$ ммоль/л відповідно по групах, $p > 0,05$) (рис. 5.4).

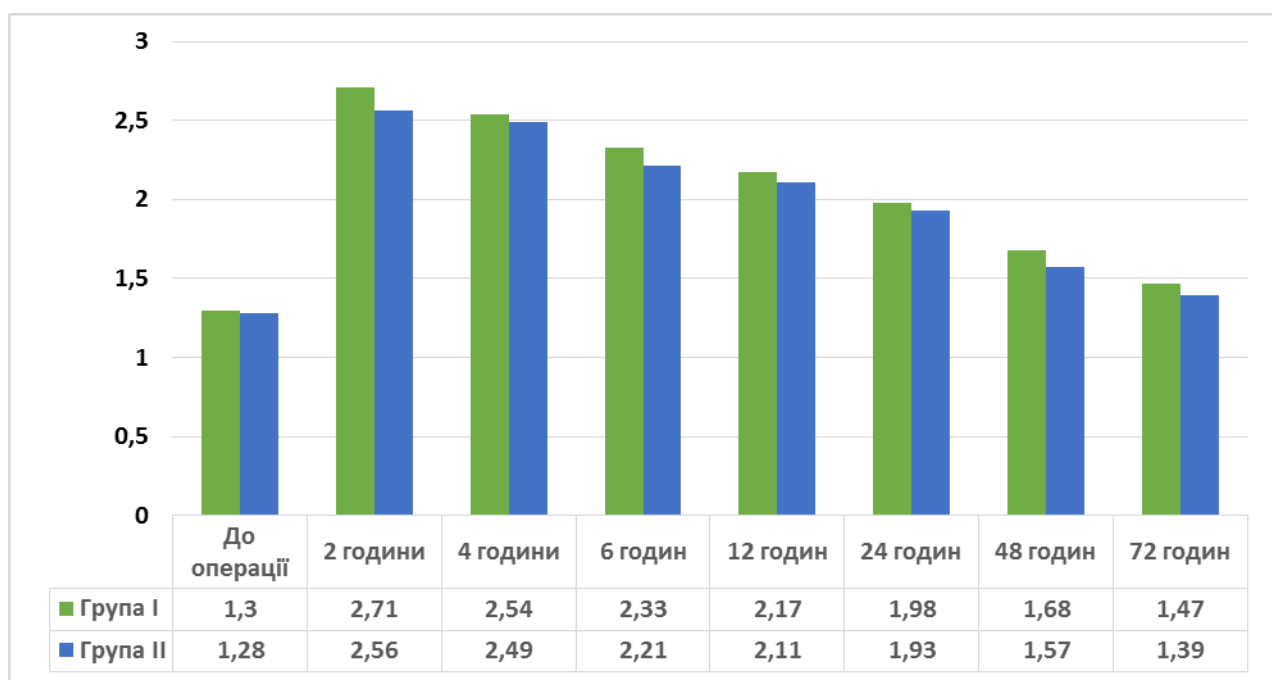


Рис. 5.4 Загальна антиоксидантна спроможність плазми крові обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду (ммоль/л).

Таким чином, цей етап дослідження виявив збільшення концентрації фібриногену, ПДФ та загальної антиоксидантної спроможності плазми у всіх обстежених жінок. Зміну рівнів білковозв'язаного та вільного гідроксипроліну

можна розцінювати як ознаку активного процесу формування та розпаду колагену з превалюванням в I групі процесів його лізису, а в II групі – синтезу.

Для визначення ефективності запропонованого комплексу профілактики спайкового процесу після оперативного втручання нами було також вивчено вміст фібриногену, продуктів деградації фібрину та загальна антиоксидантна спроможність перитонеальної рідини.

Рівень фібриногену (рис. 5.5) продемонстрував його підвищення у всіх обстежених жінок (з $0,18 \pm 0,06$ г/л до $0,4 \pm 0,03$ г/л в I групі та з $0,21 \pm 0,05$ г/л до $0,45 \pm 0,04$ г/л – в II групі, $p < 0,05$). Таким чином зареєстрована подальша тенденція до його незначного зростання ($p > 0,05$ для показників в динаміці) з максимумом через 48 годин ($0,61 \pm 0,07$ г/л та $0,58 \pm 0,05$ г/л відповідно), що у три рази перевищувало показники на початку операції ($p < 0,05$). Через 3 доби після оперативного втручання рівень фібриногену починав знижуватися, але ще залишався у 2,39 та 2,29 рази вище за вихідний ($p < 0,05$).

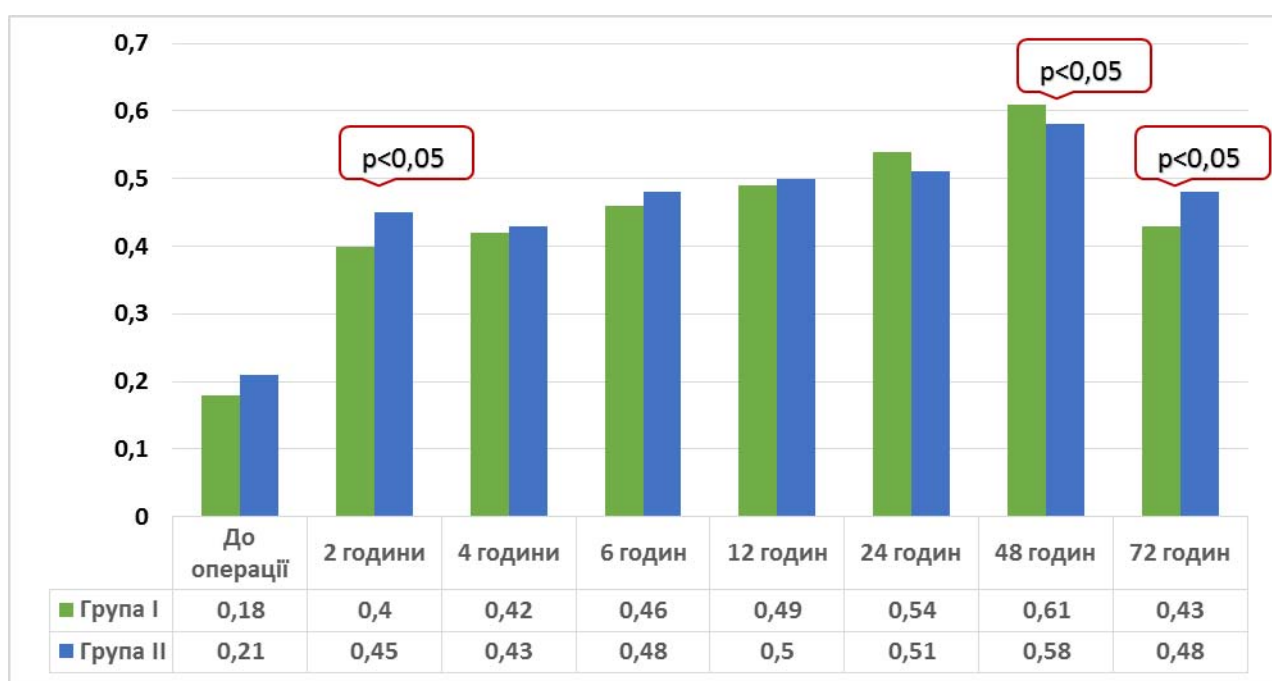


Рис. 5.5 Рівень фібриногену в перитонеальній рідині в динаміці післяопераційного періоду (г/л).

Визначення ПДФ в перитонеальній рідині обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду (рис. 5.6) виявило вірогідні відмінності між I та

II групами дослідження, а саме: хоча в обох групах зареєстрований ріст вказаного показнику, але в I групі він вже через 2 години був в 2,21 рази більше за вихідний ($0,92 \pm 0,07$ нг/мл у порівнянні з $2,04$ нг/мл, $p < 0,05$) й поступово підвищувався до кінця першої доби, коли він став в 4,46 рази вище ($3,52 \pm 0,09$ нг/мл у порівнянні з $0,94 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,05$). Після 24 годин від операції рівень ПДФ знизився, але через 72 години залишався у 1,5 рази вище за такий в II групі та початковий у I групі ($p < 0,05$).

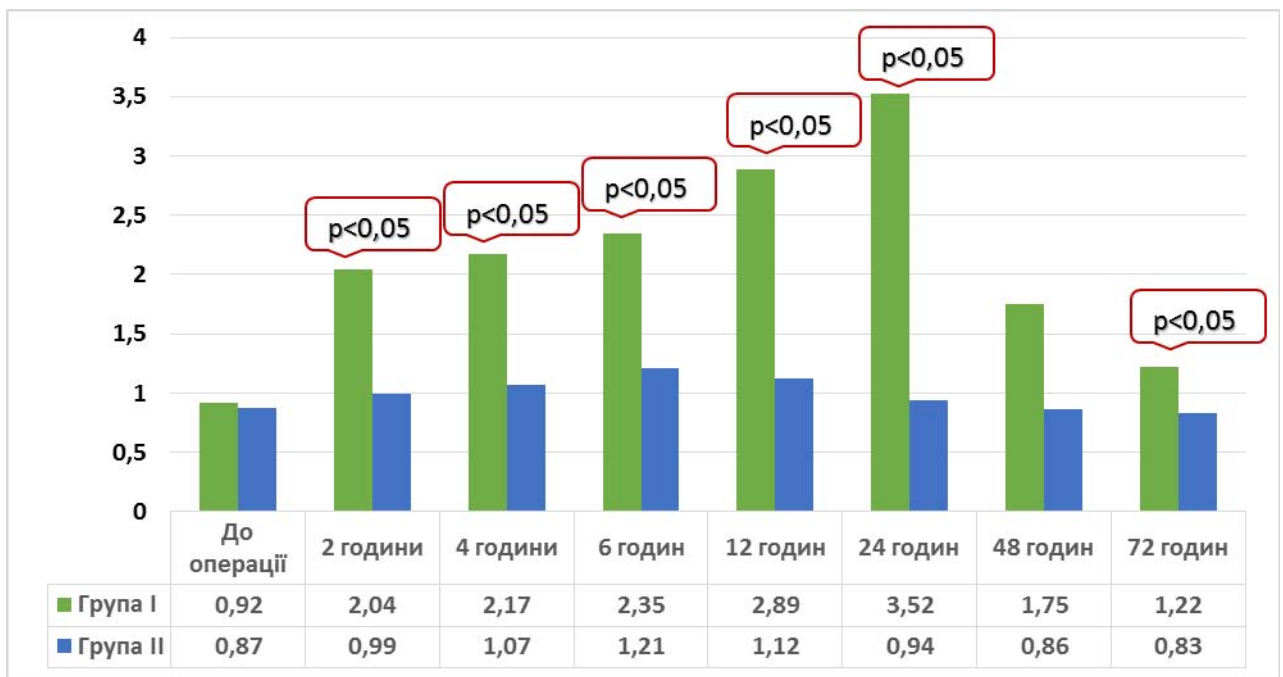


Рис. 5.6 Рівень ПДФ в перитонеальній рідині в динаміці післяопераційного періоду (нг/мл).

У пацієток II групи, які велися за стандартною методикою у післяопераційному періоді концентрація ПДФ у перитонеальній рідині також незначно підвищувалася з вірогідною різницею від вихідного показника через 6 годин від втручання ($0,87 \pm 0,09$ нг/мл у порівнянні з $1,07 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,05$) та максимумом через 6 годин ($p < 0,05$). Наприкінці 3 доби рівень ПДФ у II групі повертався до такого на початку втручання ($p > 0,05$).

Загальна антиоксидантна спроможність перитонеальної рідини відрізнялась у пацієток I групи, у яких використовувався розроблений підхід від пацієток з традиційним веденням післяопераційного періоду (рис. 5.7).

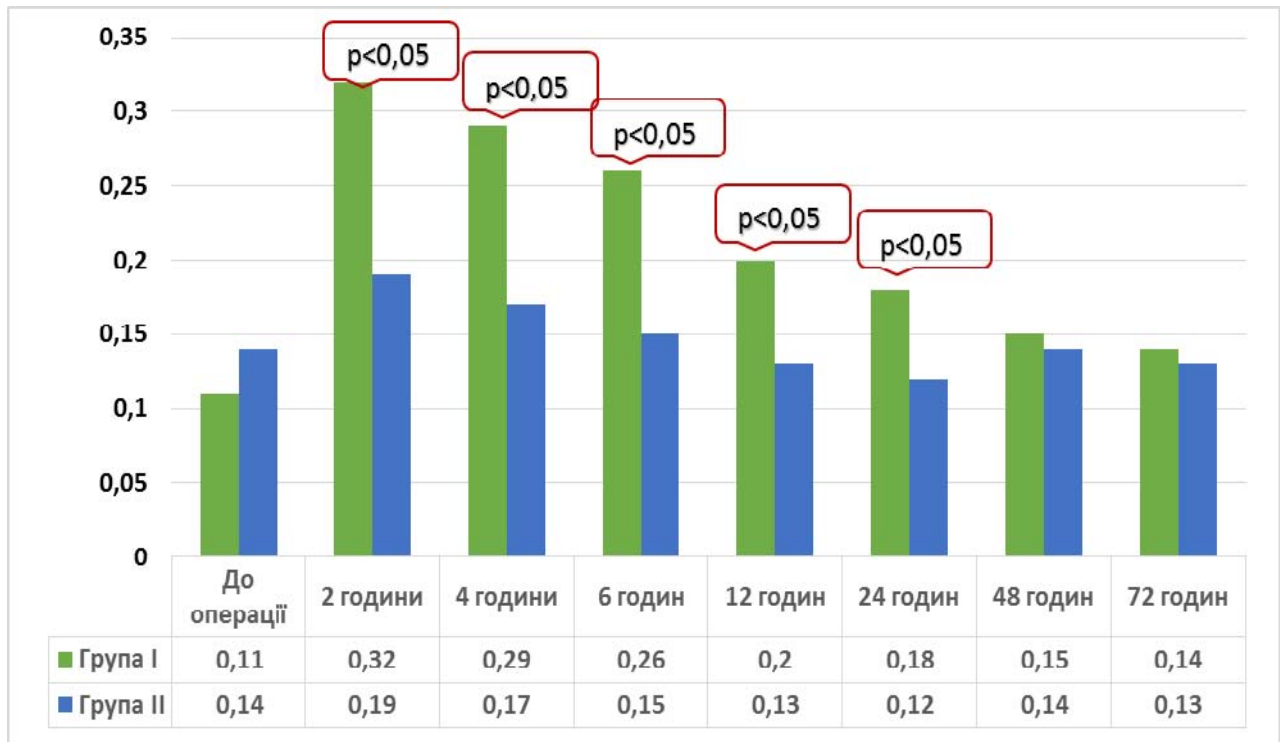


Рис. 5.7 Загальна антиоксидантна спроможність перитонеальної рідини обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду (ммоль/л),

Так, якщо на початку оперативного втручання ЗАС в I групі була $0,11 \pm 0,01$ ммоль/л, то через 2 години після закінчення операції вона підвищилась в 2,9 рази ($0,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$). Наступні години показник поступово знижався, але вірогідні відмінності зберігалися у порівнянні з вихідним станом перші 12 годин, а в II групі пацієток до 24 годин ($p < 0,05$). Через 2 доби групи статистично значущо не відрізнялися за цими показниками

Таким чином, аналіз складу перитонеальної рідини в динаміці післяопераційного періоду показав підвищення її фібринолітичної та антиоксидантної спроможності у пацієток I групи.

Згідно отриманих результатів перебігу післяопераційного періоду (табл. 5.3), підвищення температури у пацієток I групи тривало в 2 рази менше часу ніж у пацієток групи порівняння, у жінок II групи кількість тривалість підвищення температури до 3 діб тривала у 10 (15,6%), в порівнянні з I групою – 4 пацієтки (5,8%). Термін знаходження в гінекологічному відділенні в післяопераційному періоді в I групі склав $1,9 \pm 0,9$ проти $3,1 \pm 0,4$ в II групі ($p = 0,02$).

Таблиця 5.3

Перебіг післяопераційного періоду у обстежених жінок (абс.ч., %)

Показник	I група, n=68	II група, n=64	p
Період гіперемії, дні	0,89±0,21	2,51±0,46	0,008
Кількість пацієнтів з гіпертермією ≥ 3 діб	4 (5,8%)	10 (15,6%)	0,047
Перебування в стаціонарі після операції (M±m)	1,9±0,9	3,1±0,4	0,002

Таким чином, вивчення біохімічних даних сироватки крові в післяопераційний період показало, що всі обстежені жінки мали підвищені рівні фібриногену та ПДФ у плазми, що є виявом оперативного стресу, але основна група мала концентрацію ПДФ з четвертої години після операції достовірно вищу, ніж група порівняння. Весь післяопераційний період характеризувався статистично значущою різницею між групами.

Визначення рівня білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові жінок, яких обстежували, виявило, що він достовірно зростав у членів групи порівняння через 12 годин після оперативного втручання, з максимумом через 24 години та з концентрацією, яка зберігалася в 1,9 раза вищою через 3 доби ($p < 0,05$). У жінок I групи зареєстровані коливання вказаного показника в динаміці, які не мали статистичної значущості ($p < 0,05$). В той же час, рівень вільного гідроксипроліну в основній групі був суттєво (в 1,4-1,6 рази) вище за такий у II групі. Зміну показників, які мали білковозв'язаний та вільний гідроксипролін, можна розцінювати як ознаку активного перебігу, під час якого формується та розпадається collagen, коли превалює в I групі процесів його лізис, а в II групі – синтез.

В динаміці післяопераційного періоду підвищувалася фібринолітична спроможність перитонеальної рідини у пацієток I групи, що підтвердив збільшений рівень ПДФ у представниць основної групи в 2,2 раза, порівняно з тим, яким був вихідний уже через 2 години.

Висновки

1. Аналізуючи результати дослідження пацієток II групи, виявлено, що у жінок з перших годин у післяопераційний період були достовірно підвищеними рівні фібриногену та ПДФ, а також концентрації білкозв'язаного гідроксипроліну, що містять плазма крові та перитонеальна рідина, – це є реакцією на оперативний стрес та може означати початок активного процесу спайкоутворення.

2. Використання антиспайкового гелю, для зрошування черевної порожнини після завершення оперативного втручання, сприяло статистично значущому зростанню рівня ПДФ в плазмі крові, починаючи з 4 години після операції і протягом всього післяопераційного періоду і підвищенню в 1,4-1,6 разів активності вільного гідроксипроліну, що свідчить про превалювання процесів лізису колагену над його синтезом.

3. Аналіз складу перитонеальної рідини в динаміці післяопераційного періоду у пацієток після використання антиспайкового гелю продемонстрував поступове збільшення рівня ПДФ в 2,2-4,5 разів, починаючи вже через 2 години після операції, що також можна вважати ознакою підвищення її фібринолітичної активності.

4. Ранній початок профілактики злукового процесу з застосуванням Тіатріазоліну, що доповнює стандартну схему лікування, етіопатогенетично обґрунтовано, покращує стан пацієток в післяопераційний період та запобігає розвитку злукового процесу.

5.2 Клінічна ефективність лікування безпліддя в обстежених пацієток

Кінцевим результатом лікування трубно-перитонеального непліддя є настання вагітності. Тому нами було проведено спостереження за станом прооперованих жінок протягом 12 місяців. З 68 пацієток I групи завагітніло 50 (73,5%), а з 64 пацієток II групи – 36 (56,3%). Треба відзначити, що у 4 пацієток (6,3%) вагітність була позаматкова, що можна розглядати як негативний наслідок лікування спайкового процесу та трубно-перитонеального непліддя в цілому.

Аналіз анамнестичних даних показав, що 53 (77,9%) пацієнтки I групи та 47 (73,4%) пацієнток II групи раніше отримували консервативну терапію з приводу безпліддя (рис. 5.8), яка не призвела до настання вагітності.

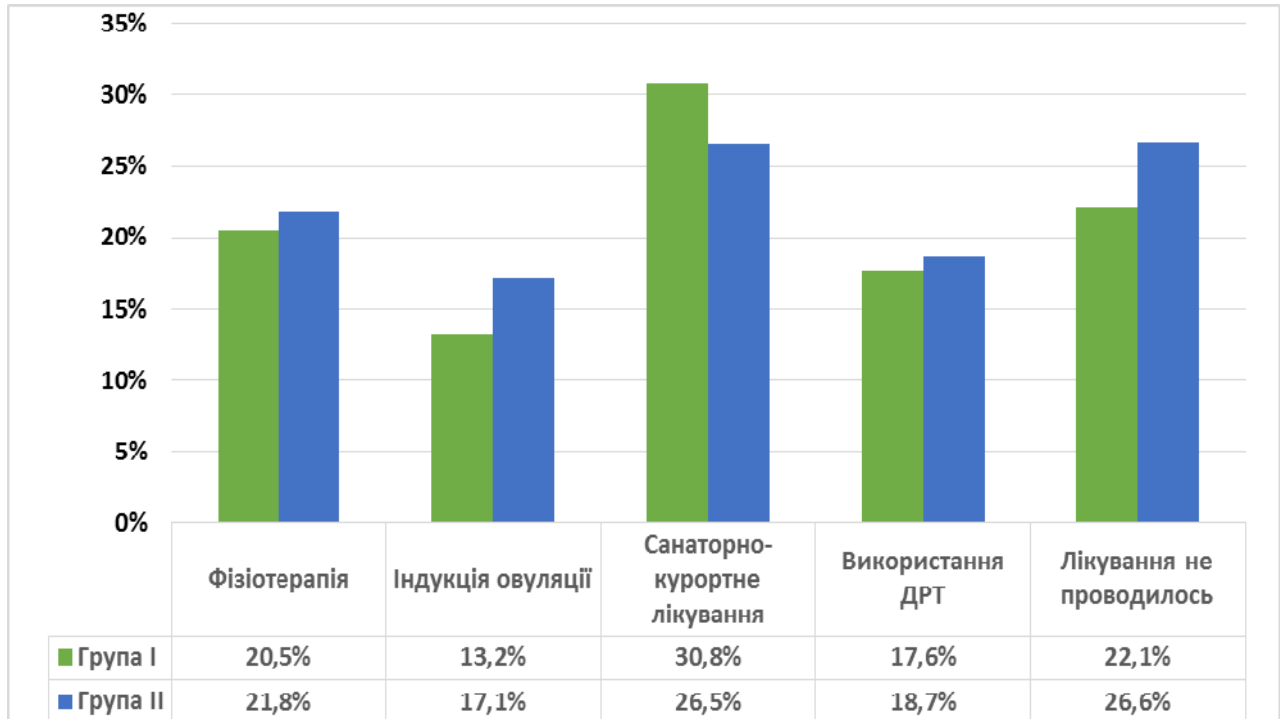


Рис. 5.8 Консервативне лікування безпліддя у обстежених пацієнток (%).

У ході гістероскопії частота внутрішньоматкової патології в обох досліджуваних групах представлено на рис. 5.9. Внутрішньоматкову патологію діагностовано у 54 (79,4%) пацієнток I групи та 46 (71,9%) II групи, у той час як нормальна гістероскопічна картина реєструвалася лише у 14 (20,5%) випадках жінок I групи та 18 (28,1%) випадків у II групі ($p < 0,05$). Найбільш часто виявлялися поліпи – 13 (19,1%) і 11 (17,2%) відповідно та гіперплазія ендометрію – 19 (27,9%) і 12 (18,7%) у жінок обох досліджуваних груп відповідно; у 7 (10,3%) та 8,6 (9,3%) випадків діагностовано хронічний ендометрит відповідно, а у 4 (5,9%) та 7 (10,9%) пацієнток відповідно до груп – атрофічні зміни ендометрію на тлі перенесених запальних захворювань. Таким чином, майже у кожній четвертій жінки із досліджуваних груп мала місце внутрішньоматкова патологія, що може свідчити про наявність ще і маткового фактору безпліддя.

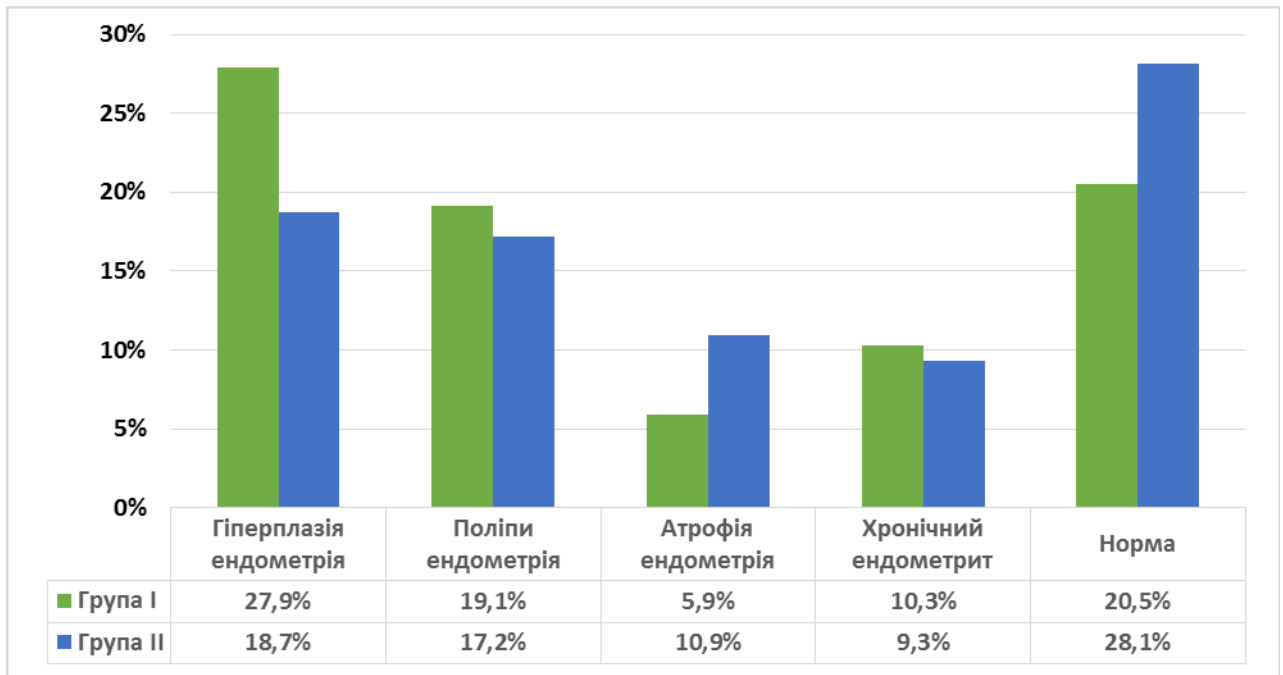


Рис. 5.9 Внутрішньоматкова патологія у досліджуваних пацієток (%).

Ендоскопічне втручання було проведено з приводу різних гінекологічних захворювань у досліджуваних групах. Показаннями до оперативного лікування пацієток I і II групи були: безпліддя 42 (61,7%) та 46 (71,8%) відповідно, хронічний тазовий біль 26 (38,2%) та 18 (28,1%) відповідно. Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, проаналізовано виконані обсяги оперативного лікування лапароскопічним доступом (рис. 5.10).

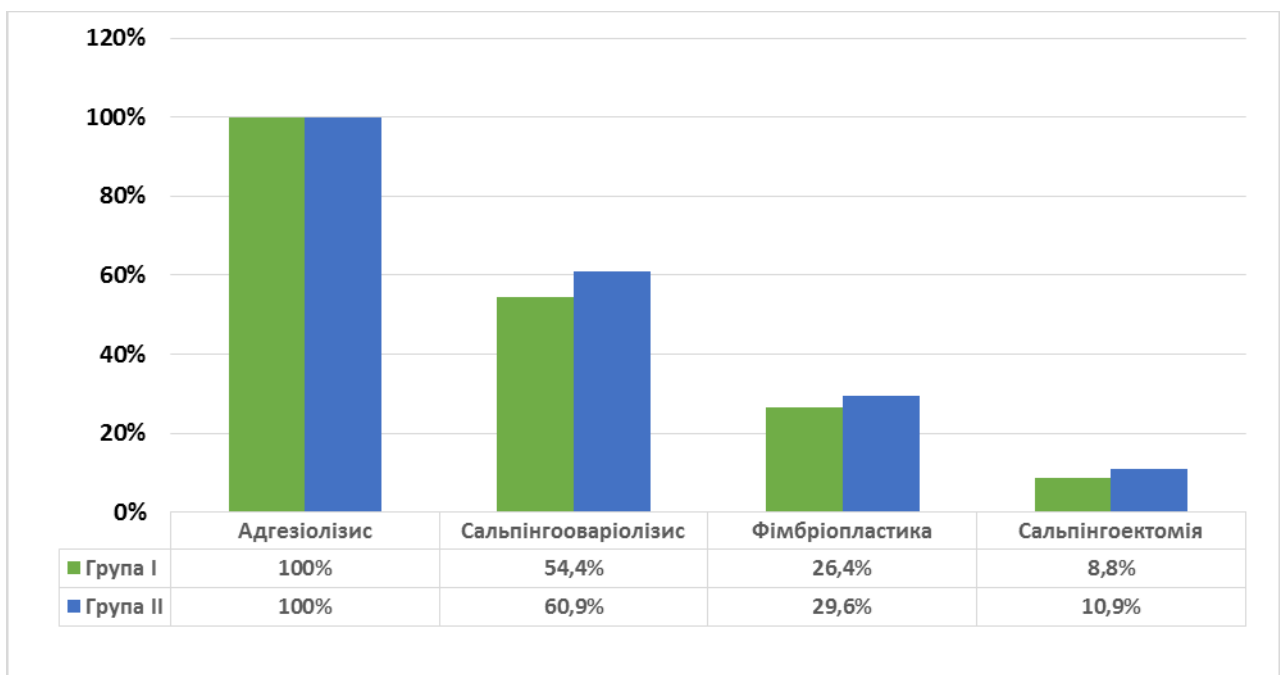


Рис. 5.10 Оперативне втручання у пацієток досліджуваних груп (%).

Кількість оперативних втручань у пацієток досліджуваних груп не відповідає загальній кількості жінок із безпліддям, оскільки в однієї пацієнтки могло бути відразу декілька варіантів оперативного втручання.

Проведений аналіз показав, що найбільш часто у досліджуваних пацієток проводилося виконання адгезіолізу (100,0% в обох досліджуваних групах) та сальпінгооваріолізу (54,4% в I групі та 60,9% випадків в II групі пацієток). Частота виконання даних обсягів оперативного лікування не мала відмінностей залежно від стадії поширення злукового процесу. Фімбріопластику проведено у 18 (26,4%) випадків в I групі пацієток та 19 (29,6%) випадків у пацієток II групи. Сальпінгоектомію було проведено тільки у разі наявності злукового процесу 3-4 стадії поширеності: в I групі 6 (8,8%) і у II групі 7 (10,9%) пацієток відповідно і тільки за письмової згоди пацієнтки на проведення даного обсягу оперативного втручання. Всі пацієнтки після сальпінгоектомії були спрямовані на програми ДРТ.

Під час та в післяопераційному періоді I група (68 пацієнтки) одержувала запропоновану нами патогенетичну профілактику рецидиву злукового процесу у малому таза, II група (64 пацієнтки) – загальноприйняту профілактику згідно наказу №676 МОЗ України. Контрацепція застосовувалась тільки на першому місяці після операції. За настанням вагітності спостерігали протягом 12 місяців. У ході дослідження були проаналізовані віддалені результати лікування пацієток.

У межах даного дослідження від аналізу частоти відновлення репродуктивної функції залежно від обсягу оперативного лікування вирішено було відмовитися (в однієї пацієнтки могло бути одразу декілька варіантів оперативного втручання, але в даному випадку була відсутня необхідна рандомізація).

Враховуючи, що 6 пацієток I групи та 7 пацієток II групи, після проведеної сальпінгоектомії, були спрямовані на програми ДРТ кількість пацієток змінилася для відновлення репродуктивної функції: в I групі їх залишилося 62, а в II групі – 57 пацієток (рис. 5.11).

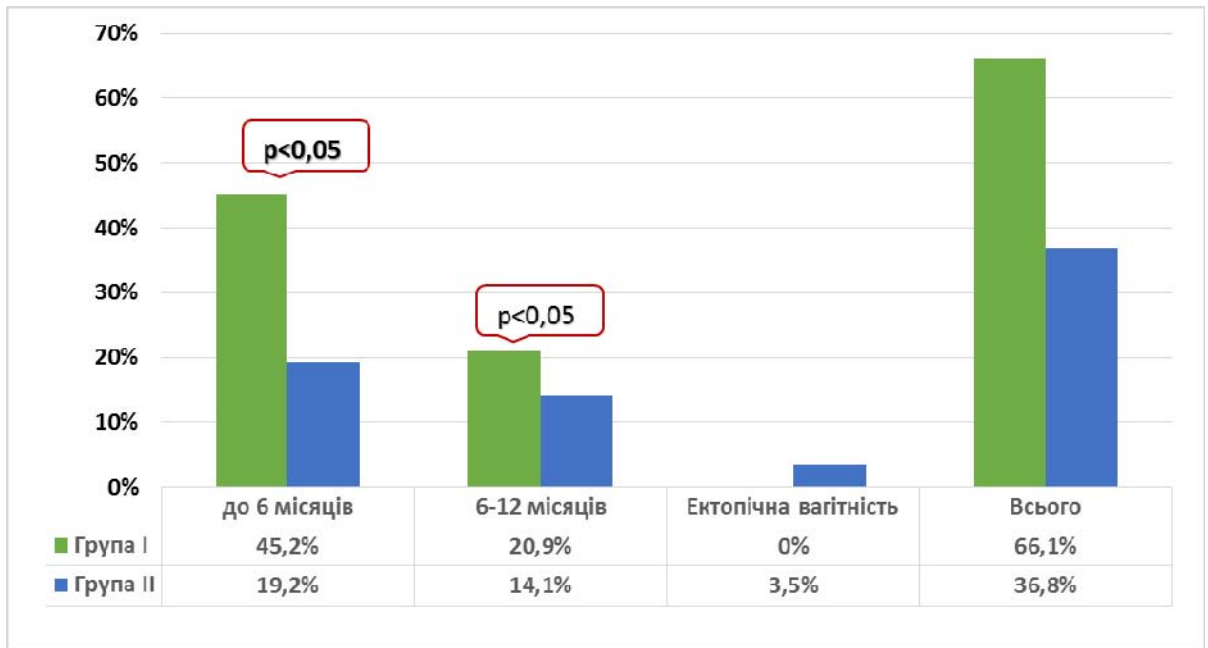


Рис. 5.11 Частота настання вагітності у обстежених пацієток протягом 12 місяців (%).

Оцінювалася частота настання вагітності після проведеного лікування протягом 6, 6-12 місяців. З 62 жінок основної I групи протягом 6 місяців завагітніли 28 (45,2%) пацієток проти 11 (19,2%) пацієток II групи ($p < 0,05$), а протягом 6-12 місяців вагітність наступила у 13 (20,9%) жінок I групи проти 8 (14,1%) жінок II групи, $p < 0,05$. Варто зауважити, що 2 (3,5%) жінки II групи мали позаматкову вагітність, яку можливо вважати негативним наслідком лікування спайкового процесу та трубно-перитонеального безпліддя в цілому. Якщо протягом 12 місяців вагітність у обстежених жінок не наставала жінкам були запропоновано ДРТ як найбільш ефективний метод настання вагітності. Результати цього дослідження довели, що найбільш високою є ймовірність настання маткової вагітності протягом перших 6 місяців післяопераційного періоду в обох досліджуваних групах.

Аналіз даних показав, що сумарна частота настання вагітності протягом 12 місяців у пацієток I групи, які отримували запропоновану патогенетичну профілактику становить 41 (66,1%) випадків, у той час як у II групі частота настання вагітності склала лише 21 (36,8%) випадків), $p < 0,05$. Результати продемонстрували, що ймовірність настання вагітності є достовірно вищою у пацієток I групи ($p < 0,05$), які отримували запропоновану нами патогенетичну

профілактику в перші 6 місяців післяопераційного періоду. Найменшою є частота настання маткової вагітності через 6-12 місяців після проведеного оперативного втручання, але в I групі пацієток вона була достовірно вищою порівняно з II групою.

Висновки

Запропонована патогенетична профілактика рецидиву спайкового процесу у малому тазі у жінок репродуктивного віку є ефективною – настання вагітності склало у I групі 41 (66,1%) випадків проти 21 (36,8%) випадків у II групі; вона може обґрунтовано використовуватись і дозволяє у 2,4 рази підвищити частоту настання вагітності у перші 6 місяців післяопераційного періоду у разі 1-2 стадії поширеності спайкового процесу.

Раннє та комплексне застосування реабілітаційних заходів на фоні оптимізації техніки виконання лапароскопічних реконструктивно-пластичних операцій у пацієток з безпліддям трубного походження попереджує рецидив оклюзії маткових труб і дозволяє підвищити ефективність лікування цього виду безпліддя. Одержані результати є підставою для широкого використання запропонованої патогенетичної профілактики рецидиву злукового процесу у малому тазі у жінок репродуктивного віку у практичній охороні здоров'я.

Отримані у даному розділі результати відображено у таких публікаціях

1. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:48-55.

2. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок репродуктивного віку. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;1(93);6-11. doi 10.15574/PP.2023.93.6

3. Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи» (5-6 жовтня 2023, Ужгород). Київ: 2023. с. 39-40.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналізуючи публікації, які стосуються теми дослідження, ми з'ясували, що патологічний процес, в ході якого утворюються злуки, у своїй основі має відповідну реакцію очеревини на різноманітні подразники, а запалення на очеревині супроводжують глибокі проліферативні зміни, які, закріплюючись, зумовлюють підсилення глибини уражень, процес розвитку патології, хронізацію і проблеми життєво важливих органів, що призводить до розвитку злукової хвороби. Це свідчить про необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів утворення перитонеальних злук, удосконалення комплексу заходів профілактики щодо їх виникнення, що сприятиме відновленню репродуктивної функції. Тому метою нашої роботи було підвищення ефективності профілактики, діагностики та лікування перитонеальних спайок органів малого таза у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі вивчення особливостей патогенезу злукового процесу та шляхом розробки та впровадження ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Дослідження проводили в три етапи. Метою I етапу нашого дослідження було встановити, які фактори викликають перитонеальні спайки в жінок у репродуктивному віці. Для вирішення поставленої мети було ретроспективно проаналізовано історії хвороб 187 жінок – основна група (ОГ), яких прооперували на базі гінекологічного відділення КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» у 2015-2020 роках, використовуючи лапароскопічний доступ, та в яких основним чи супутнім був діагноз «перитонеальні тазові спайки». Була здійснена оцінка даних щодо соматичного, репродуктивного й гінекологічного анамнезу, вік та приналежність до соціального статусу пацієнток. До групи порівняння (ГП) було внесено 65 жінок, які, як виявилось в ході операцій, не мали спайок у черевній порожнині.

Вік пацієнток коливався від 19 до 45 років. Середній вік пацієнток ОГ склав $30,71 \pm 6,19$ років, тоді як в ГПі він був достовірно меншим та дорівнював

27,15±4,22 роки ($p < 0,01$). Більшість обстежених жінок обох груп були жительками міста (65,75% в ОГ та 72,31% – в ГП) з середньою (49,73% та 41,54% відповідно по групах) або вищою освітою (31,55% та 30,77% відповідно). Достовірна різниця між групами, що стосується місця мешкання, освіти та професії, відсутня ($p > 0,05$).

Проаналізувавши соматичний анамнез жінок, у яких виявлено спайки в черевній порожнині, та в тих, що не мали їх, можна зробити висновок, що вони суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$) за частотою захворювань сечовивідних шляхів (16,57% та 12,30% відповідно), шлунково-кишкового тракту (15,51% та 9,23%), серцево-судинної (10,70% та 6,15%), нервової (5,88% та 3,07%) та ендокринної системи (12,30% та 7,69%), хоча розповсюдженість вказаної патології була у 1,5-2,0 рази вище в ОГ пацієток. Наші дані дещо відрізняються від знахідок інших авторів. Так, в літературі є повідомлення про роль соматичної патології, наприклад, цукрового діабету як фактору ризику формування спайок [83]. У той же час пацієнтки зі злуками у 3,2 (14,97%, порівняно з 4,62%, $p > 0,05$) рази частіше страждали на якийсь із видів алергії. Варто зазначити, що частота аутоімунних захворювань також була значно – в 3,5 рази (10,70% та 3,07% відповідно) – вище в ОГ пацієток, ніж в ГП, але різниця виявилася статистично незначущою ($p > 0,05$). Підвищена кількість алергічних захворювань у жінок зі спайковою хворобою може свідчити про роль імунної системи в утворенні спайок у черевній порожнині. Дані про те, що алергія є фактором ризику утворення злук у черевній порожнині були отримані й деякими іншими дослідниками [84]. У літературі про роль імунної системи при спайкоутворенні наведені такі дані: розвиток спайкового процесу є наслідком вираженої ауто-агресії імунної системи [85], при спайковому процесі виявляється дисфункція Т-системи імунітету, пригнічення фагоцитозу, дисбаланс імунорегуляторних клітин, що призводять до хронізації запального процесу, дісглобулінемія [86]. Імунореактивність може змінюватися в залежності від того, з яким впливом зустрічається організм (зміна середовища, захворювання, оперативні втручання). І якщо нормореактивність організму визначає нормальну реакцію тканин на

численні впливи, то перехід імунореактивності в гіпер- і, особливо, в гіпоформу означає якщо не наявність, то схильність до реалізації хвороби. Однак, є повідомлення про те, що процес переходу стану імунітету з нормореактивності в гіпер/гіпореактивність залежить не тільки від інтенсивності зовнішніх впливів, але і від генетичної схильності [86].

До обох груп входили жінки, які раніше перенесли операції, хоча їх було майже в 6 разів більше в ОГ (100 або 53,48% у порівнянні з 6 або 9,23% у ГП, $p < 0,05$). Ці дані підтверджують думку інших дослідників про провідну роль ушкодження очеревини при оперативному втручанні як основної причини розвитку злук у черевній порожнині [84, 87]. Тобто наявність операцій на черевній порожнині у минулому є фактором ризику розвитку спайкової хвороби.

У жінок, які мали оперативні втручання в анамнезі, було також проведено аналіз наступних факторів: хірургічний доступ; профіль оперативного лікування (гінекологічний, хірургічний); терміновість виконання оперативного втручання; наявність дронування черевної порожнини; кількість перенесених оперативних втручань. Найбільш розповсюдженими видами втручань були апендектомія та операції на тазових органах, причому різниця між групами за частотою видалення апендиксу не була статистично значущою, хоча в ГП вона виконувалася вдвічі частіше (50,00% у порівнянні з 22,00% у ОГ, $p > 0,05$). В той же час відсоток втручань, коли були прооперовані тазові органи жінок, які мали спайки в черевній порожнині, виявився у 2,5 рази достовірно вищим, порівняно з пацієнтками без злук (85,00% та 33,33% відповідно, $p < 0,05$). Даний факт може бути пов'язаний з тим, що видалення апендиксу зазвичай є менш агресивним втручанням (за винятком випадків гнійного апендициту та перитоніту) порівняно з гінекологічними операціями [88].

За частотою інших оперативних втручань на органах черевної порожнини обстежені жінки суттєво не відрізнялися (18,00% та 16,67% відповідно, $p > 0,05$). У той же час 21 жінка (21,00%) з ОГ мала повторні операції у своєму житті, тоді як у ГП таких не було ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують думку багатьох авторів про те, що не тільки наявність операцій як таких, а й їх кількість є

окремим фактором ризику розвитку злук у черевні порожнині та впливає на ступінь важкості цього стану [84, 87, 89].

Аналіз частоти розвитку спайкового процесу в залежності від виду втручання не виявив достовірної різниці між групами, хоча частота лапаротомій у ОГ пацієнток була удвічі більшою у порівнянні з пацієнтками ГП (67,20% та 33,33% відповідно, $p > 0,05$). Наші результати відрізняються від даних багатьох авторів щодо того, що при лапаротомії ризик розвитку злук вище, ніж при лапароскопії. Пояснень цьому розходженню може бути декілька: можливий вплив похибки вибірки (дуже мало втручань у ГП, та сукупний розгляд різних видів втручань); результат може бути підтвердженням думки інших дослідників про первинну роль не втручання як такого, а генетичної схильності до розвитку спайкового процесу [88, 90].

Подібний результат нами отримано й при оцінці ролі терміновості операції, а саме: вірогідної різниці між плановими та ургентними втручаннями не зареєстровано ($p > 0,05$). У той же час деякі автори стверджують, що ризик формування злук є вищим при ургентних операціях [89, 91]. Відзначено, що дренажування черевної порожнини під час операції мало місце у 28 випадках оперативних втручань (22,4%) у пацієнток ОГ та жодного разу в ГП ($p < 0,05$). Ці дані співпадають з даними літератури про те, що дренажування (введення чужорідного тіла) черевної порожнини травмує очеревину і є фактором ризику формування злук [87].

Таким чином, аналіз характеристики оперативних втручань у жінок репродуктивного віку показав, що факторами ризику спайкового процесу у черевній порожнині у даного контингенту є наявність в анамнезі операцій, особливо повторних та операції на тазових органах, й дренажування черевної порожнини.

Вивчивши гінекологічну захворюваність серед пацієнток, які були обстежені, можна прийти до висновку, що пацієнтки ОГ у 3,6 рази частіше страждали запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів (61,50%, порівняно з 16,92%, $p < 0,05$), та кожна третя мала в анамнезі більше ніж один епізод вказаної недуги (33,68%), тоді як в ГП таких не було ($p < 0,05$). Більшість авторів

також відзначали, що наявність запальних захворювань внутрішніх статевих органів, а особливо їх рецидиви [87], є одним з найбільш значущих факторів ризику розвитку перитонеальних злук. Отриманий результат відповідає даними літератури про роль ендометріозу у формуванні злук [92-95].

Аналіз розповсюдженості безпліддя серед обстежених показав, що пацієнтки ОГ страждали на нього в 4 рази частіше (55,61% відносно 13,85% у ГП, $p < 0,05$). Підтвердженням ролі трубно-перитонеального фактору розвитку безпліддя серед жінок цієї групи є той факт, що у двох третинах випадків воно було вторинне (64,42% та 22,22% відповідно, $p < 0,05$). За частотою іншої гінекологічної патології, такої як доброякісні утворення яєчників та матки, патології шийки матки та порушення менструального циклу обстежені пацієнтки суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Дві третини обстежених (71,66% та 83,08% відповідно по групах, $p > 0,05$) мали вагітності у минулому. В той же час лише половина з них в ОГ народжували (35,83% у порівнянні з 72,31% у ГП, $p < 0,05$). Хоча середня кількість пологів серед обстежених з реалізованою репродуктивною функцією суттєво не відрізнялася і склала $1,35 \pm 0,09$ та $1,48 \pm 0,11$ відповідно ($p > 0,05$). Групи не відрізнялися за частотою та структурою абортів, і переважна більшість мала хірургічні аборти в анамнезі ($p > 0,05$). Середня кількість абортів у пацієнток ОГ ($1,95 \pm 0,12$) достовірно перевищувала таку в ГП ($0,68 \pm 0,07$), тобто у великої кількості жінок, яким діагностували спайки в черевній порожнині, в минулому були 2 та більше абортів, в той час як пацієнтки групи порівняння таких не перенесли. Отримані дані підтверджують думку інших дослідників, що хірургічне переривання вагітності підвищує ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза [29, 30], які є визнаним фактором ризику розвитку злук [95].

Варто зазначити, що серед жінок зі спайками у 15 пацієнток (8,02%) були позаматкові вагітності, тоді як за відсутності спайкового процесу ні в однієї обстеженої зазначена патологія не зареєстрована ($p < 0,05$). Вказана знахідка підтверджує вище наведені дані нашого дослідження та досліджень інших авторів про роль спайкового процесу у виникненні різноманітної патології, що призводить до безпліддя [95].

Таким чином, проведене дослідження дозволило зупинитися на тому, що до факторів ризику виникнення перитонеальних спайок у пацієток, які перебувають у репродуктивному віці, належать стани та процеси, виражені у формі: алергічних хвороб; операцій на черевній порожнині, особливо коли вони відбувалися повторно або на тазових органах; дренування черевної порожнини після оперативного втручання; запальних хвороб тазових органів та їхніх рецидивів; повторних хірургічних абортів. Перефразовуючи вищесказане, наявність травми (операція, запалення) очеревини, особливо на тлі зміненої реактивності організму призводить до утворення спайок. Ці фактори треба враховувати при розробці заходів щодо попередження первинного або повторного їх утворення.

Отримані дані вказують на необхідність розробки індивідуалізованих підходів до первинного та вторинного попередження спайок в черевній порожнині у жінок репродуктивного віку з урахуванням їх етіологічного чинника.

Проспективний II етап дослідження включав план обстежити 132 жінки, в яких було виявлене трубно-перитонеальне безпліддя, та 30 жінок, які не мали проблем зі здоров'ям. Пацієток, у яких діагностоване безпліддя, випадково розподілили на дві групи: основну (I група, 68 жінки) й порівняння (II група, 64 жінки). Зі здорових обстежених сформували контрольну групу (КГ), $n=30$ жінок. Всім обстеженим жінкам було від 25 до 42 років, що вимагали критерії, за якими відбирали жінок для дослідження, зокрема операцію розглядали як останній етап в обстеженні й лікуванні пацієток з безпліддям. Щоб відбирати жінок у КГ групу, застосували принцип випадок-контроль, під час якого вимога полягала саме у віковій обстежених. Достовірної різниці між обстеженими групами за віковим складом, середнім віком та соціальним станом не спостерігалось, ($p>0,05$). Соматичний анамнез обстежених жінок відрізнявся за групами: пацієтки I та II груп частіше мали у анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту – 14 (20,5%) випадків та 10 (15,6%) випадків проти 2 (6,6%) випадків в КГ, ($p<0,05$); сечовивідних шляхів – 12 (17,6%) випадків та 14 (21,8%) випадків проти 2 (6,6%) випадків в КГ, ($p<0,05$); різні види алергій –

10 (14,7%) випадків та 12 (18,7%) випадків проти 2 (6,6%) випадків в КГ, ($p < 0,05$). Отримані дані, можливо, пов'язані з невеликим розміром досліджуваної вибірки. Якщо проаналізувати анамнез стосовно перенесених операцій, то стає очевидним, що кожній третій пацієнтці з трубно-перитонеальним безпліддям проводили операції на тазових органах – 22 (32,4%) випадків і 18 (28,1%) випадків відповідно по групах, ($p < 0,05$). Варто відзначити, що в частини пацієнток I і II груп були повторні оперативні втручання на тазових органах – 8 (11,7%) випадків та 4 (6,2%) випадків відповідно по групах порівняння. Основні причини операцій у пацієнток досліджуваних груп, які мали трубно-перитонеальне безпліддя, полягали в позаматковій вагітності та запальних утвореннях в області додатків матки. Менструальна функція була відмінною у пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям та без нього: у перших частини були рясні – 16 (23,5%) випадків та 12 (18,7%) випадків проти відсутності таких в КГ ($p < 0,05$) та болючі менструації – 22 (32,4%) випадків та 14 (21,9%) випадків проти відсутності їх в КГ ($p < 0,05$).

Аналіз гінекологічних захворювань показав, що дві третини жінок I та II групи порівняння мали в анамнезі гострі запальні захворювання статевих органів малого таза – 50 (73,5%) випадків та 42 (65,6%) випадків, $p < 0,05$, та в половини з них вони були хронічні запальні захворювання – 28 (41,2%) випадків та 20 (31,3%) випадків від загальної кількості обстежених, $p < 0,05$). Згідно з критеріями включення у дослідження, в усіх обстежених було безпліддя, до того ж велика частина мала вторинне безпліддя – 46 (67,7%) випадків та 46 (71,8%) випадків відповідно по групах, $p < 0,05$). Вивчивши репродуктивний анамнез пацієнток, ми побачили, що в житті багатьох із них були вагітності – 46 (67,7%) випадків, 46 (71,9%) випадків та 27 (90,0%) випадків відповідно по групах, але існувала суттєва відмінність у їхньому складі. Зокрема: більшість пацієнток КГ народжували – 21 (70,0%) випадок у порівнянні з 14 (20,6%) випадків та 18 (28,1%) випадків, $p < 0,05$, в той же час в обстежених з безпліддям переважали позаматкові вагітності – 8 (11,8%) випадків та 6 (9,4%) випадків у порівнянні з КГ та аборти ($p < 0,05$).

В обстежених пацієнток суттєвих розбіжностей між I основною групою та II групою порівняння не було, що дозволяє нам здійснювати їхнє порівняння в подальшому дослідженні.

Злуки, що мають такі параметри, достатньо рідко виявляють в області малого таза. Тож зрозуміло, що ми зареєстрували різницю в тому, з якою частотою виявлявся злуковий процес відповідно до даних УЗД та лапароскопічних. Зокрема візуалізація лінійних (64,7% та 78,1%) та дрібнокраплинних (79,4% та 75,0%) спайок у переважній кількості пацієнток в ході оперативного втручання, в однієї третьої частини виявлено виражений параоваріальний фіброз (32,4% та 43,8%, $p < 0,05$). Стосовно зміщення органів малого таза, то за допомогою УЗД вдалося отримати достатньо повну інформацію, і ми не зафіксували вірогідну різницю по цьому показникові відповідно до даних УЗД й лапароскопічних ($p > 0,05$).

Для оцінки ступеня злукового процесу під час лапароскопічного втручання ми обрали класифікацію J. Hulka і співавторів [254]. В усіх обстежених пацієнток був спайковий процес, що підтвердилося під час лапароскопічної процедури, в той час як УЗД було неінформативним у підтвердженні даної патології.

В ході лапароскопічного втручання було отримано зразки спайок та здійснено гістологічне дослідження. Необхідно зазначити, що ми віднайшли окремі відмінності у гістологічному складі спайок у жінок, які мали оперативне втручання в анамнезі, і які їх не мали. Зокрема, пацієнтки, яким проводили операції на тазових органах, мали спайки у вигляді щільної або дуже щільної сполучної тканини з надлишком колагенових волокон, які виглядають як пучки, що спрямовані в один бік, та з невеликим числом фібробластів. У обстежених, які не мали в минулому операцій, були наявні осередки інфільтрації, до складу яких входили лімфоцити, плазмоцити, невелика кількість сегментоядерних лейкоцитів. Разом з цим зареєстровані фібробласти, структура сполучної тканини була рихлою, колагенові волокна були спрямовані в різні боки, еластинові волокна були відсутні. Відмічені еластичні волокна в місцях, де скупчувався колаген.

Патоморфологічне дослідження злук у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям встановило, що є відмінності в їхній структурі, що залежить від того, яким є етіологічний фактор (операція або запалення), та зафіксувало запальний процес, попри те, що відсутні його клінічні ознаки, в пацієток, анамнез яких не містить оперативних втручань.

Окрім загальноприйнятих передопераційних обстежень нами також були вивчені деякі біохімічні показники, які можуть відбивати процеси утворення злук. Так, було вивчено значення даних обміну сполучної тканини – яким у сироватці крові є рівень білковозв'язаного гідроксипроліну (БЗГ) й вільного гідроксипроліну (ВГ) у сироватці крові. Гідроксипролін – це один з основних метаболітів сполучної тканини [71, 72]. Даний метаболіт є достатньо чутливим критерієм, що відбиває активність процесу спайкоутворення, ступінь синтезу та дезорганізації сполучної тканини при різній патології. Так, БЗГ відбиває процес спайкоутворення, при цьому збільшення його рівня у крові свідчить про посилення спайкоутворення [71]. ВГ утворюється при розпаді сполучної тканини і, таким чином, його збільшення у крові вказує на руйнування спайок [72]. БЗГ та ВГ у крові здорових жінок присутні у незначних концентраціях.

З наведених даних видно, що рівень БЗЛ ($37,14 \pm 1,25$ мкмоль/л та $32,45 \pm 3,18$ мкмоль/л та) та ВГ ($24,67 \pm 2,33$ мкмоль/л та $31,26 \pm 3,54$ мкмоль/л) напередодні оперативного втручання не відрізнявся по групах ($p > 0,05$) та не перевищував показники здорових жінок ($35,03 \pm 4,56$ мкмоль/л та $29,17 \pm 5,22$ мкмоль/л). Іншими параметрами, в яких можуть відобразитися процеси злукоутворення є вміст фібриногену та продуктів деградації фібрину (ПДФ). Вивчалася, якого рівня вони були в сироватці крові до того, як здійснили оперативне втручання, та в післяопераційний період. Концентрацію фібриногену можна вважати такою, що вірогідно не відрізнялася за групами ($p > 0,05$).

Враховуючи наявність даних щодо ролі оксидативного стресу в генезі процесу злукоутворення у перитонеальній рідині [96-98], нами вивчалася загальна антиоксидантна активність (ЗААП) плазми. ЗААП у обстежених жінок вірогідно не відрізнялась по групам, хоча зареєстрована тенденція до більш

низького її рівня у обстежених пацієнток з трубноперитонеальним безпліддям і спайковим процесом, основної та групи порівняння ($1,34 \pm 0,12$ ммоль/л та $1,28 \pm 0,16$ ммоль/л у порівнянні з $1,42 \pm 0,15$ ммоль/л у пацієнток КГ, $p > 0,05$).

Вимірювання фібриногену в перитонеальній рідині – є індикатором запальної реакції, що індукована фактором агресії (оперативним втручанням), а ПДФ – показник фібринолітичної активності (деградації фібрину злук). Визначення вказаних показників та загального антиоксидантного статусу в перитонеальній рідині до початку оперативного втручання показали, що вони суттєво не відрізнялися між групами та були співставимі з даними літератури [99].

Дослідивши причину безпліддя у шлюбі, можна прийти до висновку, що головне місце у переліку жіночих факторів безпліддя належить трубноперитонеальним формам, вони фіксуються з частотою 30-70% [100-104]. Головним чинником у спайкоутворенні виступає процес, у ході якого патологічно знижується перитонеальна фібринолітична активність, що є відповіддю на запальний процес та операційну травму. Якраз від балансу між процесами активності tPA і PAI-1 залежить процес патологічного спайкоутворення, до того ж рівню дисбалансу дорівнює ступінь тяжкості спайкового процесу. Отже, патологічне формування спайок можна розглядати як мультифакторний стан, який розвивається під впливом сукупності різносанітних факторів, велика кількість спричинені генетичним фоном, залежать від місцевих та системних реакцій організму, а також є наслідком особливостей оперативного лікування [105]. Змінена імунна реакція проявляється в тому, що пригнічується Т-клітинний імунітет і активуються поліклональні В-клітини, які виступають ініціаторами низки реакцій із залученням хемокінів, цитокінів та факторів росту [106,107]. Ці реакції розвиваються за загальною схемою, що полягає в тому, аби зросла активність прозапальних цитокінів при одночасному зниженні цитотоксичності, яку мають природні кілери та інші клітини, подібні своїми властивостями, а також збільшилися проліферативні процеси.

Процес, під час якого підвищується синтез простагландинів, відбувається, поряд із цитокінами, за участю макрофагів. Через надмірну концентрацію

простагландинів, цитокінів, які містять тканини та системний кровотік, виникає біль [106, 107].

Спайкоутворення, як відомо, є результатом того, що зірвано нормальний перебіг запально-репаративних процесів, у чому можуть переконувати фактори місцевої резистентності (фагоцитарна активність нейтрофілів, макрофагів, цитокінів тощо). Разом з тим, цитокінами регулюється функціональна активність, притаманна фібробластам, що виступають клітинами едгекторами під час побудови сполучнотканинних спайок [108]. Доведено, що тазові спайки утворюються через запалення, яке виникло внаслідок операцій, ендометріозу чи під впливом інфекційних чинників. Щоб краще розуміти зв'язок інфекційного процесу (запалення) і формування спайок, було досліджено процес, під час якого виділяються окремі цитокіни та відбувається регуляція в перитонеальній рідині. Гуморальні й клітинні чинники складаються з імунокомпетентних клітин, білків, медіаторів запалення і біологічно активних речовин (БАР). Виявлено, крім того, що перитонеальні фагоцити перебували у стані тривалої активності, а вільні радикали кисню в ПР накопичилися понад міру. Ці результати корелюють із параметрами, які отримані при цитологічному і ультраструктурному дослідженні ПР, якими було виявлено упродовж довгого періоду значний вміст поліморфно ядерних лейкоцитів, велику концентрацію високоактивованих макрофагів і активованих огрядних клітин при низькому вмісті резидентних макрофагів, що спостерігалось у випадках утворення грубих післяопераційних спайок [108-110].

В даний час відомо біля 100 БАР (медіаторів запалення, цитокінів, інтерлейкінів, інтерферонів). Ключову роль у процесі, під час якого регулюється активності та синхронізуються дії імунокомпетентних клітин, відіграють розчинні фактори міжклітинної взаємної діяльності – цитокіни. Вони беруть участь в тому, щоб активувати запальний процес (прозапальні цитокіни), причетні до залучення клітинного інфільтрату (хемокіни), регулюють зростання, проліферацію і диференціювання клітин (фактори росту), впливають на зупинку запалення (протизапальні цитокіни). Проаналізовано, що цитокінами є низько-

молекулярні білкові регуляторні речовини, котрих продукують клітини і які здатні моделювати їх функціональну активність. При фізіологічному стані вони характеризуються вузьким спектром, однак під час стресу, запалення, при пошкодженнях відбувається значне поширення кількісного і якісного складу цитокінів, яким притаманна як місцева, так і дистантна активність [108-110].

Цитокіни продукують різні клітини: ендотеліоцити, кератіноцити, фібробласти, макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, стромальні та інші клітини. Дія їхня втілюється відповідно до сіткового принципу, тобто інформацію, яку передає клітина, містить не індивідуальний пептид, а набір регуляторних цитокінів. При цьому цитокіни працюють, перебуваючи або в синергізмі, або в антагонізмі, у вигляді каскаду індукують продукцію один одного, створюють трансмоделювання поверхневих рецепторів до інших медіаторів [108]. Стимулюючу або інгібуючу дію цитокіни здійснюють завдяки їхньому скріпленню з багатьма рецепторами на поверхні клітин. Число рецепторів цитокінів на поверхні клітини-мішені може значно коливатися, що залежить від виду цитокіну (від 100 до 100 000) [108-110].

На нашу думку було доцільно дослідити рівень прозапальних цитокінів в ПР у досліджуваних пацієнток. З метою оцінки вмісту прозапальних цитокінів у обстежених пацієнток залежно від їх розповсюдження у дослідження було включено 58 пацієнток із обох досліджуваних груп, верифікованими під час лапароскопії: із них 45 пацієнток із I-II стадією спайкового процесу, 13 пацієнток із III-IV стадією розповсюженості процесу.

Обсяг ПР у жінок із перитонеально-тазовими спайками у середньому склав $16 \pm 4,8$ мл у разі I-II стадії спайкового процесу та $28 \pm 5,4$ мл – III-IV стадії, у КГ $9 \pm 2,4$ мл.

Проведені дослідження вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 ($192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл), ІЛ-2 ($145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл), ІЛ-6 ($118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл) та ФНП- α ($10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл) у ПР у жінок показали високий їх рівень і найменший у КГ $18,2 \pm 4,2$ пг/мл, ФНП- α не виявлено в КГ.

У пацієнток із III-IV ступенем спайкового процесу вміст ІЛ-1 – $268,4 \pm 48,3$ пг/мл був у 1,4 рази вищим, порівняно з спайковою хворобою I-II ступенем і в 14 раз вище порівняно з контролем. Такий рівень ІЛ-1 може свідчити, що переважно активувалася гуморальна імунна відповідь, якщо йдеться про розповсюджені перитонеальні спайки.

В ході дослідження рівня ІЛ-6 – $698,4 \pm 22,6$ пг/мл у ПР було виявлено, що його досить багато мають пацієнтки із III-IV ступенем спайкового процесу, що достовірно перевищував ($p < 0,01$) рівень ІЛ-6 – $118,7 \pm 8,4$ пг/мл у ПР жінок з I-II ступенем розповсюженості спайок і у КГ – $26,4 \pm 4,7$ пг/мл. Одержані показники говорять про те, що запальний процес збільшує свою активність у разі III-IV ступеня спайкового процесу.

Рівень ФНП- α виявився достовірно вищий у жінок, у яких спайковий процес III-IV ступеня – $29,6 \pm 2,8$ пг/мл, порівняно з $10,2 \pm 4,8$ пг/мл при I-II ступені, і найменший у групі контролю.

Згідно з деякими даними, значно зростає вміст ІЛ-1 та ІЛ-8 у ПР та підвищується рівень, з яким перитонеальні макрофаги продукують ці цитокіни, у пацієнток з запаленням [109]. Проведене нами дослідження показало, що вміст прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині достовірно зростає зі збільшенням розповсюдження злукового процесу з I ступеня до IV. У пацієнток із III-IV ступенем спайкового процесу вміст ІЛ-1 був більше ніж у 1,4 рази при I-II ступеня спайкового процесу, та в 14 раз вищим з групою контролю, що свідчить про переважну активацію гуморальної імунної відповіді у разі розповсюджених форм перитонеальних спайок [109, 110].

Незважаючи на велику кількість запропонованих заходів, проблема первинної та вторинної профілактики утворення злук остаточно не вирішена. Все це доводить, що проблема володіє медичною та соціальною значущістю, що досліджувати її актуально, оскільки процес вивчення характеризується перспективністю.

За мету нашої роботи було обрано профілактику виникнення перитонеальних злук у пацієнток, які мають репродуктивний вік, після оперативного

втручання. Було здійснено обстеження 132 жінок, в яких встановлене трубно-перитонеальне безпліддя. Всіх обстежених жінок випадковим шляхом розподілили за двома групами: в I групу увійшли 68 пацієнток до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм; до II групи було включено 64 пацієнтки до і після оперативної лапароскопії, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у пацієнток із ПТС, прооперованих лапароскопічно проводилися згідно наказу МОЗ України від 31.12.2004 № 676. Була розроблена схема, за якою має здійснюватися патогенетична профілактика спайкоутворення, яка передбачає, що інтраопераційно вводиться протиспайковий розсмоктуючий гель, 50 мл, також передбачається включення препарату Тіотриазолін, по 1 супозиторію ректально з першого дня після оперативного втручання, упродовж 14 днів (пов'язано з кінцем фази молодих зрощень у процесі формування спайок). Нами було проведено спостереження за відновленням репродуктивної функції прооперованих жінок впродовж одного року. Під час післяопераційного періоду до пацієнток I основної групи застосовувалися заходи лікувально-профілактичного характеру, згідно з розробленим підходом, а II група порівняння орієнтувалася на традиційний та на IV етапі дослідження було оцінено ефективність запропонованих заходів.

Тривалість оперативного втручання в I групі та II групі суттєво не відрізнялась та складала $43,25 \pm 2,17$ та $41,19 \pm 1,88$ хвилин відповідно ($p > 0,05$). Загальна крововтрата оцінена як незначна та в середньому була $153,48 \pm 5,09$ та $167,73 \pm 4,35$ мл ($p > 0,05$). Ні в однієї з прооперованих пацієнток обох груп не зареєстровано інтра- та післяопераційних ускладнень. В динаміці післяопераційного періоду вивчалися основні клініко-лабораторні показники (клінічний аналіз крові та коагулограма). Приймаючи до уваги, що системно використовували традиційні препарати (знеболюючі, антибіотики), реакція на які організму досить ретельно вивчена, загальний клінічний аналіз крові робили лише через 24 та 72 години після втручання. Тоді як коагулограму та біохімічні маркери перебігу спайкового процесу моніторували більш ретельно (через 2, 4, 6, 12, 24, 48 та 72 години).

Аналіз показників загального аналізу крові в динаміці перших діб після операції не виявив суттєвих відмінностей у більшості показників за винятком рівня лейкоцитів, який через добу після оперативного втручання вірогідно підвищувався у порівнянні з доопераційним рівнем ($8,37 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ та $7,12 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}^3$ в I групі й $8,04 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ та $6,59 \pm 0,62 \times 10^9/\text{л}$ – в II групі, $p < 0,05$). На третю добу вказаний показник повертався до значень, зареєстрованих до втручання ($p > 0,05$).

Причому різниці між даними основної та групи порівняння не виявлено. У той же час треба відзначити, що рівень фібриногену в плазмі крові після операції поступово ставав вірогідно більшим з максимумом через 12 годин ($0,31 \pm 0,04$ г/л до операції та $4,12 \pm 0,04$ г/л через 12 годин після неї в I групі та $3,35 \pm 0,03$ г/л й $4,08 \pm 0,03$ г/л відповідно в II групі, $p > 0,05$). З часом вміст фібриногену дещо падав, але після 3 діб все одно залишався вищим вихідного рівня ($3,31 \pm 0,04$ г/л до операції та $3,91 \pm 0,04$ г/л після 72 годин по її завершенню в I групі та $3,35 \pm 0,03$ г/л й $3,71 \pm 0,02$ г/л відповідно в II групі, $p > 0,05$). Ми оцінювали зміни в біохімічних показниках, які впливають на процес формування трубно-перитонеальних спайок на підставі аналізу перебігу післяопераційного періоду та віддалених результатів лікування (настання маткової вагітності).

Поряд зі зростанням вмісту фібриногену нами зареєстровано зростання концентрації продуктів деградації фібрину у сироватці крові обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду. Необхідно звернути увагу, що в основній групі концентрація ПДФ з четвертої години по завершенню втручання перебувала на ірогідно вищій позиції від такої в групі порівняння ($5,31 \pm 0,24$ мг/л, порівняно з $4,53 \pm 0,17$ мг/л, $p < 0,05$). Статистично значущу різницю між групами спостерігали, поки тривав увесь післяопераційний період, і після 3 діб рівень ПДФ обидві групи мали вищий від вихідного, однак різницю можна було вважати як вірогідну тільки в I групі $5,76 \pm 0,16$ мг/л, порівняно з $4,67 \pm 0,17$ мг/л, $p < 0,05$. Максимальним вміст ПДФ в I групі спостерігався протягом 12 годин і дорівнював $7,34 \pm 0,31$ мг/л, і був 1,5 раза більше в групі порівняння ($4,78 \pm 0,25$ мг/л, $p < 0,05$).

Визначення рівня БЗГ у обстежених жінок показало його вірогідне зростання у II групі протягом 12 годин в післяопераційного періоду ($51,39 \pm 1,67$ мкмоль/л у порівнянні з $32,45 \pm 3,18$ мкмоль/л до втручання, $p < 0,05$), а протягом 24 годин після операції концентрація БЗГ була максимальна і зберігалась протягом 3 діб ($p < 0,05$). У жінок I групи зареєстровані коливання вказаного показника в динаміці не мали статистичної значущості ($p > 0,05$). Щодо рівня ВГ, то нами була зареєстрована тенденція до його вірогідного зростання в обох групах починаючи з 4 годин після оперативного втручання. У той же час треба відзначити, що його концентрація в I групі була суттєво (в 1,4- 1,6 раза) вище за таку у II групі. Причому у пацієток I групи максимум рівня ВГ приходився на 12 годин після операції ($73,15 \pm 1,46$ мкмоль/л), тоді як в II групі він був через 24 години ($48,73 \pm 2,52$ мкмоль/л). Хоча показники зменшувалися після першої доби від втручання, але через 72 години залишались ще вище за вихідний рівень в обох групах ($56,35$ та $40,06$ мкмоль/л у порівнянні з $24,67 \pm 2,33$ та $31,26 \pm 3,54$ мкмоль/л відповідно у I та II групах, $p < 0,05$). Визначення ЗАС плазми в динаміці післяопераційного спостереження показало її вірогідне підвищення в перші години після операції в обох групах дослідження з максимумом в перші 2 години (з $1,34 \pm 0,12$ до $2,71 \pm 0,18$ ммоль/л та з $1,28 \pm 0,16$ до $2,56 \pm 0,14$ ммоль/л відповідно в I та II групах, $p < 0,05$). В подальшому ЗААП поступово знижувалась з поверненням до вихідного рівня через 3 доби після оперативного втручання (до операції $1,34 \pm 0,12$ та $1,28 \pm 0,16$ ммоль/л, а через 72 години – $1,47 \pm 0,17$ та $1,39 \pm 0,21$ ммоль/л відповідно по групах, $p > 0,05$).

Таким чином підвищений вміст фібриногену, ПДФ та загальної антиоксидантної спроможності плазми у всіх обстежених жінок. А зміну концентрацію рівнів БЗ та БВГ вільного гідроксипроліну можна розцінювати як ознаку активного процесу формування та розпаду колагену з превалюванням в I групі процесів його лізису, а в II групі – синтезу.

Для визначення ефективності запропонованого комплексу профілактики спайкового процесу після оперативного втручання нами було також вивчено вміст фібриногену, ПДФ та ЗАС перитонеальної рідини. Коли було проаналізо-

вано концентрацію фібриногену, який містила перитонеальна рідина, було виявлено, що вона була суттєво підвищена (вдівчі), як тільки закінчилася операція. Цей результат показали обидві обстежені групи (з $0,18 \pm 0,06$ г/л до $0,4 \pm 0,03$ г/л в I групі та з $0,21 \pm 0,05$ г/л до $0,45 \pm 0,04$ г/л – в II групі, $p < 0,05$). В майбутньому зареєстрована подальша тенденція до його збільшення ($p > 0,05$ для показників в динаміці), а через 48 годин вона досягає максимуму і перевищує його рівень до операції у 3 рази ($p < 0,05$). Після оперативного втручання на 3 добу концентрація фібриногену знижується але залишається в 2,39 та 2,29 рази вище за початковий ($p < 0,05$). Визначення ПДФ в перитонеальній рідині обстежених жінок в динаміці післяопераційного періоду виявило вірогідні відмінності між I та II групами дослідження. А саме: хоча в обох групах зареєстрований ріст вказаного показнику, але в I групі він вже через 2 години був в 2,21 рази більше за вихідний ($0,92 \pm 0,07$ нг/мл у порівнянні $2,04$ нг/мл, $p < 0,05$) і підвищувався протягом першої доби і спостерігався в 4,46 рази вище ($p < 0,05$). Протягом 24 годин післяопераційного періоду концентрація ПДФ знижувалася, але була 1.5 рази вища порівняно з II групою ($p < 0,05$). У пацієток II групи, які велися за стандартною методикою у післяопераційному періоді концентрація ПДФ у перитонеальній рідині також незначно підвищувалася з вірогідною різницею від вихідного показника через 6 годин від втручання ($0,87 \pm 0,09$ нг/мл у порівнянні з $1,07 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,05$) та максимумом через 6 годин ($p < 0,05$). Наприкінці 3 доби рівень ПДФ у II групі повертався до такого на початку втручання ($p > 0,05$). ЗАС перитонеальної рідини відрізнялась у пацієток I групи, у яких використовувався розроблений підхід від пацієток з традиційним веденням післяопераційного періоду. Так, якщо на початку оперативного втручання ЗАС в I групі була $0,11 \pm 0,01$ ммоль/л, то через 2 години після закінчення операції вона підвищилась в 2,9 рази ($0,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$). Наступні години показник поступово знижався, але вірогідні відмінності зберігалися у порівнянні з вихідним станом перші 12 годин, а в II групі пацієток до 24 годин ($p < 0,05$). Через 2 доби групи статистично значущо не відрізнялися за цими показниками. Таким чином, аналіз складу перитонеальної

рідини в динаміці післяопераційного періоду показав підвищення її фібринолітичної та антиоксидантної спроможності у пацієток I групи.

Для гінекологічної практики наявність злукового процесу в області малого таза є достатньо поширеною. Численні автори у своїх дослідженнях говорять, що наявні злуки в малому тазі негативно впливають на стан здоров'я пацієток. При аналізі анамнезу цих пацієток спостерігалось безпліддя, невиношування до 60% більшість із них стаждають запаленнями геніталій та різними формами порушень менструального циклу [134-136]. Частота розвитку внутрішньочеревних спайок після відкритих гінекологічних операцій складає майже 97%, що призводять до таких ускладнень, як трубно-перитонеальне безпліддя, синдром хронічного тазового болю, порушення функції вісцеральних органів. Багато досліджень присвячено вивченню етіології та патогенезу утворення спайок черевній порожнині. Існують теорії сполучнотканинного діатезу, фібропластичної конституції, порушення іннерваційних механізмів [134].

Доведено, що головний елемент у формуванні спайки – фібрин, або більш точно – гелеобразний матрикс з фібрину. Фібриновий матрикс формується в кілька етапів. Спочатку фібриноген (розчинний білок) реагує з тромбіном, створюється фібрин-мономер, який потім полімеризується. Полімер-фібрин спочатку розчинний, але потім входить в контакт з фібринстабілізуєчим фактором (XIII фактор згортання крові) в присутності іонізованого кальцію стає нерозчинним. Далі вже нерозчинний фібрин-полімер зв'язується з великими білками (включаючи фібронектин) і різними амінокислотами і в результаті виходить гелеобразний матрикс з фібрину. Одержаний гель з фібрину може розташовуватися не тільки на пошкоджених, а й на здорових поверхнях очеревини. Отже, коли дві перитонеальні поверхні, покриті матриксом з фібрину, стикаються, то відбувається склеювання поверхонь. Надалі цей своєрідний "місток" може стати підставою для утворення спайки. Також важливо, що випотівання фібрину відбувається не тільки під час операції, але і в наступні 3-5 днів [137]. Утворені фібринозні спайки можуть розсмоктуватися протягом декількох днів. За розсмоктування фібринозних спайок відповідає фібринолі-

тична система. Якщо фібринозні спайки, з якихось причин не розсмоктуються, то вони перетворюються в волокнисті: на 2-3 добу всередині спайки з'являються фібробласти, які починають продукувати колагенові волокна [138]. З 7 по 21 день з'являються кровоносні капіляри, починають вrostати нервові волокна [139]. Попередити утворення злук можна лише в перші кілька днів й одним з можливих механізмів цієї профілактики є активування місцевих механізмів фібринолізу. Пошук методів активації фібринолітичної системи ведеться давно, запропоновано різні методики, які не показали стовідсоткової ефективності [140, 141].

Тому ми розробили та впровадили в практику свій алгоритм профілактики злук. Згідно з отриманими результатами в післяопераційному періоді гіперемія в II групі тривала удвічі довше, ніж в I групі. Крім того, в II групі більша кількість хворих, в яких відзначалася гіпертермія протягом понад 3 доби – 10 (15,6%), в порівнянні з I групою – 4 пацієнтки (5,8%). Відносно часу перебування в стаціонарі переважає II група 3,1%, якою тримувалася стандартна схема лікування в післяопераційному періоді в порівнянні з I групою 1,9%. Ранній післяопераційний перебіг оцінювався за тим, як виражався больовий синдром за 10 бальною шкалою, та чи були ускладнення. Оперованими пацієнтками, які входили до I групи, оцінювався післяопераційний больовий синдром в середньому на 1,8 бала ($p=0,00$), в II групу – на 3,6 бала ($p=0,06$). Знеболення здійснювалося синтетичними опіоїдними анальгетиками та нестероїдними протизапальними засобами, що були введені в/м.

Кінцевим результатом лікування трубно-перитонеального непліддя є настання вагітності. Тому нами було проведено спостереження за станом прооперованих жінок протягом 12 місяців. З 68 пацієток I групи завагітніло 50 (73,5%), а з 64 пацієток II групи – 36 (56,3%). Треба відзначити, що у 4 пацієток (6,3%) вагітність була позаматкова, що можна розглядати як негативний наслідок лікування спайкового процесу та трубно-перитонеального непліддя в цілому.

Аналіз анамнестичних даних показав, що 53 (77,9%) пацієнтки I групи та 47 (73,4%) пацієток II групи раніше отримували консервативну терапію з приводу безпліддя, яка не призвела до настання вагітності.

У ході проведеної гістероскопії внутрішньоматкову патологію діагностовано у 54 (79,4%) пацієток I групи та 46 (71,9%) II групи, у той час як нормальна гістероскопічна картина реєструвалася лише у 14 (20,5%) випадках жінок I групи та 18 (28,1%) випадків у II групі ($p < 0,05$). Найбільш часто виявлялися поліпи – 13 (19,1%) і 11 (17,2%) відповідно та гіперплазія ендометрію – 19 (27,9%) і 12 (18,7%) у жінок обох досліджуваних груп відповідно; у 7 (10,3%) та 8,6 (9,3%) випадків діагностовано хронічний ендометрит відповідно, а у 4 (5,9%) та 7 (10,9%) пацієток відповідно до груп – атрофічні зміни ендометрію на тлі перенесених запальних захворювань. Таким чином, у майже кожної четвертої жінки із досліджуваних груп мала місце внутрішньоматкова патологія, що може свідчити про наявність ще і маткового фактору безпліддя. Показаннями до оперативного лікування пацієток I і II групи були: безпліддя 42 (61,7%) та 46 (71,8%) відповідно, хронічний тазовий біль 26 (38,2%) та 18 (28,1%) відповідно. Кількість оперативного втручання у пацієток досліджуваних груп не відповідає загальній кількості жінок із безпліддям, оскільки в однієї пацієнтки могло бути відразу декілька варіантів оперативного втручання.

Проведений аналіз показав, що найбільш часто у досліджуваних пацієток проводилося виконання адгезіолізу (100,0% в обох досліджуваних групах) та сальпінгооваріолізу (54,4% в I групі та 60,9% випадків в II групі пацієток). Частота виконання даних обсягів оперативного лікування не мала відмінностей залежно від стадії поширення злукового процесу. Фімбріопластику проведено у 18 (26,4%) випадків в I групі пацієток та 19 (29,6%) випадків у пацієток II групи. Сальпінгоектомію було проведено тільки у разі наявності злукового процесу 3-4 стадії поширеності: в I групі 6 (8,8%) і у II групі 7 (10,9%) пацієток відповідно і тільки за письмової згоди пацієнтки на проведення даного обсягу оперативного втручання. Всі пацієнтки після сальпінгоектомії були спрямовані на програми ДРТ.

Під час та в післяопераційному періоді I група (68 пацієнтки) одержувала запропоновану нами патогенетичну профілактику рецидиву злукового процесу

у малому тазі, II група (64 пацієнтки) – загальноприйняту профілактику згідно наказу №676 МОЗ України. Контрацепція застосовувалась тільки на першому місяці після операції. За настанням вагітності спостерігали протягом 12 місяців. У ході дослідження були проаналізовані віддалені результати лікування пацієнток. У межах даного дослідження, від аналізу частоти відновлення репродуктивної функції залежно від обсягу оперативного лікування вирішено було відмовитися (в однієї пацієнтки могло бути одразу декілька варіантів оперативного втручання, але в даному випадку була відсутня необхідна рандомізація). Враховуючи, що 6 пацієнток I групи та 7 пацієнток II групи, після проведеної сальпінгоектомії, були спрямовані на програми ДРТ кількість пацієнток змінилася для відновлення репродуктивної функції: в I групі їх залишилося 62, а в II групі – 57 пацієнток.

Оцінювалася частота настання вагітності після проведеного лікування протягом шести, 6-12 місяців. З 62 жінок основної I групи на протязі 6 місяців завагітніло 28 (45,2%) пацієнток проти 11 (19,2%) пацієнток II групи ($p < 0,05$), а протягом 6-12 місяців вагітність наступила у 13 (20,9%) жінок I групи проти 8 (14,1%) жінок II групи, $p < 0,05$. Якщо протягом 12 місяців вагітність в обстежених жінок не наставала жінкам були запропоновано ДРТ як найбільш ефективний метод настання вагітності. Результати цього дослідження довели, що найбільш високою є ймовірність настання маткової вагітності протягом перших 6 місяців післяопераційного періоду у обох досліджуваних групах.

В цілому аналіз даних показав, що сумарна частота настання вагітності протягом 12 місяців у пацієнток I групи, які отримували запропоновану патогенетичну профілактику, становить 41 (66,1%) випадків, у той час як у II групі частота настання вагітності склала лише 21 (36,8%) випадків), $p < 0,05$. Результати продемонстрували, що ймовірність настання вагітності є достовірно вищою у пацієнток I групи ($p < 0,05$), які отримували запропоновану нами патогенетичну профілактику у перші 6 місяців післяопераційного періоду. Найменшою є частота настання маткової вагітності через 6-12 місяців після проведеного оперативного втручання, але в I групі пацієнток вона була достовірно вище порівняно з II групою.

Отримані результати співпадають з даними літератури про частоту відновлення репродуктивної функції після лапароскопічного лікування спайкового процесу у малому тазі. Проведений аналіз показав, що основна маса досліджень, яку присвячено вивченню кореляції між стадією спайкового процесу і частотою відновлення репродуктивної функції, доказує наявність такого взаємозв'язку [119, 121, 124]. Відомо, що у разі традиційної реабілітації у хворих після реконструктивно-пластичних операцій із трубним безпліддям знижується ефективність відновленої прохідності маткових труб із 75,0% до 52,0% за рахунок післяопераційних ускладнень [123].

Запропонована патогенетична профілактика рецидиву спайкового процесу у малому тазі у жінок репродуктивного віку є ефективною – настання вагітності склало у I групі 41 (66,1%) випадків проти 21 (36,8%) випадків у II групі; вона може обґрунтовано використовуватись і дозволяє у 2,4 рази підвищити частоту настання вагітності у перші 6 місяців післяопераційного періоду у разі 1-2 стадії поширеності спайкового процесу. Раннє та комплексне застосування реабілітаційних заходів на фоні оптимізації техніки виконання лапароскопічних реконструктивно-пластичних операцій у пацієток з безпліддям трубного походження попереджує рецидив оклюзії маткових труб і дозволяє підвищити ефективність лікування цього виду безпліддя. Одержані результати є підставою для широкого використання запропонованої патогенетичної профілактики рецидиву злукового процесу у малому тазі у жінок репродуктивного віку у практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота науково обґрунтувала та практично вирішила одне з актуальних завдань, які стоять перед клінічним акушерством та гінекологією – підвищення ефективності профілактики, діагностики та лікування перитонеальних спайок органів малого таза у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі вивчення особливостей патогенезу спайкового процесу та шляхом розробки і впровадження ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

1. Дослідження сучасних літературних джерел продемонструвало, що так чи інакше реагуючи на різноманітні подразнюючі джерела, очеревина створює передумови для виникнення патологічного процесу, що призводить до формування спайок, а запальну реакцію на очеревині супроводжують значні проліферативні зміни, які, закріплюючись, підсилюють ураження, стають причиною розвитку патології, хронізації та виникнення порушень у життєво важливих органах, що призводить до розвитку спайкової хвороби. Це свідчить про необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів утворення перитонеальних спайок, удосконалення комплексу заходів профілактики щодо їх виникнення, що сприятиме відновленню репродуктивної функції.

2. Клініко-статистичний аналіз стану здоров'я жінок репродуктивного віку зі спайковим процесом органів малого таза показав: наявність в 14,9% випадків того чи іншого виду алергії ($p < 0,05$); частота аутоімунних захворювань в 3,5 рази – 10,7% проти 3,1% відповідно; оперативні втручання в анамнезі мали місце в 6 разів більше – 53,5% проти 9,2%, ($p < 0,05$); в 21,0% випадків спостерігалися повторні операції; безпліддя було в 4 рази частіше – 55,6% проти 13,9% ($p < 0,05$); підтвердженням ролі трубно-перитонеального фактору у розвитку безпліддя серед цих пацієнток є той факт, що у двох третинах випадків воно було вторинним – 64,4% проти 22,2% відповідно ($p < 0,05$); середня кількість абортів склала $1,95 \pm 0,12$ проти $0,68 \pm 0,07$ ($p < 0,05$); у 15 пацієнток (8,1%) були зареєстровані позаматкові вагітності ($p < 0,05$).

3. Екзогенними факторами ризику формування спайок у жінок репродуктивного віку є наступні: наявність алергічних захворювань; операції на черевній порожнині в анамнезі, повторні втручання на тазових органах; здійснення дренирування черевної порожнини по завершенню втручання; запалення тазових органів та їхні рецидивні прояви; перенесення повторних хірургічних абортів.

4. При лапароскопії виявлення лінійних (64,7% проти 78,1%) та дрібно-краплинних (79,4% і 75,0%) спайок у досліджуваних пацієток під час втручання третині жінок встановили ураження вираженим параоваріальним фіброзом (32,4% проти 43,8%) ($p < 0,05$). Всі обстежені пацієтки страждали на спайкоутворення, що підтверджувалося під час лапароскопічного втручання, разом з тим УЗД спрацювало як неінформативний метод, обраний щоб підтвердити вказану патологію.

5. Патоморфологічне дослідження спайок у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям встановило наявні відмінності в їхній структурі в залежності від того, яким є тіологічний фактор (операція чи запалення), та запальний процес, попри те, що були відсутні його клінічні ознаки у пацієток, в анамнезі яких були відсутні оперативні втручання. Потрібно брати до уваги, був хронічний запальний процес чи його не було, коли розробляються підходи вторинної профілактики формування спайок у жінок з трубно-перитонеального безпліддя на етапі післяопераційного реабілітаційного періоду й лікування безпліддя.

6. Вміст прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині достовірно зростає зі збільшенням розповсюдження спайкового процесу: ІЛ-1 (з $192,5 \pm 34,8$ пг/мл до $268,4 \pm 48,3$ пг/мл), ІЛ-2 (з $145,9 \pm 21,3$ пг/мл до $234,8 \pm 42,5$ пг/мл), ІЛ-6 (з $118,7 \pm 8,4$ пг/мл до $698,4 \pm 22,6$ пг/мл) та ФНП- α (з $10,2 \pm 4,8$ пг/мл до $29,6 \pm 2,8$ пг/мл) у жінок з I-II та III-IV ступенем відповідно ($p < 0,01$). У пацієток із III-IV ступенем спайкового процесу вміст ІЛ-1 був більше ніж у 1,4 рази вищим порівняно з I-II ступенем розповсюженості захворювання та в 14 раз вищим порівняно з відсутністю спайок, що свідчить про переважну активацію гуморальної імунної відповіді у разі розповсюджених форм перитонеальних спайок.

7. Особливості патогенезу формування спайкового процесу у жінок репродуктивного віку шляхом вивчення метаболізму сполучної тканини, загальної антиоксидантної спроможності та показників коагулограм продемонстрували, що вивчення біохімічних параметрів сироватки крові в динаміці післяопераційного періоду встановило, що підвищився рівень фібриногену, ПДФ та загальної антиоксидантної спроможності плазми як реакція на оперативний стресс, але в I групі рівень концентрації ПДФ з четвертої години по завершенню операції був вірогідно вищим ($5,31 \pm 0,24$ мг/л проти $4,53 \pm 0,17$ мг/л, $p > 0,05$), максимальний рівень ПДФ в I групі був через 12 годин по завершенню втручання і був в 1,5 рази більшим порівняно з II групою, $p > 0,05$; ЗАС плазми в динаміці післяопераційного спостереження підвищувалась в перші години після операції в обох групах з максимумом в перші дві години, в подальшому ЗАС плазми поступово знижувалась з поверненням до висхідного рівня через 3 доби після оперативного втручання.

8. Визначення рівня білковозв'язаного гідроксіпроліну в сироватці крові пацієнок, яких обстежили, продемонструвало його вірогідне зростання у II групі після 12 годин по завершенню втручання, з максимальним показником через 24 години та з наявністю рівня концентрації в 1,89 рази вищим після трьох діб ($p < 0,05$); у пацієнок I групи коливання вказаного показника в динаміці не мали статистичної значущості ($p < 0,05$). Рівень вільного гідроксіпроліну в I групі був в 1,4-1,6 рази вище з максимумом на 12 годин після операції ($73,15 \pm 1,46$ мкмоль/л проти $48,73 \pm 2,52$ мкмоль/л).

9. Аналіз структури перитонеальної рідини в процесі розвитку післяопераційного періоду продемонстрував зростання її фібринолітичної та антиоксидантної спроможності у хворих, які увійшли в основну групу: рівень ПДФ через 2 години був в 2,2 рази більше за вихідний ($0,92 \pm 0,07$ нг/мл у порівнянні $2,04$ нг/мл, $p < 0,05$) та поступово підвищувався до кінця 1 доби, коли він став в 4,5 рази вище ($3,52 \pm 0,09$ нг/мл у порівнянні з $0,94 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,05$) і через 72 години залишався у 1,5 рази вищим ($p < 0,05$); загальна антиоксидантна спроможність через 2 години після закінчення операції підвищилась в 2,9 рази ($0,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$), з поступовим зниженням в наступні години.

10. Розроблений та впроваджений патогенетичний комплекс профілактично-лікувальних заходів рецидиву спайкового процесу у малому тазі у жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям довів свою клінічну ефективність: настання вагітності склало у основній групі 66,1% проти 36,8% випадків, $p < 0,05$; дозволяє у 2,4 рази підвищити частоту настання вагітності у перші 6 місяців післяопераційного періоду у разі 1-2 стадії поширеності спайкового процесу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Запропонована схема, за якою здійснюватиметься патогенетична профілактика спайкоутворення:

- вводити інтраопераційно протиспайковий розсмоктуючий гель Мезогкль 50 мл;

- рекомендовано застосування препарату Тіотриазолін, по 1 супозиторію ректально з першого дня по завершенню оперативного втручання, упродовж 14 днів (до кінцевої фази молодих зрощень під час формування спайок).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Terekhov V. Тактика прогнозування спайкового процесу після ургентних гінекологічних операцій. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2021;1(4):55-60.
2. Суханова АА, Ратушняк НЯ, Сорокіна ОО. Патогенетичні підходи до профілактики перитонеальних тазових спайок. *Здоров'я жінки*. 2019;1:120-4.
3. van Steensel S, van den Hil LCL, Schreinemacher MHF, Ten Broek RPG, van Goor H, Bouvy ND. Adhesion awareness in 2016: An update of the national survey of surgeons. *PLoS One*. 2018 Aug 17;13(8):e0202418. doi: 10.1371/journal.pone.0202418.
4. Connor A, Hanna H, Pasic R, Kruschinski D, Quevedo A. Surgical Aspects of Adhesiolysis and Adhesion Barriers for Today's Surgeon: A Call for More Robust Research. *Surg Technol Int*. 2022 May 19;40:203-9. doi: 10.52198/22.STI.40.GY1580. PMID: 35443286.
5. Robertson D, Lefebvre G. CLINICAL PRACTICE GYNAECOLOGY COMMITTEE. Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Jun;32(6):598-602. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34530-3.
6. Nahirniak P, Tuma F. Adhesiolysis. 2022 Sep 19. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 33085366.
7. ÇimN, ElçiE, G. Güneş Elçi, N. Almal, R. Yıldızhan Are the skin scar characteristics and closure of the parietal peritoneum associated with pelvic adhesions. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018;15(1):28-32.
8. Kapur BM, Kumar R, Chopra P. Pathogenesis of re-formation of intraperitoneal adhesions in albino rats. *Indian J Med Res*. 1984 Feb;79:244-9.
9. Zhou Z, Wang H, Zhang X, Song M, Yao S, Jiang P, Liu D, et al. Defective autophagy contributes to endometrial epithelial-mesenchymal transition in intra-uterine adhesions. *Autophagy*. 2022 Oct;18(10):2427-42. doi: 10.1080/15548627.2022.2038994.

10. Diamond MP, Decherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery*. 1987;8(2):103-7.
11. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5):1396-1403.
12. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1550-5.
13. Herrmann A, De Wilde RL. Adhesions are the major cause of complications in operative gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;35:71-83.
14. Puchkina GA, Sulima AN. Current aspects of pathogenesis and prophylaxis of pelvic adhesions. *Obstet Gynecol Reprod*. 2020;14(4):523-33.
15. Penzias A, Bendikson KF, Gitlin T, Gracia S, Hansen CK, Tanrikut C. Postoperative adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(3):458-63.
16. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg*. 2017;31(15):9-13. doi: 10.1016/j.amsu.2017.01.021
17. Mandryk-Melnychuk MV. Andreas Vesalius (1515–1564): at the crossroads of origination and formation of new principles of world perception. *Likars'ka Sprava*. 2018;3-4:180-91.
18. Паливода РС, Маланчук ВО, Воловар ОС, Ковальчук ОІ. Functional anatomy and modern diagnostics of state of temporomandibular joint. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2015;3(89):121-7.
19. Cohen B. John Hunter, pathologist. *J Royal Soc Med*. 1993;86(10):587-92.
20. Broek RP, Bakkum EA, Laarhoven CJ, van Goor H. Epidemiology and Prevention of Postsurgical Adhesions Revisited. *Ann Surg*. 2016 Jan;263(1):12-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286. PMID: 26135678.

21. van den Beukel BA, de Ree R, van Leuven S, Bakkum EA, Strik C, van Goor H, Ten Broek RPG. Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 May 1;23(3):276-88. doi: 10.1093/humupd/dmx004. PMID: 28333221.
22. Lang J, Ma D, Xiang Y, Hua K, Liu K, Pan L, Wang P, et al. Chinese expert consensus on the prevention of abdominal pelvic adhesions after gynecological tumor surgeries. *Ann Transl Med*. 2020 Feb;8(4):79. doi: 10.21037/atm.2020.02.53. PMID: 32175372; PMCID: PMC7048983.
23. De Wilde RL, Devassy R, Broek RPGT, Miller CE, Adlan A, Aquino P, Becker S, et al. The Future of Adhesion Prophylaxis Trials in Abdominal Surgery: An Expert Global Consensus. *J Clin Med*. 2022 Mar 8;11(6):1476. doi: 10.3390/jcm11061476. PMID: 35329802; PMCID: PMC8950418.
24. Torres-De La Roche, Campo LA, Devassy R, Sardo R, Hooker ADS, Koninckx A. Adhesions and anti-adhesion systems highlights. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. 2019;11(2):137.
25. AAGL. Practice Report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) *J Min Invas Gynecol*. 2017;24:695-705.
26. Capmas P, Pourcelot AG, Fernandez H. *Reprod Biomed Online*. Are synechiae a complication of laparotomic myomectomy. 2018;36:450-4.
27. Chen Y, Liu L, Luo Y. Effects of aspirin and intrauterine balloon on endometrial repair and reproductive prognosis in patients with severe intrauterine adhesion: a prospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8526104.
28. De Wilde RL, Alvarez J, HAM Brölmann, et al. Prevention of adhesions in gynecological surgery: the 2016 experts' recommendations on adhesion prophylaxis. *Gynecol Obstet*. 2017;7:1000428.
29. Kinloch AJ. Adhesion and adhesives: science and technology. *Spring Sci Bus Med*. 1987;7:11.
30. Stommel KP, Pargmae MW, Bouvy P, Bakkum ND, E. Ellis A, Broek T.

Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet*. 2020;395:33-41.

31. Stommel MW, Broek T, Strik RP, Slooter C, Verhoef GD, Grünhagen C. Multicenter observational study of adhesion formation after open-and laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2018;267(4):743-8.

32. Koedam PJ, Bonjer TW, Andersson HJ, Angenete J, Bock E, Haglind E. Bowel obstruction and ventral hernia after laparoscopic versus open surgery for rectal cancer in a randomized trial (COLOR II). 2019;2:11-9.

33. Al-Husban T, Elayyan N, El-Qudah Y, Aloran M, Batayneh R. Surgical adhesions among women undergoing laparoscopic gynecological surgery with or without adhesiolysis—prevalence, severity, and implications: retrospective cohort study at a University Hospital. *Therap Advanc Reprod Health*. 2020;14:2633494120906010.

34. Huang Ci, Ding DC. Outcomes of adhesion barriers in gynecologic surgeries: A retrospective study at a medical center. *Medicine*. 2019;98:50.

35. Lang J, Xiang D, Hua Y, Liu K, Pan K, Zhang J. Chinese expert consensus on the prevention of abdominal pelvic adhesions after gynecological tumor surgeries. *Ann Trans Med*. 2020;8(4):15.

36. Krämer BA, Neis J, Hoffmann F, Brucker S, Kommos S, Höller A. Adhesion prevention after endometriosis surgery: Results of a randomized, controlled clinical trial with second-look laparoscopy. *Lang Arch Surg*. 2021;406:2133-43.

37. Healey RL, Cheng M, Reddington C, Robson-Hamond C, Dior U. Risk factors and outcomes of conversion to open surgery in benign gynecologic laparoscopies: a case-control study. *J Min Invas Gynecol*. 2021;28(10):1786-94.

38. Kim Y, Lee I, Kim M, Seol SI, Lee A, Kim EJ, et al. A Randomized Controlled Trial of Thermo-Sensitive Sol-Gel Anti-Adhesion Agent after Gynecologic Surgery. *J Clin Med*. 2020;9(7):2261.

39. Torres-de la Roche A, Krentel LA, Cezar H, de Wilde C, Devassy MS, et al. Adhesions after laparoscopic myomectomy: incidence, risk factors, complications, and prevention. *Gynecol Min Inv Therapy*. 2020;9(4):190.

40. Neis KB, Brucker FE, Kommos Andress SY, Hoffmann S. Peritoneal adhesions and their prevention – current trends. *Surg Technol In.* 2021;38:221-33.
41. Hassanabad F, Zarzycki A, Jeon AN, Deniset K, Fedak PW. Post-operative adhesions: a comprehensive review of mechanisms. *Biomedicines.* 2021;9(8):867.
42. Lier E, van den Beukel J, Gawria BA, van der Wees L, van den Hil PJ, Bouvy L, Broek RP. Clinical adhesion score (CLAS): development of a novel clinical score for adhesion-related complications in abdominal and pelvic surgery. *Surg Endosc.* 2021;35:2159-68.
43. Hassanabad F, Zarzycki A, Jeon AN, Dundas K, Vasanthan JA, Deniset V, et al. Prevention of post-operative adhesions: a comprehensive review of present and emerging strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):1027.
44. Dry F. PH after Release of Adhesive Small Bowel Obstruction. *Surgery.* 2019 May 10;5(1):e28-e34. doi: 10.1055/s-0039-1687857.
45. Thompson AG, Kim M, Agarwal K, Mackie P, Dias FL, Watson A. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020:7.
46. Shi X, Wu Y, Li E, Zhang L, Ma Y, Wei G, Li X, Wang S. The Inhibitory Effects of Naringin in a Rat Model of Postoperative Intraperitoneal Adhesion Formation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Jan 11;2:5331537. doi: 10.1155/2022/5331537.
47. Zeng X, Li L, Ye H, Xi M. Transumbilical single-site laparoscopic parallel mattress suturing prevents bleeding and chronic pelvic pain in myomectomy: a retrospective cohort study of 124 cases with intramural fibroids. *BMC Surg.* 2022 May 13;22(1):175. doi: 10.1186/s12893-022-01626-8.
48. Liao J, Li X, Fan Y. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioact Mater.* 2023 Mar 17;26:387-412. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.026.
49. Ahmad G, Kim K, Thompson M, Agarwal P, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery.

Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar 22;3(3):CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub4.

50. Zhang E, Guo Q, Ji F, Tian X, Cui J, Song Y, Sun H, et al. Thermo-responsive polysaccharide-based composite hydrogel with antibacterial and healing-promoting activities for preventing recurrent adhesion after adhesiolysis. *Acta Biomater*. 2018 Jul 1;74:439-53. doi: 10.1016/j.actbio.2018.05.037.

51. Kheilnezhad B, Hadjizadeh A. A review: progress in preventing tissue adhesions from a biomaterial perspective. *Biomater Sci*. 2021 Apr 21;9(8):2850-73. doi: 10.1039/d0bm02023k.

52. Sirovy M, Odlozilova S, Kotek J, Zajak J, Paral J. Current options for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Asian Journal of Surgery*.

53. Matsubara S. Letter to the Editor: High stress of gynecologic surgeons encountering surgical complications: Does it hold true for doctors of other specialties? *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Jan;160(1):356-7. doi: 10.1002/ijgo.14524.

54. Akira IM, Kaseki S, Watanabe H, Ono K, Takeshita T. Accuracy and clinical value of an adhesion scoring system: A preoperative diagnostic method using transvaginal ultrasonography for endometriotic adhesion. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(3):466-78.

55. De Wilde R, Devassy L, Broek R, Miller R, Adlan CE, Aquino A., et al. The future of adhesion prophylaxis trials in abdominal surgery: an expert global consensus. *J Clin Med*. 2022;11(6):1476.

56. Stapleton L, Lucian M, Grosskopf HJ, Smith AK, Totherow AA, Woo KP et al. Dynamic hydrogels for prevention of post-operative peritoneal adhesions. *Adv Ther*. 2021;4(3):2000242.

57. Capella-Monsonís HK, Kelly S, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng*. 2019;1:1-12.

58. Ott GS, Parry JP. An Overview of Postoperative Intraabdominal Adhesions and Their Role on Female Infertility: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12(6), 2263.

59. Fischer A, Koopmans T, Ramesh P, Christ S, Strunz M, Wannemacher J,

et al. Post-surgical adhesions are triggered by calcium-dependent membrane bridges between mesothelial surfaces. *Nature Com.* 2020;11(1):3068.

60. Заболотко ВМ, ред. Нормативні директивні правові документи. (2006). Клінічні протоколи надання медичної допомоги (Акушерство, гінекологія, неонатологія). В: Зб. нормат. док. Упоряд. та голов. ред. В.М. Заболотько. Кив: МНІАЦ мед. статистики: Медінформ; 2022. с. 40-9.

61. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Ильясова НА. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2011;4:10-8.

62. Арутюнян ДЮ, Матвеев НЛ. Медикаментозная и хирургическая профилактика послеоперационного спайкообразования. *Эндоскопическая хирургия.* 2007;1:108.

63. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Гаспаров АС. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактик. *Проблемы репродукции.* 2009;3:36-44.

64. Василичук ЛІ. Прогнозування, профілактика та лікування синдрому хронічного тазового болю у жінок після запальних захворювань геніталій: [Автореферат]. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2005. 21 с.

65. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Boesten L, et al. Preoperative predictors of postsurgical adhesion formation and the Prevention of Adhesions with Plasminogen Activator (PAPA-study): results of a clinical pilot study. *Fertil. Steril.* 2009;91:1204-14.

66. Sulaiman H, Gabella G, Davis M. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesion. *Ann Surg.* 2001;234:256-61.

67. Kucukozkan T, Ersoy B, Uygur D. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J. Surg.* 2004;74(12):1111-5.

68. Bristow RE, Santillan A, Diaz-Montes TP. Prevention of adhesion formation after radical hysterectomy using a sodium hyaluronate-carboxymethyl-cellulose (HA-CMC) barrier: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol.* 2007;104:739-46.

69. Elkelani OA, Molinas CR, Mynbaev O. Prevention of adhesions with crystalloids during laparoscopic surgery in mice. *J Am Ass Gynecol Laparosc.* 2002;9:447-52.

70. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online.* 2010;21:290-303.

71. Губський ЮІ, ред. Біологічна і біорганічна хімія. Київ: ВСВ «Медицина»; 2016. 506 с.

72. Склярів ОЯ, Фартушок НВ, Бондарчук ТІ. Біологічна хімія. Тернопіль: ТДМУ; 2015. 557 с.

73. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина.* 2018;8:112-8.

74. Залізняк ВО. Запальні захворювання жіночих статевих органів: навчальний посібник для самостійної роботи студентів V-VI курсів медичного факультету та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 95 с.

75. Волянська АГ. Патогенетичне обґрунтування профілактики спайкового процесу при гінекологічних операціях у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальне дослідження) [Автореферат]. Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України; 2016. 21 с.

76. Мацинін АН, Шаганов ПФ, Гребельная НВ. Структура причин спайкового процесу органів малого таза при гінекологічній патології у жінок репродуктивного віку. *Медико-соціальні проблеми сім'ї.* 2014;19(4):40-3.

77. Чермак П. Емпірична протизапальна терапія гострого сальпінгоофориту. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2015;2:187-90.

78. Таран ОА. Сучасні підходи до лікування та профілактики післяопераційного спайкового процесу. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2006;4(29):125-7.

79. Дубчак АЄ, Лук'янова ІС, Мандзій ІМ. Стан тазової гемодинаміки у жінок з безплідністю, яка супроводжується хронічним тазовим болем. *Здоров'я жінки.* 2012;2:169-71.

80. Венцківський БМ, Степанківська ГК, Яроцький МЄ, ред. Гінекологія: підручник. Київ: ВСВ Медицина; 2012. 352 с.
81. Тарасенко ЮН, Салов ІА, Ташухожаева ДТ, Маршалов ЖВ. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему. Современные проблемы науки и образования. 2013;4:145-57.
82. Медведев МВ. Спаечный процесс в гинекологии. Здоров'я жінки. 2015;3(99):42-6.
83. Бойчук АВ. Особливості функціональних порушень гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з запальними процесами придатків матки. ПАГ. 1997;6:95-8.
84. Феськов АЕ, Гавриков АЄ. Перитонеальні спайки: патогенез і профілактика. Новини медицини і фармації. 2014;20(522):2-3.
85. Доморацький АЕ, Крилюк ВО, Павленко АІ, Пятковська НВ, Созанський ВВ. Злукова хвороба: сучасний стан проблеми. В: Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2016;3-4(60-61):19-26.
86. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1:80–2.
87. Дронова ВЛ, Дронов ОІ, Теслюк РС. Психологічний стан пацієнток у до- та післяопераційному періодах з гінекологічною та хірургічною патологією, методи його визначення. Перинатологія та педіатрія. 2017;1:65-9.
88. Дронова ВЛ, Луценко ЄВ, Теслик РС, Насташенко МІ. Злукова хвороба органів малого таза та черевної порожнини. Репродуктивна ендокринологія. 2014;3(17):22-8.
89. Мельниченко ГН, Квашніна АА, Васильченко ЛВ, Весілик НЛ. Сучасні уявлення про патогенез перитонеальних спайок у дітей. Клінічна хірургія. 2016;12:72-5.
90. Костырной АВ, Гройзик КЛ, Мустафаева СР. Спаечная болезнь брюшины: настоящее и будущее проблемы. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(1-3):262-67.

91. Пузій ОМ. Діагностика, хірургічне лікування та реабілітація репродуктивної функції при доброякісних захворюваннях геніталій у жінок [Дисертація]. Дніпро: ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»; 2016. 136 с.

92. Орсич ЕО, Жидков СА, Жидков АС. Проблема спаечной болезни брюшной полости. Молодой ученый. 2016;7:418-21.

93. Запорожан ВМ, Фетеску СА. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2015;1:15-8.

94. Кононов СН, Шкляр АА, Козаченко АВ, Адамян ЛВ. Формирование спаек при эндометриозе и пути их профилактики (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015;21(2):82-7.

95. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Vercellini P, Fedele L. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. J Minim Invasive Gynecol. 2012 Jul-Aug;19(4):415-21.

96. Авраменко НВ. Запальні захворювання органів малого таза у жінок як провідний фактор формування трубно-перитонеального безпліддя. Запорізький медичний журнал. 2014;4(85):63-8.

97. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. BJOG. 2000;107:855-62.

98. Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, et al. The Intergel Adhesion Prevention Study Group. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. Fertil Steril. 2001;76:595-604.

99. Ito T, Yeo Y, Highley CB, et al. The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. Biomaterials. 2007;28(6):975-83.

100. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, et al. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. Hum Reprod Update. 2013;19(5):558-69.

101. Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, Chengying L, Xiaochen H, Xiumei X, et al. Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14952. doi: 10.1097/MD.00000000000014952.
102. Feinberg EC. True, true, and unrelated: tubal patency, tubal architecture, and tubal function. *Fertil Steril*. 2018;110:646-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.007.
103. Promberger R, Simek IM, Nouri K, Obermaier K, Kurz C, Ott J. Accuracy of Tubal Patency Assessment in Diagnostic Hysteroscopy Compared with Laparoscopy in Infertile Women: A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25:794-9. doi: 10.1016/j.jmig.2017.11.020.
104. Hager M, Ott J, Holzer I, Seemann R, Kurz C, Parry JP. Hysteroscopic Assessment of Tubal Patency: A Randomized Comparison between the Flow and Parryscope Techniques. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27:1552-7.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2020.01.014.
105. Gu P, Yang X, Zhao X, Xu D. The value of transvaginal 4-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography in predicting the necessity of assisted reproductive technology for women with tubal factor infertility. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2021;11(8):3698.
106. Багатько ОВ. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018;4:5-10.
107. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок. *Хірургія України*. 2019;3:88-93.
108. Ma H, Hong M, Duan J, et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(2):e55200.
109. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в возникновении синдрома хронической тазовой боли у пациенток

с воспалительными процессами органов малого таза. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;3:322-30.

110. Koninckx PR. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain and fatigue. *Fertil Steril*. 2016;106(5):998-1010.

111. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76.

112. Нагорна АМ, Басанец АВ, Кононова ІГ, Медведовська НВ, Гвоздецький ВА. Стан здоров'я населення працездатного віку та ефективність функціонування системи охорони здоров'я України. Україна. Здоров'я нації. 2021;1(1):32-9.

113. World Health Organization (WHO). WHO International Classification of Diseases. 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO; 2018. [Internet] <https://crvssystems.ca/international-classification-diseases-11th-revision-icd-11>.

114. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.

115. Borghot MV, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10.

116. Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertil Steril*. 2019;112(4):613-21.

117. Zegers-Hochschild F, Dickens BM, Dughman-Manzur S. Human rights to in vitro fertilization. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;123(1):86-9.

118. Багатько ОВ. Якість життя пацієнок із трубно-перitoneальним безпліддям в процесі лікування. Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. 2019;1:55-9.

119. Gomel V. The place of reconstructive tubal surgery in the era of assisted reproductive techniques. *Reprod BioMed Online*. 2015;31(6):722-31.

120. Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M. Infertility-related risk factors: a systematic review. *Int J Women's Health Reprod Sci*. 2017;5:24-9.

121. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. In: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2021;103(6):e37-43.
122. Gebeh AK, Metwally M. Surgical management of tubal disease and infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2019;29(5):123-8.
123. Ngowa JDK, Kasia JM, Georges NT, Nkongo V, Sone C, Fongang E. Comparison of hysterosalpingograms with laparoscopy in the diagnostic of tubal factor of female infertility at the Yaoundé General Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2015;22(1):62-5.
124. Watrelot A, Al Naqbi M. Management of tubal factor. *Management of Infertility*. Academ Press: 2023;1:71-8.
125. Sudha G, Reddy KSN. Causes of female infertility: a cross-sectional study. *Int J Latest Res Sci Technol*. 2013;2:119-23.
126. Bosteels J, Weyers S, D'Hooghe TM, et al. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017, Nov 27;11(11):CD011110.
127. Trimbos-Kemper T, Trimbos B, van Hall E. Etiological factors in tubal infertility. *Fertil Steril*. 1982;37:384-8.
128. Templeton A. Infertility-epidemiology, aetiology and effective management. *Health Bull*. 1995;53:294-8.
129. Becker VM, Silver S, Seufert R, Muensterer OJ. The association of appendectomy, adhesions, tubal pathology, and female infertility. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2019;23(1):69-72.
130. Goldberg JM, Falcone T, Diamond MP. Current controversies in tubal disease, endometriosis, and pelvic adhesion. *Fertil Steril*. 2019;112(3):417-25.
131. Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, Chengying L, Xiaochen H, Xiumei X, et al. Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery. *Medicine*. 2019;98(13):157.
132. Elgergawy AE, Elhalwagy AE, Salem HA, Dawood AS. Outcome of laparoscopic adhesiolysis in infertile patients with pelvic adhesions following

cesarean delivery: a randomized clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):96-101.

133. Nian L. Analysis of the Clinical Efficacy of Laparoscopy and Hysteroscopy in the Treatment of Tubal-Factor Infertility. *Front Med.* 2021;8:712-22.

134. Alimdjanovna TN. Infertility: Causes, methods of research and treatment. *Asian J Multidimens Res.* 2021;10(6):17-22.

135. Zaliznyak VO. Inflammatory diseases of the female genital organs: a textbook for independent work of students of V-VI courses of the medical faculty and interns of obstetricians and gynecologists. *Zaporizhzhia: ZSMU;* 2015. 95 p.

136. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastro Surg.* 2017;21(10):1713-22.

137. Saed GM, Fletcher NM, Diamond MP. The Creation of a Model for Ex Vivo Development of Postoperative Adhesions. *Reprod Sci.* 2016;23(5):610-2.

138. Alekseev AA, Sulima AN. Modern representation about the etiology and pathogenesis of the adhesive process in the small pelvis in women of reproductive age. *Med Bul South Rus.* 2015;1:4-14.

139. Auzhanov DB, Aimagambetov MZ, Bulegenov TA, Omarov NB. Adhesions of the abdominal cavity and its complications: a review of the literature. *MEDICINE (Almaty).* 2017;7(181):27-34.

140. Barulin AE, Kurushina OV, Dumtsev VV. Modern approaches to the treatment of chronic pelvic pain. *RMJ.* 2016;13:847-51.

141. Zhura AV, Tretyak SI, Khryshchanovich VY, Makarevich ZA. Experimental model of peritoneal adhesions. *Exp Surg.* 2017;25(4):333-9.

142. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Сучасний погляд на етіологію, діагностику, лікування та профілактику злукового процесу органів малого тазу у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки.* 2020;9-10:91-9.

143. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;5:48-55.

144. Шаганов ПФ. Статистичний ретроспективний аналіз анамнезу пацієнток із перитональними тазовими спайками. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022;1(3):64-71. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-14

145. Romanenko TG, Shahanov PF. Morphological research of adhesions in patients with tuboperitoneal infertility. Wiad Lek. 2022;75(10):2402-6. doi: 10.36740/WLek202210115.

146. Шаганов ПФ. Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині у жінок із перитонеальними спайками. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1:34-8. doi 10.15574/HW.2023.164.34

147. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок репродуктивного віку. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;1(93);6-11. doi 10.15574/PP.2023.93.6

ДОДАТКИ**ДОДАТОК А****Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію
результатів дисертації**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Сучасний погляд на етіологію, діагностику, лікування та профілактику злукового процесу органів малого таза у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2020;9-10(155-156):91-9 (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).
2. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;5:48-55 (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, статистична обробка даних та редагування тексту).
3. Шаганов ПФ. Статистичний ретроспективний аналіз анамнезу пацієнток із перитональними тазовими спайками. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2022;1(3):64-71. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-14
4. Romanenko TG, Shahanov PF. Morphological research of adhesions in patients with tuboperitoneal infertility. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2402-6. doi: 10.36740/WLek202210115 (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).
5. Шаганов ПФ. Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині у жінок із перитонеальними спайками. *Український журнал «Здоров'я жінки»*. 2023;1: 34-8. doi: 10.15574/HW.2023.164.34
6. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок репродуктивного віку. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;1(93);6-11. doi 10.15574/PP.2023.93.6 (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Шаганов ПФ. Морфологічне дослідження спайок у пацієнок із трубно-перитонеальним безпліддям. В: Матеріали XV з'їзду Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021, Київ). Київ: 2022. с. 48-9.

8. Шаганов ПФ. Протизлукові бар'єри в репродуктивній хірургії. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022, Київ). Київ: 2022. с. 53-4.

9. Шаганов ПФ. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6 жовтня 2023, Ужгород). Київ: 2023. с. 39-40.

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (8-9 квітня 2021, Тернопіль), тема «Сучасне лікування та профілактика злукового процесу органів малого тазу у жінок репродуктивного віку» (доповідь);

- XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021, Київ) тема «Морфологічне дослідження спайок у пацієнок із трубно-перитонеальним безпліддям» (доповідь; тези);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022, Київ), тема «Противозлукові бар'єри в репродуктивній хірургії» (доповідь; тези);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6 жовтня 2023, Ужгород), тема «Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку» (доповідь; тези).