

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гостра гінекологічна патологія, що ускладнюється внутрішньочеревною кровотечею, посідає перше місце серед невідкладних станів у жінок (Айламазян Э. К., 2003; Запорожан В. М., 2005). У свою чергу, апоплексія яєчника (АЯ), яка може супроводжуватися внутрішньочеревною кровотечею різного об'єму, посідає друге місце серед ургентної патології в гінекології, супроводжуваної гемоперитонеумом, поступаючись лише порушеній позаматковій вагітності (Эликбекова О. С., 2005; Тер-Овакимян А. Э., 2008). Крім того, рецидивний характер захворювання, недосконалість діагностичного пошуку та лікувальної тактики, відсутність патогенетично обґрунтованої протирецидивної терапії роблять АЯ важливою медико-соціальною проблемою, яка негативно впливає на репродуктивну функцію жінок (Коханевич Е. В., 2006; Литвинцева Н. Г., 2004).

Головним морфологічним джерелом апоплексії яєчника у більшості випадків є жовте тіло (ЖТ) або кіста жовтого тіла яєчника (60,0–82,1 % випадків) (Гладчук І. З., 2010; Эликбекова О. С., 2005). Порушення процесів овуляції, формування та розвитку жовтого тіла, як правило, мають стійкий характер і можуть посилюватися після операції, що створює умови як для виникнення рецидивів захворювання, так і для значного погіршення репродуктивного здоров'я жінки.

Підвищена кровоточивість тканини яєчника при апоплексії у переважній більшості випадків може бути асоційована з порушеннями місцевого гемостазу у *de novo* сформованому мікроциркуляторному руслі (Чайка В. К., Носенко О. М., 2006). Значну роль у регулюванні місцевого гемостазу жовтого тіла відіграє шар ендотеліальних клітин. Загально досліджуваним специфічним маркером функціональної й адгезивної активності клітин ендотелію мікросудинного русла є трансмембранний білок CD34 (CD – cluster differentiation) та потужний протромбогенний і судинозвужувальний фактор – ендотелін-1 (Krause D. S., 2006; Augustin A. J., 2010).

Другий досліджуваний маркер стану мікросудинного русла – колаген IV типу – основний структурний компонент базальної мембрани капілярів (Ottani V., 2001; Nikraves M. R., 2009). Останніми роками активно вивчається роль порушень синтезу колагену цього типу в етіопатогенезі як генітальної, так і екстрагенітальної патології (Савельєв С. В., 2007; Филоненко Т. Г., 2012).

У регуляції функціонування яєчників, зокрема в дозріванні фолікулів, овуляції з наступним формуванням, розквітом і регресом жовтого тіла, значну роль приділяють екстрацелюлярному матриксу (Richardson M. C., 2000; Curry T. E. Jr., 2006). Відомо, що складовою частиною позаклітинного матриксу є фібрилярні структури, в яких основну роль відіграють білки колагену I і III типів, утворюючи каркас всіх структур яєчника, включаючи й жовте тіло. «Зрілий» колаген I типу належить до групи важкодеградуючих білків, що нагромаджується в сполучній тканині паренхіматозних органів унаслідок запальних процесів (Горальский Л. П., 2005; Серов В. В., 1998). У свою чергу, в паренхімі ембріональних і здорових органів відзначається домінування «незрілого» колагену III типу, який є найбільш сприятливим стромальним компонентом для формування і функціонування тканин (Bitterman P., 1997). Регрес ЖТ переважно відбувається за рахунок генетично

запрограмованої клітинної загибелі – апоптозу, клініко-лабораторним проявом якого є пригнічення прогестеронсинтетичної активності гранульозотекaluteїнових клітин (Arends M. J., 1990; Wyllie A. H., 1991). Fas/APO-1, або так званий CD95, – один з основних генів і клітинних мембранних білків-активаторів апоптотичного процесу (Sharabidze N., 2006). Крім того, на думку деяких дослідників (Дубровина С. О., 2010; Kondo H., 2006), він є специфічним медіатором апоптозу при регресії жовтого тіла.

Роботи, присвячені вивченню системи місцевого гемостазу, стану міжклітинної речовини, активності гормонсекретуючого епітелію та процесу апоптозу в тканині яєчника при різних патологічних станах, є поодинокими та зовсім не стосуються проблеми виникнення внутрішньочеревних яєчникових кровотеч (Princivalle M., 2001; Сметник В. П., 2005; Радзинский В. Е., 2008).

Враховуючи наведені дані, актуальними є порівняльні клінічні, лабораторні та морфологічні дослідження різних клінічних варіантів апоплексії яєчника з уточненням особливостей гемотканинного бар'єру мікросудинного русла за рівнем експресії CD34, ендотеліну-1 ендотеліоцитами та вмісту колагену IV типу у базальних мембранах капілярів, характеру функціональної активності міжклітинного простору строми за співвідношенням інтерстиціальних колагенів I і III типів та стану функціональної активності текaluteїнового шару, вивчаючи його прогестерон-продукуючу активність та ступінь вираженості апоптотичного процесу за експресією проапоптотичного фактора CD95, що дозволить глибше вивчити етіо-, пато- та морфогенез апоплексії яєчників і допоможе у розробці запобіжних заходів при її виникненні.

Донині залишаються труднощі диференціальної діагностики різних клініко-морфологічних форм АЯ, яка, ґрунтуючись на доступних неінвазивних лабораторно-інструментальних методах дослідження, дозволила б чітко визначити об'єм гемоперитонеума і стан джерела АЯ. Незважаючи на успіхи, досягнуті на сьогоднішній день у лікуванні гострих гінекологічних станів, також не існує сучасних науково обґрунтованих алгоритмів диференційованої лікувальної тактики залежно від гістоструктури джерела апоплексії та клінічної форми захворювання. Недостатньо оцінено значення тих чи інших об'єктивних критеріїв, які використовуються при здійсненні оптимального вибору між консервативним і оперативним лікуванням. У разі захворювання з масивним гемоперитонеумом відсутнє чітке уявлення з боку клініцистів щодо доцільності використання того чи іншого оперативного доступу та об'єму хірургічного втручання.

Зважаючи на це, необхідно чітко оцінити значення тих чи інших об'єктивних критеріїв при здійсненні оптимального вибору між консервативним і оперативним лікуванням, розробити патогенетично обґрунтовану систему лікувальних і реабілітаційно-профілактичних заходів у жінок з АЯ, спрямованих на збереження тканини яєчника, а також створення умов для фізіологічної овуляції та фолікулолутеальної трансформації, що є головною запорукою не тільки профілактики АЯ, а й відновлення репродуктивної функції жінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету, вона є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ: «Проблеми материнства, дитинства і сім'ї в сучасних соціально-економічних умовах України» (№ держреєстрації 0196U018907) і «Оптимізація діагностичних та лікувальних заходів при захворюваннях репродуктивної системи жінки з урахуванням патогенетичних молекулярно-генетичних механізмів» (№ держреєстрації 0107U011173). Автор був відповідальним виконавцем означених тем, які виконувалися в рамках Національної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 роки».

Мета дослідження. Підвищення ефективності збереження та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з апоплексією шляхом вдосконалення методів неінвазивної діагностики внутрішньочеревних кровотеч яєчникового походження, розробки патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму та реабілітаційно-профілактичної програми з урахуванням виявлених патогенетичних і морфофункціональних особливостей захворювання, а також можливостей сучасних інноваційних медичних технологій.

Завдання дослідження:

1. Вивчити епідеміологію та стан надання медичної допомоги в м. Одесі жінкам репродуктивного віку з АЯ.
2. Встановити клінічні, лабораторні та ультразвукові особливості АЯ у жінок репродуктивного віку з АЯ залежно від морфоструктури джерела кровотечі й об'єму гемоперитонеума. На основі отриманих даних розробити диференційовану програму діагностики різних клініко-морфологічних варіантів захворювання.
3. Вивчити стан мікробіоценозу статевих шляхів, особливості гормонального фону та системи гемостазу у пацієнток з АЯ.
4. Встановити діагностичну значущість методу кардіоінтервалометрії (КІМ) у визначенні ступеня тяжкості хворої та стану регуляторних систем жінки у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді залежно від клініко-морфологічного варіанта захворювання та об'єму гемоперитонеума.
5. На гістохімічному й імуногістохімічному рівні вивчити морфофункціональні особливості джерела кровотечі, строми та фолікулярного апарату пошкодженого яєчника при різних клініко-морфологічних варіантах захворювання; на основі результатів дослідження встановити особливості механізму етіопатогенезу АЯ.
6. Розробити та впровадити патогенетично обґрунтовані способи консервативного лікування інтраоваріальної форми АЯ, визначити роль і місце відеоендоскопії в діагностиці, лікуванні та запобіганні клінічних форм захворювання, які супроводжуються мінімальним гемоперитонеумом.
7. Розробити методики ендокхірургічного лікування АЯ, спрямовані на максимальне збереження фолікулярного апарату у пацієнток з різними клініко-морфологічними формами захворювання і різним об'ємом гемоперитонеума.
8. Розробити патогенетично обґрунтовану програму комплексної реабілітації репродуктивного здоров'я у жінок з АЯ в анамнезі.

9. Оцінити ефективність запропонованої та впровадженої системи діагностичних, лікувальних і реабілітаційних заходів у жінок репродуктивного віку з АЯ.

Об'єкт дослідження – апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку без вроджених або набутих вад системи гемостазу.

Предмет дослідження – гормональний, гемостазіологічний, цитоморфологічний, мікробіологічний статус; клінічні, відео- і соноскопічні дані перебігу АЯ; патоморфологічні особливості джерела яєчникової кровотечі.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, ультразвукові, мікроскопічні, цитоморфологічні, мікробіологічні, імуноферментні, радіоімунологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, відеоендоскопічні, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В проведеному дослідженні на базі застосування новітніх інноваційних медичних технологій надане нове сучасне рішення важливої медико-соціальної проблеми – збереження та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з АЯ. На основі комплексного мікроскопічного, мікробіологічного, імуноферментного, гормонального і морфологічного досліджень викладено клініко-теоретичні аспекти етіопатогенезу захворювання. Вперше за допомогою сучасних імуногістологічних технологій досліджено стан основних структурних компонентів жовтого тіла (мікроциркуляторного русла, міжклітинної речовини строми та гормонсекретуючого епітелію) у хворих з різним клінічним перебігом апоплексії яєчника. При дослідженні особливостей мікроциркуляторного русла жовтого тіла – джерела яєчникової кровотечі – з'ясовано, що ступінь експресії рецепторів до CD34 і вміст ендотелеїну-1, отже, адгезивні та метаболічні властивості ендотеліальної висилки, а також протромбогенний та судинозвужувальний потенціал мікроциркуляторного русла різко знижені у пацієток з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі більше 500 мл, що водночас супроводжується посиленням склеротичних процесів у базальних мембранах мікросудинного русла, за рахунок надлишкового нагромадження колагену IV типу. Вперше при порівнянні гормональних і морфологічних досліджень розподілу інтерстиціальних колагенів I і III типів у міжклітинному просторі строми, а також рівня апоптотичних (CD95) та гормонсекретуючих процесів у паренхімі джерела АЯ з'ясовано значення функціональної недостатності жовтого тіла як одного з ланцюгів патогенетичного процесу АЯ та порушення репродуктивної функції у цієї категорії хворих.

На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, характеру інфікування статевих шляхів специфічною та неспецифічною уrogenітальною флорою, гормонального гомеостазу у хворих з АЯ, а також морфофункціональних особливостей джерел інтраоваріальної кровотечі розроблено новий патогенетично обґрунтований поетапний підхід до консервативного лікування хворих з апоплексією яєчників, супроводжуваною мінімальним гемоперитонеумом.

У роботі вперше представлена об'єктивна оцінка та проведено порівняльний аналіз традиційних і запропонованих підходів до лікування АЯ з мінімальним гемоперитонеумом, що дозволило внести корекцію в тактичні засади, які склалися від початку впровадження відеолапароскопічних технологій. На основі аналізу

клінічного матеріалу доведено доцільність поділу хворих з АЯ з мінімальним гемоперитонеумом на групи, за ознакою необхідності та терміновості виконання хірургічного втручання. Запропонована відповідна класифікація операцій, що сприяє значному поліпшенню як найближчих, так і віддалених результатів лікування.

При вивченні результатів хірургічного лікування із застосуванням відеоендоскопічних технологій уперше проведено аналіз функціональної активності яєчників у віддаленому післяопераційному періоді. Використовуючи дані морфологічних і гемостазіологічних досліджень, розроблена фолікулозберігаюча методика лапароскопічної операції у пацієток з АЯ, яка дозволяє мінімізувати обсяг електрохірургічної травми яєчника та зберегти неушкодженою значну частину функціонуючої паренхіми яєчника. Вперше на підставі клініко-морфологічних, інфекційних, гормональних і морфофункціональних детермінант запропоновані оптимальні схеми реабілітаційно-профілактичного ведення жінок з АЯ в анамнезі залежно від клінічно-морфологічних особливостей захворювання, проведеної лікувальної тактики і репродуктивних намірів пацієнтки.

Уперше, аналізуючи перебіг віддаленого після АЯ періоду, доведено доцільність диференційованого застосування планових мініінвазивних ендоскопічних втручань у програмі реабілітаційно-профілактичних заходів у жінок з АЯ в анамнезі, з метою діагностики та лікування факторів, що сприяють рецидивуванню яєчникових крововиливів і пригніченню репродуктивної функції.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної роботи лікарів-акушерів-гінекологів запропоновано систему діагностики і встановлення клініко-морфологічного перебігу АЯ з метою оптимального вибору лікувальної та реабілітаційної тактики, спрямованої на запобігання рецидиву, нормалізацію менструальної функції, а також збереження або відновлення репродуктивного здоров'я жінки. Розроблено і впроваджено спосіб визначення об'єму гемоперитонеума у жінок з апоплексією яєчника (патент України № 48080); спосіб поетапного лікування апоплексії яєчника з мінімальним гемоперитонеумом (патент України № 103980); спосіб оперативного лікування апоплексії яєчника (патент України № 103981); спосіб реінфузії аутокрові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції (патент України № 22716); пристрій для аутогемореінфузії крові із черевної порожнини у ході лапароскопічної операції (патент України № 44002); спосіб досягнення гемостазу при виконанні лапароскопічної операції з приводу трубної вагітності (патент України № 31495); методичні рекомендації (109.12/225.12), затверджені МОЗ України, «Сучасні інноваційні технології в діагностиці та лікуванні внутрішньочеревних кровотеч у гінекології».

Розроблені способи діагностики, лікування та реабілітації впроваджено у практичну роботу клінік гінекології Головного військово-медичного клінічного центру (Київ), Військово-медичних клінічних центрів Південного, Західного, Центрального та Північного регіонів, хірургічних відділень Черновіцького, Миколаївського, Днепропетровського військових госпіталів, гінекологічних відділень та жіночих консультацій міських пологових будинків №2, №4, №5 (м. Одеса), №1 (м. Львів), №1 (м. Вінниця), у відділеннях гінекології Одеських міських

клічних лікарень №1 і №9, обласної клінічної лікарні (м. Одеса), міських центральних лікарень м. Ізмаїл та Вінниця.

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології №1, №2, кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією ОНМедУ, кафедри акушерства і гінекології №1 ВНМУ ім М.І. Пирогова та кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Особисто автором проведено інформаційно-патентний пошук, розробку й аналіз архівних матеріалів, що дозволило визначити та обґрунтувати актуальність обраної теми, сформулювати мету і завдання дослідження, розробити дизайн та етапність їх виконання. Самостійно здійснено епідеміологічне дослідження з аналізом розповсюдженості, визначенням відсотка клінічних і гістоструктурних форм АЯ, що зустрічаються найчастіше, та стану надання медичної допомоги в Одеській області при цій патології з 1996 по 2012 рр. Особисто автором проведено динамічне клінічне спостереження за перебігом захворювання, взяття біологічного матеріалу для досліджень, застосовано інструментальні методи дослідження, здійснено консервативне та хірургічне лікування хворих із даною патологією.

Дисертантом особисто розроблено алгоритм діагностики та комплексної поетапної терапії хворих з АЯ, лікувальні схеми, проведено оцінку їх ефективності з урахуванням віддалених результатів. Дисертантом виконані ендоскопічні втручання у обстежених хворих, у більшості випадків проведено фото- та відеодокументування. Самостійно проведено нагромадження, вкопіювання первинної документації, розроблено карти обстеження пацієнток, схеми морфологічного дослідження операційних матеріалів.

Самостійно узагальнено отримані результати, виконано їх статистичну обробку, проведено результативний аналіз даних, що дало змогу автору сформулювати й обґрунтовані висновки, розробити практичні рекомендації, підготувати до друку наукові праці та виступи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на XXIII Міжнародному конгресі з курсом ендоскопії (Москва, 2010); науково-практичних конференціях Асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2007; Дніпропетровськ, 2008; Чернівці, 2009; Одеса, 2011; Київ, 2012); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з гінекологічної ендоскопії (Одеса, 2008); на засіданні Обласного наукового товариства патологоанатомів (Одеса, 2009); міжнародних науково-практичних конференціях «Проблеми, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения» (Судак, 2007, 2008, 2009); науково-практичних конференціях «Сучасні аспекти військової медицини» (Київ, 2006; Одеса, 2007); на IV Всесвітньому саміті лікарів-ендоскопістів (Київ, 2012) та на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (Київ, 2012).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 53 наукові роботи, серед яких 8 статей у фахових закордонних виданнях, включених до міжнародних

наукометричних баз, 33 статті у профільних фахових виданнях, у тому числі 10 – моноавторських, включених до переліку, затвердженого МОН України, 7 – у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, методичні рекомендації МОЗ України. Отримано 4 патентів України на винахід.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 429 сторінках комп'ютерного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, восьми розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків і списку джерел наукової інформації. Дисертація ілюстрована 54 таблицями і 75 рисунками. Список літератури містить 394 джерел, з яких 277 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Було проведено обстеження і лікування 1088 жінок репродуктивного віку з АЯ, в яких були відсутні вроджені або набуті порушення системи гемостазу: в 528 хворих АЯ супроводжувалася мінімальним гемоперитонеумом (до 200 мл) – I головна клінічна група; 301 пацієнтка з помірною внутрішньочеревною кровотечею (від 200 до 500 мл) і 159 пацієнток з об'ємом гемоперитонеума більше 500 мл – II та III головні клінічні групи відповідно. Окремо з метою порівняння найближчі та віддалені результати лікування дослідили у 100 жінок, оперованих відкритим доступом, шляхом лапаротомії (BO група). Контрольну порівняльну клінічну групу (К) утворили 30 соматично та гінекологічно здорових жінок репродуктивного віку, які проходили диспансеризацію у Військово-медичному клінічному Центрі Південного регіону м. Одеси. Контрольну групу для морфологічних досліджень утворили жінки репродуктивного віку, які померли насильницькою смертю та не страждали від гінекологічної патології – 10 померлих жінок (досліджувались яєчники).

З метою вивчення особливостей клінічного перебігу, морфологічних властивостей джерел кровотечі, стану мікробіоценозу статевих шляхів, гормонального тла, системи гемостазу були сформовані додаткові морфологічні підгрупи залежно від гістоструктури джерела АЯ: у ЖТ підгрупи увійшли хворі, в яких джерелом інтраабдомінальної кровотечі стало макроскопічно не змінене ЖТ без кістозної трансформації; КЖТ підгрупи утворили пацієнтки, в яких джерелом кровотечі були ушкодження капсули та судин кісти жовтого тіла яєчника; Е підгрупи сформовані з хворих, в яких інтраабдомінальна кровотеча була спричинена макроперфорацією ендометріюми; ФК підгрупи утворені з жінок, в яких причиною АЯ став розрив фолікулярної кісти.

Залежно від використаної лікувальної, а потім реабілітаційно-профілактичної тактики пацієнтки головних клінічних груп розподілилися по лікувальних та реабілітаційно-профілактичних підгрупах. У 108 (20,4 %) жінок I групи (ІЛ лікувальна підгрупа) основне навантаження діагностичного пошуку покладалося на лапароскопічне оперативне втручання. Означеним хворим лапароскопічна операція за традиційними методиками виконувалась у перші години після госпіталізації. У 480 (79,6 %) хворих I групи діагноз АЯ було встановлено за допомогою вдосконаленої системи неінвазивної діагностики, після чого розпочато консервативне лікування. У 55 (10,4 %) пацієнток (ІЛ«відстр» лікувальна підгрупа)

операція виконувалася через 6–8 год після госпіталізації, через неефективність медикаментозного лікування. Розроблений поетапний комплекс консервативних лікувальних заходів отримало 173 хворих I групи, із них повна регресія сформованого кістозного геморагічного утворення яєчника (КГУЯ) відбулась у 138 пацієнок, які утворили ІК(Роз-л) лікувальну підгрупу. У 125 хворих повна регресія КГУЯ відбулась на тлі традиційної гемостатичної та протизапальної терапії – ІК(Тр-л) лікувальна підгрупа; 102 пацієнтки I групи (ІЛ«хол» лікувальна підгрупа) через персистенцію КГУЯ були прооперовані у «холодному» періоді захворювання.

У II та III головних групах 143 (47,5 %) та 77 (48,4 %) пацієнок відповідно були лапароскопічно оперовані з використанням традиційних при АЯ методик резекції яєчника та цистектомії (ІЛ та ІІЛ лікувальні підгрупи), а у 158 (52,5 %) та 82 (51,6 %) хворих означених груп під час лапароскопії використано розроблену «консервативну» фолікулозберігаючу методику (ІЛ«конс» та ІІЛ«конс» лікувальні підгрупи).

Віддалені результати реабілітаційно-профілактичних заходів серед жінок, які не вживали комбіновані оральні контрацептиви (КОК), було досліджено у кожній лікувальній підгрупі шляхом формування в них окремих реабілітаційно-профілактичних підгруп. У традиційних (Тр-р) реабілітаційно-профілактичних підгрупах хворі або підлягали лише пасивному диспансерному спостереженню, або отримували КОК не більше трьох менструальних циклів (МЦ) з симптоматичною терапією у разі потреби. Підгрупи дидрогестерону (ДГ-р) утворили пацієнтки, яким після 3 міс. прийому КОК призначали циклічну терапію дидрогестероном; до альтернативних (Ал-р) реабілітаційно-профілактичних підгруп увійшли жінки, які отримували альтернативну до гормонального та симптоматичного лікування вітамінно-гомеопатичну терапію.

Хворі були обстежені як амбулаторно, так і в умовах стаціонару відповідно до комплексної програми. Комплексне дослідження мікробіоценозу статевих шляхів жінок з АЯ та облік результатів здійснювали згідно з Наказами МОЗ України № 59 від 10.02.2003 року та № 620 від 29.12.2003 року. Усім хворим виконувалися загальноклінічні і біохімічні аналізи крові та сечі, коагулограма, визначалася групова і резус-належність крові, а також проведено обстеження на наявність специфічної уrogenітальної інфекції. Гормональний стан обстежених хворих оцінювали шляхом визначення вмісту в сироватці периферичної крові пацієнок гонадотропних та статевих стероїдних гормонів. Ультразвукове дослідження органів малого таза і черевної порожнини виконували за стандартною методикою (Хачкарузов С. Г., 1999; Озерская И. А., 2005) на апаратах Лоджик 500 МД фірми General Electric і Aloka 1100 фірми Aloka (Японія).

Лапароскопічне оперативне втручання виконували за стандартною методикою під загальною ендотрахеальною анестезією, застосовуючи спеціальні набори устаткування й інструментів виробництва "Karl Storz", "Martin", «Медфармсервис» (Росія), «Контакт» (Україна). Трансвагінальну гідролапароскопію проводили під внутрішньовенною анестезією без інтубації трахеї, з використанням стандартного відеохірургічного устаткування і набору інструментів фірми "Karl Storz".

Патоморфологічному дослідженню підлягали шматочки тканини яєчників з

джерелом апоплексії, видалені під час операції. Матеріал фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, заливали у парафін. Депарафіновані зрізи завтовшки 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином і пікнофуксином за ван Гізон. Для проведення патоморфологічного та морфометричного досліджень взято мікроскоп "Olympus BX-41" з використанням програми "Olympus DP-soft version 3.1".

Імунофлюорисцентне дослідження проводили на парафінових зрізах завтовшки 5–6 мкм непрямым і прямим методами Кунса за методикою Brosman (1979). Колагени I, III і IV типів визначали за допомогою моноклональних антитіл (МКА), мічених фенілзотіоціанатом (ФІТЦ) до відповідних типів колагенів: CD34 – МКА, міченими ФІТЦ до CD34 – високоглікозильованого трансмембранного білка типу 1 (сіаломуцин), що бере участь у міжклітинній адгезії (cell-cell adhesion) і є маркером ендотелію і попередників лімфопоезу; ендотелін-1 – МКА типували до ендотеліну-1 (Novocastra Laboratories Ltd.); клітини-продуценти прогестерону визначали МКА, міченими ФІТЦ до прогестерону (Novocastra Laboratories Ltd.); апоптозно змінені клітини – МКА CD95 (Novocastra Laboratories Ltd.) Як люмінесцентну мітку використовували F(ab)-2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Оптичну щільність імунофлюоресценції визначали за методом Губіної-Вакулик Г. І. і співавторів (Губіна-Вакулик Г. І., Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидоренко Р. В. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах. Патент на корисну модель № 46489 G01N 33/00, 25.12.2009. Бюл. № 4) за допомогою мікроскопа "Axioskop 40" і програмного забезпечення Biostat.exe. На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції пакету Excel 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що щорічна частота виконання оперативних втручань з приводу АЯ у пацієток репродуктивного віку становить $(14,2 \pm 6,1)$ випадків на 10 000 жінок відповідного віку. Майже половина – 47,5 % – клінічних випадків захворювання припадає на найактивніший репродуктивний вік – від 20 до 30 років. Тільки у 15,7 % хворих на АЯ, оперативне втручання виконується за допомогою сучасної відеоендоскопічної техніки. Незалежно від оперативного доступу у 68,9 % оперативних втручань при АЯ виконують резекцію яєчника. У пацієток, оперованих шляхом лапаротомії, доволі високий відсоток – 43,5 % – органовидаляючих операцій (оваріоектомія, аднексектомія). У 78,0 % випадків джерело АЯ сформувалося внаслідок ускладненого перебігу функціональної кісти яєчника. Серед лапароскопічно оперованих хворих у кожній п'ятій (21,0 %) ендоскопічна операція мала тільки діагностичний характер, тому що лише допомагала встановити діагноз припиненої мінімальної оваріальної кровотечі.

Вік досліджуваних хворих з АЯ коливався у межах від 17 до 47 років (в середньому – $(27,80 \pm 0,25)$ року). Найменший середній вік – $(24,50 \pm 0,23)$ та $(24,70 \pm 0,25)$ року – спостерігався серед пацієток I та III груп, де джерелом яєчникової кровотечі стало макроскопічно не змінене ЖТ без кістозної трансформації ($P < 0,05$). Статистично вірогідно спостерігається зростання частки ендометріом як джерела АЯ з віком хворих ($P < 0,01$). Середній вік менархе у хворих

головних досліджуваних груп становив ($12,9 \pm 1,5$) року і практично не відрізнявся від контрольної групи – ($12,7 \pm 1,3$) року, але термін становлення регулярного менструального циклу у досліджуваних пацієнток затягувався з ($3,1 \pm 0,3$) міс. (у контрольній групі) до ($14,7 \pm 1,5$) міс. Вік початку статевого життя в обстежених клінічних групах – ($18,3 \pm 1,9$) року – не мав вірогідних відмінностей з даними контрольної групи – ($18,0 \pm 1,8$) року. Серед досліджуваних хворих тільки половина мали регулярні статеві стосунки. Із загальної кількості 53,1 % досліджуваних жінок з АЯ під час статевого життя ставили собі за мету завагітніти, ще 13,3 % у вагітності зацікавлені не були, але під час статевого життя не користувалися жодними методами контрацепції.

Найвищі показники первинної та вторинної безплідності спостерігались у хворих II групи – по 51 (21,7 %) пацієнтці. В I та III групах первинна та вторинна безплідність спостерігалась у 67 (16,0 %); 70 (16,6 %) та 18 (14,2 %); 9 (7,1 %) хворих відповідно. Середня тривалість первинної та вторинної безплідності для пацієнток I, II та III груп становила: ($17,3 \pm 1,6$), ($23,8 \pm 2,2$); ($25,6 \pm 2,3$), ($33,9 \pm 3,2$) та ($15,1 \pm 1,4$), ($16,9 \pm 1,5$) міс. відповідно. В I та II групах не спостерігалось переважання первинної або вторинної безплідності. Серед пацієнток III групи первинна безплідність – 14,2 % хворих – зустрічалася вдвічі частіше, ніж вторинна – 7,1 % хворих.

Спостерігається статистично вірогідне збільшення частоти гострих запальних захворювань органів малого таза в анамнезі у пацієнток I та II груп порівняно з жінками III, а особливо K групи ($P < 0,01$). Так, консервативне лікування з приводу загострення хронічного аднекситу або пельвіоперитоніту проходили практично 62,1 % пацієнток II групи, а у III групі – 40,9 % хворих. У 19,2 % пацієнток II групи, 15,4 % – I групи та у кожній десятій пацієнтки III групи в минулому спостерігалися больові напади АЯ, які лікувалися медикаментозно, а 5,7 % хворих II групи, 3,8 % I групи та 2,8 % пацієнток III групи раніше вже були оперовані з приводу анемічної клінічної форми АЯ. Крім того, в III групі практично вдвічі менше було пацієнток з оперативними втручаннями в анамнезі – 23,9 % хворих проти 42,4 та 40,0 % пацієнток в I та II групах відповідно ($P < 0,05$).

При вивченні клінічних проявів АЯ відмічено, що провідним клінічним симптомом АЯ є тазовий біль. У третини пацієнток із мінімальним гемоперитонеумом напад тазового болю мав раптовий характер з іррадіацією в пряму кишку, що обумовило раннє звертання хворих по медичну допомогу (протягом перших 2–4 год від початку нападу). Інтенсивність тазового болю посилювалася з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі. Якщо лише у 41,9 % пацієнток II групи тазовий біль мав раптовий характер, то серед жінок з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі більше 500 мл раптовий інтенсивний тазовий біль спостерігався у 69,2 % хворих. У кожній п'ятій жінки I групи, у кожній четвертій – II групи спостерігався взаємозв'язок між гострим нападом захворювання і статевим актом. Тільки у жінок III групи наявний статистично вірогідний зв'язок захворювання зі статевим актом, що спостерігалось у 34,0 % пацієнток.

У 2/3 випадків апоплексія яєчника у пацієнток I групи трапилася практично в середині типового для хворих менструального циклу – 13–15-та доба від початку

місячних. У 21,8 % хворих I групи гостре захворювання виникло в II половині МЦ – 16–30-та доба від початку місячних, а у 10,0 % жінок цієї групи захворювання почалося після затримки місячних, яка тривала від 2 до 40 діб і у середньому становила $(15,8 \pm 1,7)$ доби. На відміну від хворих, де АЯ супроводжувалася мінімальним гемоперитонеумом, у 2/3 хворих II і III груп виникнення нападу захворювання припало на лютеїнову фазу менструального циклу (після 16-ї доби МЦ). А у кожній п'ятій пацієнтки II групи та у кожній шостій III групи виникнення захворювання спостерігалось після 30-ї доби менструального циклу. Середній термін затримки місячних дорівнював у II групі $(18,8 \pm 2,1)$ доби, а у III групі – $(4,2 \pm 0,5)$ доби.

Жовте тіло без кістозної трансформації спричинювало яєчникову кровотечу з мінімальним гемоперитонеумом у 2/3 випадків у середині МЦ. У клінічних випадках, які супроводжувалися помірним і значним гемоперитонеумом, 2/3 припали на лютеїнову фазу МЦ. Макроперфорація ендометріом у трьох головних групах у 2/3 випадків також спостерігалась у II фазі МЦ. Найбільша кількість хворих із початком захворювання після 30-ї доби МЦ припала на пацієнток КЖТ підгруп: 56,6 % випадків у I групі та 57,5 і 58,1 % хворих у II та III групах відповідно. Середній термін затримки місячних у хворих із такою гістологічною структурою джерела апоплексії становив $(15,8 \pm 1,8)$ доби.

Під час ультразвукового дослідження у хворих з АЯ виявляли об'ємне утворення яєчника кістозної структури, сформоване внаслідок кровотечі в жовте тіло, в періовуляторний фолікул або у раніше сформоване пухлиноподібне утворення яєчника (ППУЯ), яке є джерелом інтраабдомінальної яєничкової кровотечі, – кістозне геморагічне утворення яєчника. Правостороння локалізація КГУЯ зустрічалась у 66,4 % випадків, тобто у 1,7 разу частіше ($P < 0,05$), ніж лівостороння. Ультразвукове зображення КГУЯ пов'язане як з різною морфологічною структурою джерела кровотечі, так і з поєднанням неоднорідних ділянок, виниклих внаслідок формування кров'яних згустків і їхнього лізису. Всі ехограми КГУЯ, виконані за допомогою транспіхвового датчика, нами були поділені на 6 типів залежно від форми джерела кровотечі, а також наявності на ехоскані геморагічного утворення щільного і рідинного компонентів.

Тип 1 – утворення неправильної форми діаметром до 3 см з нерівними, частіше хвилястими, контурами, з середньою та підвищеною ехогенністю з неоднорідною ділянкою в центрі, у не збільшеному за розмірами яєчнику. Тип 2 – у дещо збільшеному за розмірами яєчнику утворення місяце- або щілиноподібної форми, внутрішня ехоструктура якого поряд із рідинним вмістом має гіперехогенні включення неправильної форми. Тип 3 – КГУЯ зі щільним, суцільним, аморфним гіперехогенним вмістом. Тип 4 – на щільному, аморфному гіпоехогенному фоні помітний сітчастий або у вигляді губки рисунок із ниткоподібними смугами, що проходять у різних напрямках. Тип 5 – пухлиноподібне утворення складається окремо з рідинного і щільного компонентів. Тип 6 – велика кістозна порожнина з маленькою твердою частиною – капсулою кістозного утворення.

У пацієнток III групи спостерігалось переважання ехограм типів 1 і 2 та відсутність зображень типів 5 і 6, на відміну від пацієнток I групи. Так, ехограми КГУЯ типів 1 і 2 серед пацієнток III групи зустрічались у 30,8 та 44,4 % випадків, у

жінок II групи – у 19,4 та 27,5 % випадків, а у хворих I групи – тільки у 13,0 та 14,3 % жінок відповідно. До 78,5 % пацієнок з ехограмами типу 6 підлягали консервативному лікуванню. Найчастіше у хворих з АЯ з мінімальним та помірним гемоперитонеумом ультразвукові зображення типу 3 зустрічалися практично однаково часто – у 32,0 та 31,8 % випадків відповідно, на відміну від хворих із гемоперитонеумом більше 500 мл, де УЗ-зображення цього типу спостерігалось у 15,4 % випадків. Кількість зображень типів 4 і 5 прогресивно зменшується від I до III групи. Так, УЗ-зображення цих типів фіксувались у 15,7 та 14,3 % жінок I групи, у 15,9 та 5,4 % пацієнок II групи та у 9,8 і 0,0 % хворих III групи відповідно.

З метою визначення об'єму гемоперитонеума нами було запропоновано власну методику та отримано деклараційний патент на корисну модель № 480870 (Спосіб визначення об'єму гемоперитонеума у жінок з апоплексією яєчника / Гладчук І. З., Назаренко О. Я., Дунай Є. В. ; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. – № 480870 ; заявл. 05.08.2009; опубл. 10.03.2010, Бюл. № 5.) В основу запропонованої методики покладено завдання вдосконалення способу діагностики об'єму інтраабдомінальної крововтрати у жінок з АЯ шляхом виконання трансвагінального ультразвукового дослідження в сагітальній площині та виявлення рівня надлишкової рідини у дугласовому просторі. Залежно від рівня розташування стовпа вільної рідини відносно матки, всі ехограми були поділені на 4 типи: тип 1 – висота рівня рідини нижча або на рівні перешийки матки (рис. 1); тип 2 – ехогенна смужка рідини досягає середини тіла матки (рис. 2); тип 3 – ерогенна смужка рідини на рівні або вище за дно тіла матки (рис. 3); тип 4 – вільна рідина визначалася навколо яєчників і/або в міхурово-матковому просторі (рис. 4).

У жінок з інтраабдомінальною кровотечею до 200 мл рівень рідини не підіймався вище внутрішнього зів'язу матки у 48,5 % випадків, а у 24,6 % хворих рідина на ехограмах не спостерігалася. Ехограми 2-го і 3-го типів у пацієнок I групи спостерігалися у 21,0 і 5,7 % випадків відповідно. У жінок II групи найчастіше виявляли тазові ехограми 2-го і 1-го типів – 53,7 і 23,7 % випадків відповідно. Підвищення рівня вільної рідини до дна тіла матки та навколо яєчників і у міхурово-матковому просторі спостерігалось у 15,3 і 7,3 % пацієнок II групи відповідно. У жінок із внутрішньочеревною кровотечею понад 500 мл у 53,5 % випадків виявляли тазові ехограми типу 3. У 23,9 % хворих із гемоперитонеумом понад 500 мл спостерігались ехограми 4-го типу, але у 19,7 % жінок III групи стовпчик рідини був на середині тіла матки, а у 2,8 % хворих цієї групи зареєстрували ехограми 1-го типу.

Мікроскопічні дані, отримані при дослідженні мазків вагінальних виділень, забарвлених за Грамом, продемонстрували, що у 62,5 % хворих з апоплексією яєчника виявлено бактеріальний вагіноз і кольпіт, у 31,5 % пацієнок отримано проміжний тип мазка і тільки у 6,0 % жінок спостерігався нормоценоз піхви. Майже у всіх обстежених хворих з АЯ висівалися багатоконпонентні асоціації мікроорганізмів, серед яких найчастіше зустрічалися: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis* з гемолізом, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Echerichia coli*, *Corynebacterium*, *Candida albicans*. При проведенні імуноферментного аналізу (ІФА) сироватки крові й ПЛР-діагностики мазка з цервікального каналу у хворих з АЯ зареєстровано високу частоту інфекційних

агентів нового покоління: хламідіоз – у 58,9 % випадків, мікоплазмоз – у 30,0 % та уреаплазмоз – у 26,7 %.



Рис. 1. Ехограма 1-го типу: висота рівня рідини нижча або на рівні першийка матки



Рис. 2. Ехограма 2-го типу: ехогенна смужка рідини сягає середини тіла матки



Рис. 3. Ехограма 3-го типу: ехогенна смужка рідини на рівні або вище за дно тіла матки



Рис. 4. Ехограма 4-го типу: вільна рідина визначається навколо яєчників і/або в міхурово-матковому просторі

При дослідженні особливостей гормонального гомеостазу у пацієток з АЯ виявлена диспропорція секреції гонадотропних і статевих гормонів, яка помічається при порівнянні їх середніх вмістів з такими ж даними, отриманими у жінок контрольної групи у II фазу МЦ (рис. 5).

Але концентрації досліджуваних гормонів у більшості хворих практично не виходили за межі лабораторних норм. Найбільший дисбаланс серед гормонів гіпофізу спостерігався в секреції ЛГ. Так, середні показники ЛГ перевищували контрольні дані у КЖТ та Е підгрупах у 1,7–1,9 разу ($P < 0,05$). Найвища концентрація ЛГ спостерігалася серед пацієток, де морфологічна будова джерела кровотечі відповідала КЖТ і становила: $(11,56 \pm 1,36)$; $(11,68 \pm 1,35)$ та $(11,76 \pm 1,33)$

МО/л у I, II та III групах відповідно. Середня концентрація ПРЛ у всіх групах обстежених пацієнток не виходила за межі допустимої норми, але перевищувала середній показник контрольної групи у 1,2–1,3 разу.

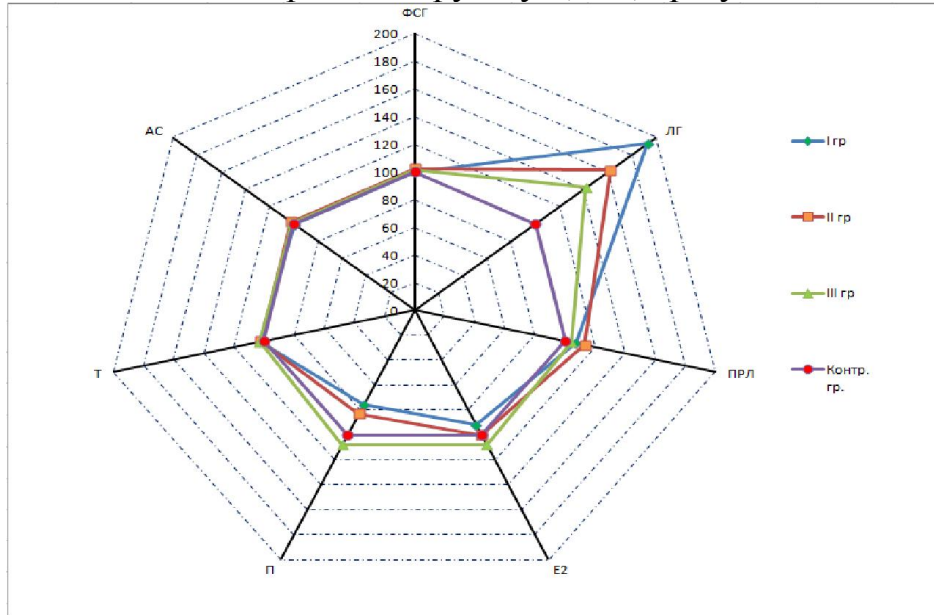


Рис. 5. Зміщення середнього вмісту гормонів у периферичній крові у хворих з апоплексією яєчників з різним об'ємом гемоперитонеума відносно групи контролю, %

Найбільше зниження вмісту П спостерігалось у жінок I та II груп, де джерелом кровотечі були КЖТ та Е. Так, середній вміст П у хворих ІКЖТ та ІКЖТ підгруп становив $(15,96 \pm 1,33)$ та $(14,47 \pm 1,32)$ МО/л; у хворих ІЕ та ІЕ підгруп – $(16,17 \pm 0,37)$ та $(17,84 \pm 0,36)$ МО/л відповідно. Вміст прогестерону у жінок цих морфологічних підгруп спирався на нижню межу норми, а його середній рівень був нижчим за показники контрольної групи майже вдвічі. Отримані дані дисбалансу секреції статевих гормонів свідчать про відносну функціональну недостатність жовтого тіла у хворих з АЯ.

При дослідженні гемостазіологічних властивостей крові у хворих з АЯ нами спостерігалися найбільші статистично значущі зміни у показниках первинного (судинно-тромбоцитарного) гемостазу ($P < 0,05$) та системи фібринолізу ($P < 0,05$). Так у пацієнток із гемоперитонеумом вище 500 мл у гострому періоді захворювання виявлено зниження кількості тромбоцитів та порушення їх агрегаційної функції за рахунок підвищення агрегаційної активності тромбоцитів (ААТ) в 1,6 разу відносно контрольної групи. Відхилень за межі норми у досліджуваних показниках судинно-тромбоцитарного гемостазу серед пацієнток I та II груп в жодному випадку не спостерігалось. Середня кількість тромбоцитів у пацієнток III групи була $163,2 \cdot 10^9$ /л. Максимальні зміни показника ААТ виявлено у пацієнток з ІКЖТ та ІЕ підгруп (20,3 та 20,8 с відповідно), що перевищувало показник контрольної групи та верхню межу допустимої норми досліджуваного параметра – 20 с.

При дослідженні фібринолітичної активності крові хворих на АЯ спостерігалось вторинне підвищення активності системи фібринолізу за рахунок зниження рівня плазміногену та росту вмісту продуктів деградації фібриногену і фібрину (ПДФ), що

у пацієнток III групи перевищувало контрольні дані у 1,8 разу ($P < 0,05$). Так, середній рівень ПДФ у всіх обстежених пацієнток I групи та жінок контрольної групи дорівнював 5 мкг/мл при нормі 10 мкг/мл. Також не виявлено відхилень від норми при дослідженні рівня D-димеру та показників плазміногену; результати співпадали з фізіологічною нормою параметра: 0,5 мкг/мл та 94,6 % відповідно.

Згідно з даними імунофлуоресцентного дослідження, ступінь експресії ендотеліоцитами і клітинами строми CD34, отже, адгезивні властивості ендотеліальної вистилки судин жовтого тіла і функціональна активність стромальних клітин жовтого тіла в спостереженнях всіх трьох груп різні (табл. 1). Так, показник оптичної щільності імунофлуоресценції ендотеліоцитів у судинах жовтого тіла яєчників виявився мінімальним у жінок III групи. У спостереженнях II групи він був вірогідно нижче такого в I групі. Подібна динаміка відмічена при дослідженні вмісту ендотеліну-1, максимальна кількість якого спостерігалась у контрольній та I групах, а мінімальна, як і експресія CD34, – у мікропрепаратах III групи. У базальних мембранах судин жовтого тіла відзначається наявність колагену IV типу, що відповідає сучасному уявленню про його фізіологічну локалізацію, однак у спостереженнях II та III груп відзначається вірогідне його збільшення. Між кількістю колагену IV типу в складі судинних базальних мембран і інтенсивністю експресії рецепторів до CD34 та вмісту ендотеліну-1 існує сильний негативний взаємозв'язок ($r = -0,7645$).

Таблиця 1

Імуногістохімічний аналіз структурних компонентів жовтого тіла/кісти жовтого тіла у хворих з апоплексією яєчників, $M \pm m$ ум. од. св.

Досліджуваний показник	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=27	Контрольна група, n=10
Колаген IV типу	0,89±0,04	1,32±0,04	1,49±0,03*	0,76±0,01
Ендотелін-1	0,29±0,02	0,23±0,03	0,14±0,02*	0,29±0,01
CD34 ендотелію капілярів	0,61±0,05	0,49±0,04	0,43±0,05*	0,64±0,03
Колаген I типу	4,10±0,37*	4,20±0,35	2,10±0,23	2,00±0,32
Колаген III типу	1,15±0,14	1,75±0,26	3,00±0,33*	2,81±0,27
Експресія CD95	9,20±0,46*	8,20±0,38	6,20±0,35	5,90±0,33
Прогестерон-продукуюча активність	15,10±0,40*	16,54±0,47	22,50±0,56	21,70±0,58

Примітка. * – різниця при порівнянні з аналогічним показником К групи ($p < 0,05$).

Ступінь виразності апоптозних змін у стромальних, судинних і епітеліальних клітинах (за результатами експресії CD95) достатньо високий у спостереженнях I та II груп і вірогідно нижчий у спостереженнях III групи: (9,20±0,46); (8,20±0,38) і (6,20±0,35) ум. од. відповідно. Прогестерон-продукуюча активність епітеліальних клітин жовтого тіла виявилася максимально напруженою в яєчниках спостережень III групи і мінімальною – в спостереженнях I та II груп. Між ступенем виразності апоптозу і рівнем прогестерон-продукуючої активності клітин виявляється сильний негативний кореляційний взаємозв'язок ($r = -0,785$).

Особливості утворення інтерстиціальних колагенів виявлені в стромі жовтих тіл у всіх досліджуваних групах. При цьому ці особливості односпрямовані в I та II групах, тоді як інтерстиціальне колагеноутворення в стромі жовтих тіл яєчників спостережень III групи значно відрізняється від перших двох. В I та II групах виявлені ознаки склерозу міжклітинної речовини стромального компонента жовтих тіл яєчників. У спостереженнях III групи, як і у контрольній групі, склеротичні зміни не виражені, ступінь дозрівання стромального компонента розцінюється як помірний (див. табл. 1).

Базуючись на результатах проведених досліджень, нами розроблено спосіб поетапного консервативного лікування апоплексії яєчника з мінімальним гемоперитонеумом. На першому етапі консервативного лікування проводиться комплексна гемостатична та протизапальна терапія у стаціонарних умовах на тлі динамічного клініко-лабораторного й ультразвукового спостереження. Після отримання результатів дослідження стану мікробіоценозу статевих шляхів та виявлення у біологічному матеріалі збудників запальних процесів статевих органів до лікування приєднували антибактеріальну терапію. При обов'язковій наявності стабільної гемодинаміки і показників червоної крові, за відсутності ехографічних ознак збільшення об'єму вільної рідини у дугласовому просторі, ефективність першого етапу консервативного лікування оцінювали за результатами зниження інтенсивності болювого синдрому згідно з опитуванням за цифровою рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS) та за чотирирівневою категоріальною вербальною шкалою (Verbal Rating Scale, VRS).

Через 6 год консервативного лікування у 92,0 % жінок тазовий біль оцінювався як помірний і за альгометричною шкалою NRS не перевищував 6 балів. У 8,0 % пацієнток тазовий біль на цей час оцінювався за шкалою NRS у 7 балів. Через 8 год лікування тазовий біль за шкалою NRS у 6 балів лишався у 5,0 % хворих. Відсутність позитивної динаміки у зменшенні інтенсивності тазового болю (менш ніж на 30–50 % від початку лікування), оціненого при опитуванні та при глибокій пальпації в надлобковій зоні, спонукала у 13,0 % хворих до припинення консервативного лікування через 6–8 год та виконання відстроченого невідкладного лапароскопічного оперативного втручання.

Другий етап консервативного лікування хворих ІК групи відбувався в амбулаторних умовах і був спрямований на заключне усунення інфекційного агента, виявленого у статевих шляхах пацієнток, та на регрес і повну елімінацію сформованого КГУЯ. Подальшу антибактеріальну терапію скеровували залежно від результатів мікробіологічного і ПЛР-досліджень виділень з дистальних статевих шляхів, а також імуноферментного аналізу сироватки крові. З метою припинення патологічної ЛГ гіперстимуляції, внаслідок виникаючої лютеїнової недостатності, до лікування додавали препарат прогестероноподібної дії дидрогестерон – 20 мг на добу, протягом 7–10 діб.

При порівнянні сонографічних результатів на 5-ту–7-му добу чергового менструального циклу традиційного та розробленого підходів консервативного лікування пацієнток з АЯ з'ясувалося, що через 2 тиж. лікування повний регрес КГУЯ у пацієнток ІК(Роз-л) підгрупи спостерігався у 54,8 % хворих, що було майже у 1,3 разу більше, ніж при традиційному підході. Хворих, в яких не спостерігалось зменшення КГУЯ в розмірах, серед пацієнток ІК(Тр-л) підгрупи було у 2,3 разу більше

– 26,6 %, ніж серед жінок ІК(Роз-л) підгрупи – 11,6 % (рис. 6).

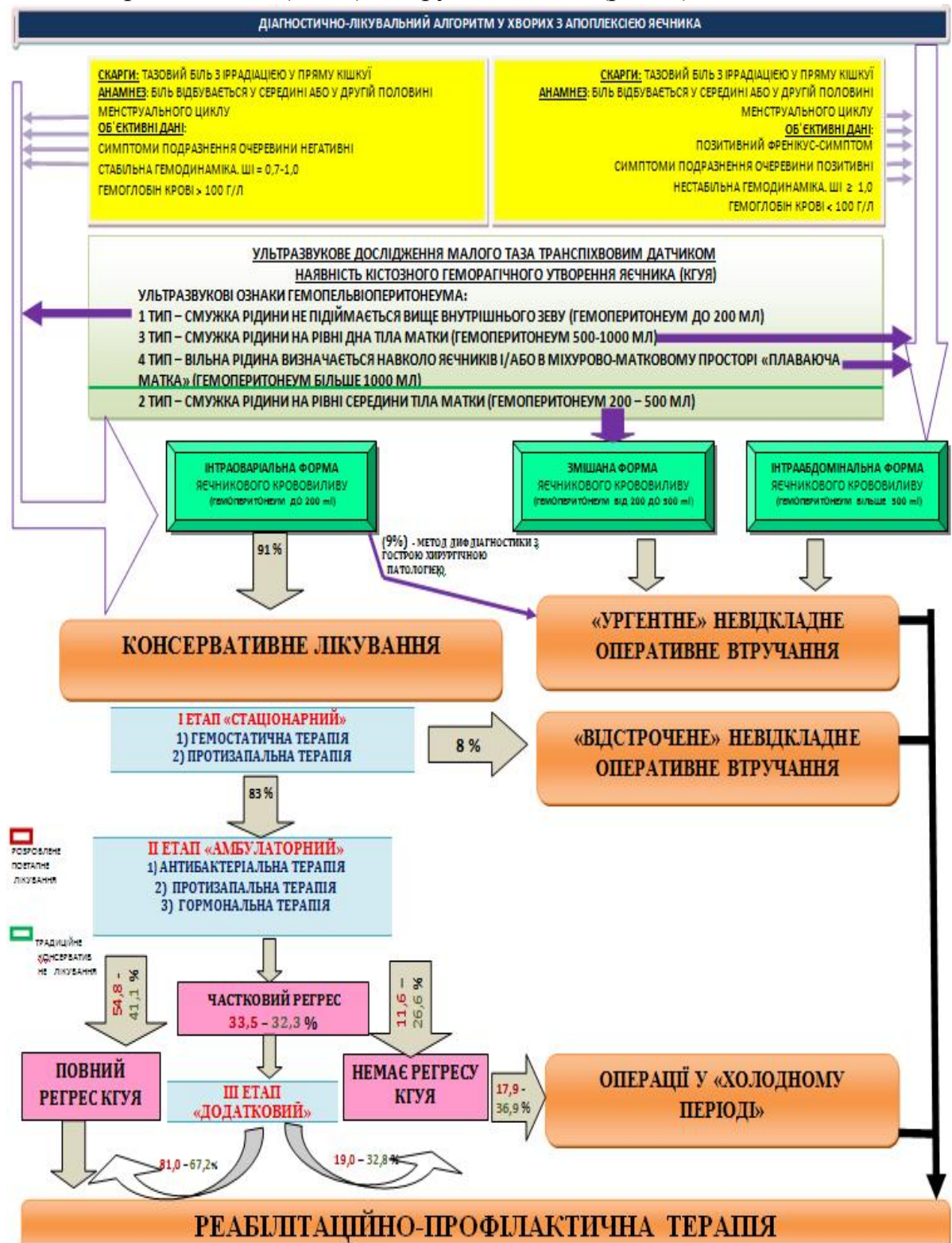


Рис. 6. Діагностично-лікувальний алгоритм у хворих з апоплексією яєчника
 Залежно від результатів другого етапу консервативного лікування пацієнтки ІК групи у подальшому підлягали одному з трьох лікувальних підходів. Жінки, в яких за даними УЗД повністю регресувало КГУЯ, тазовий біль зник або був наявний у вигляді незначного дискомфорту (оцінка за шкалою NRS в 1–2 бали), у подальшому підлягали реабілітаційно-профілактичній терапії. Таких пацієток у ІК(Роз-л) та

ІК(Тр-л) підгрупах було 54,8 та 41,1 % відповідно.

Пацієнткам, у яких не відбулося регресу КГУЯ більше ніж на 30,0–50,0 % від первинного об'єму, залишався тазовий біль з оцінкою за шкалою NRS в 4–5 балів, пропонували лапароскопічне хірургічне втручання у «холодному» періоді захворювання – 11,5 % пацієток ІК(Роз-л) підгрупи та 26,6 % хворих ІК(Тр-л) підгрупи. Жінкам з частковим регресом КГУЯ (до 50,0 % від первинного об'єму), незадовільним суб'єктивним самопочуттям та тазовим болем, приблизно оціненим у 2–3 бали за шкалою NRS, було запропоновано продовжити розпочате консервативне лікування з подальшим УЗ-контролем на 5-ту–7-му добу наступного менструального циклу. Всього третій етап консервативного лікування було призначено 33,5 % хворих ІК(Роз-л) підгрупи та 31,7 % – ІК(Тр-л) підгрупи.

Згідно результатів інтраопераційних даних у лапароскопічно оперованих хворих, статистично вірогідно частіше спайковий процес зустрічався серед пацієток I та II груп порівняно з хворими III групи. А саме, спайки органів малого таза I–II ступеня спостерігались у 18,4 та 20,3 %, а III–IV ступеня – у 37,3 та 30,8 % оперованих жінок I та II груп відповідно, що було у 1,3 та 4,8 разу частіше, ніж у жінок III групи.

Найбільша кількість хворих зі спайками, виниклими внаслідок запалення очеревини малого таза, спостерігалась у жінок ІКЖТ підгрупи: 20,8 % пацієток мали спайковий процес I–II, а 29,7 % – III–IV ступеня розповсюдження, на відміну від жінок III групи з цією же морфологічною будовою джерела кровотечі, у 19,1 % яких спостерігався лише спайковий процес I–II ступеня. Найменша статистично вірогідна частота сактосальпінксу спостерігалась у жінок ІІЖТ підгрупи, в яких лише у 11,4 % випадків виявили спайковий процес I–II ступеня та у 3,3 % хворих спостерігався однобічний гідросальпінкс.

Майже у 27,9 % пацієток ЖТ і КЖТ підгруп на очеревині малого таза знаходили одиничні вогнища ендометріозу. У хворих ІІЖТ підгрупи частота ендометріозу очеревини малого таза II стадії розповсюдження виявлена у 1,8 разу частіше, ніж у жінок ІЖТ підгрупи. Ендометріоз III стадії розповсюдження спостерігався у 5,6 % випадків АЯ у ІІКЖТ та ІІІКЖТ підгрупах. Ендометріоз IV стадії розповсюдження спостерігався лише у хворих Е та КЖТ підгруп у 8,3 та 1,7 % пацієток відповідно.

Традиційно найбільш розповсюдженою лапароскопічною «гемостатичною» операцією при АЯ є видалення джерела яєчничкової кровотечі шляхом резекції яєчника або цистектомії. При порівнянні оваріального резерву через 3 міс. після лапароскопічної резекції/цистектомії з таким у 20 здорових неоперованих жінок виявлено: підвищення базального рівня ФСГ після традиційного органозберігаючого оперативного лікування АЯ в 1,4 разу; зменшення середнього об'єму оперованого яєчника у 1,5 разу, що супроводжувалося компенсаторним збільшенням контрлатерального яєчника у 1,9 разу; зменшення кількості антральних фолікулів у ранню фолікулярну фазу в оперованому яєчнику в 2,2 разу; підвищення показників PI (пульсаційний індекс) і IR (індекс резистентності) в 1,4 разу; зниження PS (пікова систолічна швидкість кровотоку) в 1,5 разу (табл. 2).

Враховуючи, що у переважній більшості випадків АЯ виникає як ускладнений клінічний перебіг функціональних кіст яєчників та спостережуване виснаження

функціональних властивостей яєчника при його резекції, ми розробили фолікулозберігаючу «консервативну» методику виконання лапароскопічного оперативного втручання при АЯ, що супроводжується формуванням КГУЯ на базі крововиливу у функціональну кісту яєчника (Деклараційний патент на винахід № 103981 Спосіб оперативного лікування апоплексії яєчника / Гладчук І. З., Назаренко О. Я. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – Заявл. 23.01.2013; опубл. 10.12.2013, Бюл. №23).

При дослідженні оваріального резерву у жінок, оперованих із застосуванням розробленої фолікулозберігаючої «консервативної» методики, було помічено, що у хворих Л«конс» підгруп через 3 міс. після операції порівняно з традиційно оперованими хворими спостерігалось: зменшення базального рівня ФСГ в 1,2–1,3 разу; збільшення середнього об'єму оперованого яєчника у 1,3 разу без компенсаторного збільшення контрлатерального яєчника; збільшення кількості антральних фолікулів у ранню фолікулярну фазу в оперованому яєчнику в 1,7 разу; зниження показників PI та IR і підвищення PS у 1,3 разу (див. табл. 2).

Таблиця 2

Результати радіоімунного оваріоскопічного і доплерографічного досліджень у віддаленому післяопераційному періоді залежно від техніки оперативного втручання при апоплексії яєчників, M±m

Досліджуваний показник	Резекція яєчника/ цистектомія, n=30	Консервативна фолікулозберігаюча методика, n=30
ФСГ, МО/л (норма 3,5–12,5)	11,3±1,9	8,8±2,1
E ₂ , нмоль/л (норма 0,1–0,5)	0,29±0,07	0,31±0,10
Об'єм яєчників, см:		
– оперований	5,2±2,3	6,7±1,9
– неоперований	9,9±2,2	7,9±2,3
Кількість антральних фолікулів, п:		
– оперований яєчник	3,3±1,2	3,3±1,2
– неоперований яєчник	8,9±2,2	8,9±2,2
Пульсаційний індекс:		
– оперований яєчник	1,401±0,510	1,127±0,450
– неоперований яєчник	1,003±0,170	1,010±0,210
Індекс резистентності:		
– оперований яєчник	0,850±0,140	1,138±0,310
– неоперований яєчник	1,003±0,150	1,009±0,210
Пікова систолічна швидкість кровотоку, м/с:		
– оперований яєчник	0,073±0,035	0,091±0,044
– неоперований яєчник	0,111±0,055	0,107±0,056

Примітка. Різниця між групами вірогідна при $p < 0,05$.

Через 6 міс. після операції в оперованих жінок II та III груп здійснювали ультразвукову фолікулометрію з 10-го по 17-й день МЦ або до овуляції. В яєчнику після резекції у більшості випадків відбувається атрезія доміантного фолікула.

Використання розробленої «консервативної» методики серед пацієнок II групи сприяло зниженню кількості атрезій в оперованому яєчнику в 1,7 разу ($P < 0,05$). У хворих II та III груп порівняно з жінками контрольної групи лютеїнізація неовульованого фолікула (ЛНОФ) відбувається у 2,6 та 2,3 разу частіше серед пацієнок, оперованих за стандартною методикою резекції яєчника, та у 1,8 разу – при використанні «консервативної» методики. Порівняно зі здоровими жінками контрольної групи у хворих ІЛ та ІЛ підгруп також відбувається збільшення кількості випадків персистенції фолікула – у 2,3 та 2,0 разу відповідно, а у пацієнок ІЛ«конс» та ІЛ«конс» підгруп – у 1,7 та 1,3 разу (див. табл. 3).

Таблиця 3

Особливості оваріального циклу у віддаленому післяопераційному періоді залежно від техніки оперативного втручання при апоплексії яєчників, n (%)

Досліджуваний показник	Резекція яєчника/цистектомія, n=30	Консервативна фолікуло-зберігаюча методика, n=30	Контрольна група, n = 20	
			Правий яєчник	Лівий яєчник
Формування доміантного фолікула: – в оперованому яєчнику – в неоперованому яєчнику	8 (26,6 %) ** 22 (73,4 %)	13 (43,3 %) 17 (56,7 %)	11 (55,0 %)	9 (45,0 %)
Овуляторний цикл: – в оперованому яєчнику – в неоперованому яєчнику	1 (3,3 %) *** 8 (26,7 %)	4 (13,3 %) 12 (40,0 %)	8 (40,0 %)	7 (35,0 %)
За типом атрезії фолікула: – в оперованому яєчнику – в неоперованому яєчнику	5 (16,7 %) * 2 (6,7 %)	4 (13,3 %) –	–	1 (5,0 %)
За типом персистенції фолікула: – в оперованому яєчнику – в неоперованому яєчнику	1 (3,3 %) *** 6 (20,0 %)	2 (6,7 %) 2 (6,7 %)	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)
За типом ЛНОФ: – в оперованому яєчнику – в неоперованому яєчнику	1 (3,3 %) *** 7 (23,3 %)	3 (10,0 %) 3 (10,0 %)	2 (10,0 %)	–

Примітка. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у неоперованих хворих.

Інтраопераційні дані у лапароскопічно оперованих пацієнок I групи значною мірою розрізнялися залежно від терміну виконання оперативного втручання та застосовуваного консервативного лікування у жінок, оперованих у «холодному» періоді захворювання. Так, у 22,2 % пацієнок ІЛ підгрупи клінічна картина пов'язана з овуляторним синдромом, який супроводжувався незначним збільшенням геморагічного випоту, тому лапароскопія у цих жінок мала лише діагностичний характер. У кожній третій пацієнтки ІЛ підгрупи, де джерелом незначної припиненої кровотечі було жовте тіло без кістозної трансформації, через ламкість судин при біполярній коагуляції операцію розширювали до резекції яєчника. У 0,9 % пацієнок ІЛ підгрупи джерелом кровотечі була макроперфорація ендометріюми. У 10,1 % хворих діагностовано спайковий процес III–IV стадії, а у 7,4 % – одно- або

двобічний гідросальпінкс.

Згідно з інтраопераційними знахідками, причинами неефективності консервативного лікування пацієток ІЛ«відстр» підгрупи стали: у 79,9 % випадків – ендометріодні гетеротопії на очеревині малого таза; у 52,7 % хворих АЯ пов'язана з макроперфорацією ендометріоми, де зовнішній ендометріоз мав III–IV ступень розповсюдження; у кожній третій хворій кровотеча в порожнину кісти жовтого тіла відбувалася на тлі спайкового процесу III–IV стадії; тільки у 7,2 % випадків «відстрочена» лапароскопія мала лише діагностичний характер у пацієток з незначною припиненою кровотечею.

Повністю було виключено діагностичний характер лапароскопії у хворих після проведеного поетапного розробленого консервативного курсу лікування. Причиною персистенції КГУЯ були: спайковий процес органів малого таза III–IV ступеня розповсюдження – 43,1 % хворих та зовнішній ендометріоз – 75,4 % хворих. У 41,1 % хворих ступень розповсюдження ендометріодних гетеротопій відповідав III–IV стадії, а у кожній третій хворій оваріальна гематома була сформована на тлі ендометріодної кісти одного з яєчників.

Особливістю лапароскопічної операції при гемоперитонеумі більше 500 мл, було обов'язковим застосування запропонованого нами способу реінфузії аутокрові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції (Деклараційний патент України на винахід, № 22716, UA, МПК⁶: А61В17/00 / Одеський державний медичний університет ; І. З. Гладчук, М. А. Каштальян, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко). Реінфузія аутокрові за запропонованою нами методикою була виконана в 72,3 % хворих III групи. В 24,5 % пацієток вона поєднувалася з інтра- і післяопераційним переливанням донорської крові. В 11,9 % випадків дефіцит об'єму циркулюючої крові (ОЦК) відшкодовували донорською кров'ю, а в 15,7 % хворих з об'ємом гемоперитонеума більше 500 мл дефіцит ОЦК відшкодовували лише колоїдними і кристалоїдними розчинами. Як показали результати, перебіг раннього і пізнього післяопераційного періоду в пацієток з АЯ в III групі значною мірою залежав як від об'єму гемоперитонеума, так і від способу відшкодування дефіциту ОЦК. У випадках крововтрати до 500 мл післяопераційне перебування в стаціонарі всіх пацієток не перевищувало 2 доби. Серед хворих із крововтратою від 500 до 1000 мл середня тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі становила $(2,4 \pm 0,3)$ ліжко-дня. Пацієтки з реінфузією аутокрові перебували в стаціонарі не більше 2 діб, без реінфузії – від 2 до 5 діб, у середньому – $(2,9 \pm 0,5)$ ліжко-дня.

Пацієтки III групи, в яких об'єм гемоперитонеума перевищував 1000 мл, перебували в стаціонарі від 3 до 7 діб, у середньому – $(3,9 \pm 0,8)$ ліжко-дня. У тих випадках, коли інтраопераційно дефіцит ОЦК відшкодовувався аутокров'ю, середня тривалість перебування в стаціонарі становила $(3,4 \pm 0,6)$ ліжко-дня. У хворих з інтра- й післяопераційним відшкодуванням крововтрати тільки донорською кров'ю цей показник дорівнював $(5,7 \pm 1,0)$ ліжко-дня. Динаміка показників червоної крові та варіабельності серцевого ритму у віддаленому післяопераційному періоді, як і тривалість стаціонарного лікування у найближчому післяопераційному періоді, свідчили про наявність чіткої статистичної залежності ($P < 0,05$) відновлення компенсаторно-адаптаційних процесів у жінок з гемоперитонеумом більше 500 мл

як від об'єму крововтрати, так і від способу відшкодування дефіциту ОЦК.

У пацієток, які не отримували КОК або отримували їх лише короткий термін (до 3 міс.), перебіг віддаленого після захворювання періоду значною мірою залежав від попередньо проведених лікувальних заходів. Так, застосування розробленої поетапної консервативної терапії порівняно з традиційним медикаментозним лікуванням АЯ сприяє зниженню кількості рецидиву захворювання у 1,8 ($P < 0,05$) та збільшенню кількості вагітних у 1,4 ($P < 0,05$) рази. Циклічне застосування дидрогестерону у другій фазі МЦ після 3-місячного прийому КОК порівняно з тактикою спостереження додатково знижує ризик рецидиву захворювання у 1,5 рази ($P < 0,05$) та покращує репродуктивні наслідки у 1,6 рази ($P < 0,05$).

Найкращий перебіг віддаленого післяопераційного періоду у вигляді зниження кількості рецидивів у 1,5 рази, збільшення випадків вагітностей у 1,7 рази та зменшення тривалості терміну субфертилітету у 1,8 рази спостерігався у жінок I групи, лапароскопічно оперованих у «холодному» періоді захворювання, хоча серед цих хворих у 3,67 рази частіше, ніж у пацієток ІЛ підгрупи, спостерігався спайковий процес органів малого таза III–IV ступеня та розповсюджений ендометріоз очередини малого таза – у 3,58 рази.

Найгірші репродуктивні наслідки були у відкрито оперованих пацієток, що проявилось найменшою кількістю вагітних – 43,3 %, максимально тривалим терміном субфертилітету – 5,9 міс. та найбільшою кількістю випадків позаматкової вагітності – 16,9 %. За рахунок максимально ошадливого ставлення до фолікулярного апарату яєчника при застосуванні розробленої методики ендоскопічного лікування у пацієток II та III груп порівняно з хворими, яким виконувалася класична резекція яєчника або аднексектомія, відбувається: зменшення кількості рецидивів – у 1,5 та 1,4 рази відповідно, збільшення кількості вагітних у 1,2 рази в обох групах, а також скорочення субфертильного періоду в 1,3 рази.

Циклічне призначення дидрогестерону порівняно з традиційною тактикою спостереження знижує кількість рецидивів у 1,8–3,0 і у 1,9–4,7 рази в пацієток II та III груп. Серед пацієток, які отримували гомеопатично-вітамінний комплекс, порівняно з тими, хто підлягав лише диспансерному спостереженню, у 1,6–1,3 рази збільшилася кількість жінок з непорушеним менструальним циклом у II групі та у 1,6–1,4 рази – в III групі. Серед жінок, які отримували терапію дидрогестероном, максимальна кількість хворих з порушеним менструальним циклом спостерігалась у ІЛ підгрупі – 6 (15,0 %) пацієток, а найменша у ІЛ«конс» підгрупі – 2 (7,4 %) жінки.

Застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) у жінок репродуктивного віку з ендометріоз-асоційованими формами АЯ спричинює суттєве покращання результатів оперативного лікування хворих із даною патологією. Саме у цих пацієток протягом всього терміну спостереження не було рецидиву ендометріюїдної кісти. Однократні інтраоваріальні крововиливи спостерігалися лише у 10,8 % пацієток. Кількість жінок з помірним тазовим болем та порушеннями МЦ скоротилася до 16,1 та 19,5 % пацієток відповідно. Незважаючи на те, що у більшості жінок з ендометріоз-асоційованою формою АЯ, які

отримували аГнРГ+дидрогестерон-терапію, розповсюдженість зовнішнього ендометріозу була оцінена як II та III ступеня, 2/3 пацієток реалізували свої репродуктивні наміри у перші півроку після операції.

У пацієток ІК групи, які мали регулярні статеві стосунки протягом періоду більше року до виникнення АЯ, у разі відсутності факторів безплідності з боку статевого партнера, з метою дослідження прохідності маткових труб, стану очеревини малого таза та яєчників через 4 міс. після успішного консервативного лікування АЯ пропонували виконати трансвагінальну гідролaparоскопію (ТВГЛ) у умовах денного стаціонару. Додатковими показаннями до виконання ТВГЛ у програмі реабілітаційних заходів у пацієток з АЯ в анамнезі були: наявність протягом року повторних випадків АЯ з мінімальним гемоперитонеумом, а також відсутність бажаної вагітності після року регулярного статевого життя у разі відсутності патології спермограми у статевого партнера у раніше лапароскопічно оперованих з приводу АЯ пацієток.

За результатами ТВГЛ пацієтки були поділені на три групи: 1 – жінки, в яких була відсутня якась структурна патологія тубооваріального комплексу; 2 – пацієтки з незначними змінами з боку очеревини малого таза та придатків матки, які не потребують хірургічного лікування; 3 – хворі, в яких виявлено патологічні зміни тубооваріального комплексу, які впливають на фертильність та обумовлюють порушення фізіологічної фолікулолютеальної трансформації і потребують додаткового трансабдомінального лапароскопічного лікування. Як з'ясувалося, найбільша кількість патологічних змін з боку тубооваріального комплексу спостерігалася серед пацієток ІК групи – 47,0 % випадків, а у 24,3 % жінок, які раніше були оперовані лапароскопічно і не змогли протягом року реалізувати свої репродуктивні наміри, дані ТВГЛ потребували перегляду тактики реабілітаційно-профілактичних заходів. У 57,8 % випадків субфертильності у жінок репродуктивного віку з АЯ в анамнезі з боку внутрішніх статевих органів не виявляється якоїсь структурної патології, що потребує подальшої хірургічної корекції. Тому в програму обстеження таких пацієток доцільно включати мініінвазивну діагностику методом ТВГЛ, що дозволяє виділити жінок без структурної патології тубооваріального комплексу. Більш ніж у 2/3 випадків спостерігався повний збіг трансвагінального і трансабдомінального лапароскопічного діагнозів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення наукової та медико-соціальної проблеми, що знаходиться на перехресті невідкладної та репродуктивної гінекології, – збереження та відновлення генеративної функції у жінок з апоплексією яєчника. На підставі узагальнення даних епідеміологічних досліджень, особливостей клінічних, лабораторних, соноскопичних проявів та інтраопераційних даних розроблено систему неінвазивної диференціальної діагностики клініко-морфологічних форм захворювання та об'єму гемоперитонеума. Наведено клініко-теоретичні аспекти основних ланок ланцюга розвитку апоплексії яєчника та порушень репродуктивного здоров'я у жінок репродуктивного віку як до так і після

хірургічного лікування. Залежно від морфофункціональних особливостей яєчників та джерела апоплексії, об'єму внутрішньої кровотечі, мікробіоценозу статевих шляхів, супровідної генітальної патології розроблено оптимальний комплекс диференційованого консервативного, хірургічного та реабілітаційно-профілактичного лікування даної категорії хворих, що в сукупності привело до зменшення частоти рецидиву захворювання та покращання репродуктивної функції й якості життя жінки.

1. Встановлено, що частота виконання оперативних втручань з приводу АЯ на 10 000 жінок віком від 20 до 35 років складає $14,3 \pm 7,8$ операцій. З'ясовано що, у 49,8 % жінок репродуктивного віку, оперованих із приводу АЯ, інтраабдомінальна кровотеча не перевищувала 200 мл. Тільки в 10,1 % пацієнток операція виконувалася із застосуванням відеоендоскопічної техніки. В 43,5 % пацієнток, оперованих відкритим доступом, виконані органовидаляючі операції (оваріоектомія, аднексектомія). А серед лапароскопічних втручань 21,0 % мали лише діагностичний характер.

2. Комплексний облік клінічних, лабораторних і ультразвукових даних дає можливість встановити діагноз АЯ (92,3 %), визначити об'єм гемоперитонеума (83,7 %) і морфологічну структуру джерела кровотечі (72,5 %), що дозволяє уникнути зайвого оперативного втручання в 32,4 % випадків, віддаючи перевагу консервативним методам ведення хворих.

3. Мікробіоценоз статевих шляхів хворих з АЯ характеризується вірогідно частим виявленням патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів з вірогідно високою контамінацією. В 68,7 % хворих на АЯ виявляється специфічна урогенітальна інфекція: *Mycoplasma hominis* (43,3 %), *Ureaplasma urealiticum* (30,0 %) і *Chlamydia trachomatis* (57,0 %). Гіпофізарно-яєчниковий дисбаланс у хворих з АЯ спричинюється функціональною недостатністю жовтого тіла і проявляється зниженням секреції прогестерону та підвищеною секрецією лютеїнізуючого гормону. Найменше зниження середньої концентрації прогестерону й підвищення концентрації ЛГ порівняно з даними контрольної групи спостерігалось у хворих I та II груп: в 1,6–1,7 і в 1,6–1,8 разу відповідно.

4. Виявлено залежність об'єму гемоперитонеума при АЯ від ступеня дисфункціональних порушень мікроциркуляторного русла жовтого тіла – джерела оваріальної кровотечі – у вигляді зниження експресії ендотеліоцитами маркера функціональної активності й клітинної адгезії CD34 і протромбогенного, судинозвужувального фактора ендотеліну-1 у пацієнток з помірним і масивним об'ємом гемоперитонеума в 1,4–1,7 разу порівняно з даними в I та контрольній групах, що спричинює недостатнє спадання стінок судин і погіршує умови тромбоутворення.

5. У пацієнток I та II груп порівняно з хворими III групи спостерігається збільшення рівня склеротичних процесів у стромі жовтого тіла за рахунок нагромадження «зрілого» колагену I типу порівняно з колагеном III типу в 1,9 і 2,0 разу відповідно. Існує залежність між об'ємом гемоперитонеума при АЯ і функціональною активністю гормонпродукуючого епітелію, а також активністю апоптотичного процесу ($r = +0,75$). Збільшення товщини гранульозотекaluteїнового

шару жовтого тіла супроводжується ростом об'єму його кровопостачання. Зі збільшенням об'єму внутрішньочеревної кровотечі в пацієток III та II груп, порівняно з хворими I групи, спостерігається збільшення інтенсивності люмінесценції прогестеронсекретуючих клітин в 1,7 і 1,5 рази й зменшення інтенсивності люмінесценції при постановці імуногістохімічної реакції на проапоптотичний фактор CD95 в 1,5 і 1,3 рази ($r = +0,87$).

6. Аналіз змін ВСР у жінок з апоплексією яєчника з різними об'ємами внутрішньочеревної крововтрати із додатковою діагностичною метою допомагає в обґрунтуванні вибору подальшої тактики ведення цих пацієток. Помірно виражений ступінь активації захисних механізмів у пацієток I групи дозволяє здійснювати динамічне спостереження та проводити консервативне лікування. Дані про виражений ступінь активації адаптаційно-компенсаторних механізмів у пацієток II і III груп спонукають до активної хірургічної тактики. Дані ВСР дозволяють об'єктивно оцінити ступінь функціональної активності регуляторних систем організму жінок із різними об'ємами внутрішньочеревної крововтрати протягом післяопераційного періоду, тобто є одним із факторів об'єктивного аналізу ефективності проведеного лікування.

7. Розроблена патогенетично обґрунтована поетапна система індивідуальних консервативних лікувальних заходів у хворих на АЯ з мінімальним гемоперитонеумом, що враховує гормональний та інфектологічний статус хворої, порівняно з традиційною тактикою, підвищує кількість випадків регресу КГУЯ в 2,21 рази ($P < 0,001$), сприяє поліпшенню репродуктивної і менструальної функцій в 2,17 ($P < 0,001$) і 2,25 ($P < 0,001$) рази відповідно. Причинами неефективності консервативної терапії випадків АЯ, супроводжуваної мінімальним гемоперитонеумом, були макроперфорації ендометріом – 5,8 % випадків і формування КГУЯ на тлі розповсюдженого зовнішнього генітального ендометріозу в 7,3 % випадків або спайкового процесу малого таза III–IV ступеня – у 8,5 % хворих.

8. Активний диференційований діагностично-лікувальний алгоритм відбору хворих з АЯ за екстремністю виконання лапароскопічного втручання, орієнтована на клініко-лабораторні й ультразвукові дані, істотно поліпшила результати лікування за рахунок зниження кількості діагностичних лапароскопій з 21,0 до 7,1 % ($P < 0,01$), скоротила середню тривалість стаціонарного лікування і періоду непрацездатності – з 5,6 до 2,3 ліжко-днів і з 25,7 до 12,3 доби відповідно ($P < 0,01$), а за рахунок зниження хірургічної травми яєчника при виконанні операції в «холодному» періоді захворювання покращилися репродуктивні результати лікування з 33,6 до 58,0 % ($P < 0,05$) і знизилася частота рецидиву з 28,2 до 11,0 % ($P < 0,05$).

9. Реабілітація репродуктивної системи жінок після АЯ ґрунтується на лікуванні персистуючої урогенітальної інфекції з відновленням двофазного менструального циклу та корекції функціональної недостатності жовтого тіла яєчника. Циклічне застосування дидрогестерону й альтернативної гомеопатично-вітамінної терапії, порівняно із традиційним підходом динамічного спостереження і симптоматичної терапії, веде до зниження кількості рецидивів захворювання на 40,1 % ($P < 0,001$) і 20,6 % ($P < 0,001$) і підвищує репродуктивні результати в 2,2 ($P < 0,04$) і 1,8 ($P < 0,04$) рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм у хворих з апоплексією яєчника включає визначення клінічних проявів, лабораторних і соноскопичних даних, отриманих під час трансвагінального дослідження у сагітальній площині. У клінічно невизначених випадках лапароскопія лишається резервним та остаточним методом діагностики. *Ургентному* невідкладному лапароскопічному оперативному втручанню підлягають усі клінічні випадки, що супроводжуються гемоперитонеумом більше 200 мл.

2. Клініко-морфологічні форми АЯ з мінімальним гемоперитонеумом повинні підлягати консервативному лікуванню. Якщо у разі відсутності соноскопичних, клінічних і лабораторних ознак триваючої внутрішньої кровотечі протягом 6–8 год гемостатичної та протизапальної терапії не відбувається зменшення інтенсивності больового синдрому, потрібно виконувати *відстрочене* невідкладне ендоскопічне оперативне втручання.

3. При стабілізації клінічного стану пацієнтки, пригніченні больового синдрому на 50,0 % і більше, подальшу комплексну протизапальну терапію слід проводити в амбулаторних умовах з урахуванням результатів дослідження мікробного пейзажу статевих шляхів із корекцією прогестерон-дефіцитного стану препаратом дидрогестерон (10–20 мг/добу протягом 5–7 діб). Соноскопичний контроль слід здійснювати на 5-ту–7-му добу чергового менструального циклу і за відсутності КГУЯ призначати реабілітаційну терапію залежно від репродуктивних намірів пацієнтки, а в разі персистенції КГУЯ, слід виконувати лапароскопічне оперативне втручання в *«холодному»* періоді захворювання.

4. За 20–30 хв до ендоскопічного лікування АЯ, з метою підвищення коагуляційних властивостей системи гемостазу, пацієнтці слід призначати внутрішньовенно 250–500 мг розчину етамзилату та 250–500 мг розчину транексамової кислоти, а в разі формування КГУЯ операцію слід виконувати за *«консервативною»* фолікулозберігаючою методикою, що забезпечує надійний ендогемостаз, достатній цитоморфологічний контроль джерела кровотечі, максимальне збереження фолікулярного апарату яєчника та запобігає виникненню післяопераційного оваріосклерозу.

5. При виконанні ендоскопічної операції в умовах гемоперитонеума об'ємом 500 мл та більше на першому етапі типовим способом у черевній порожнині створюється пневмоперитонеум, вводяться оптика й інструменти. Після надання хворій положення Тренделенбурга здійснюється реінфузія аутокрові з черевної порожнини шляхом евакуації аутокрові з піддіафрагмальних та підпечінкового просторів аспіратором-іригатором, фільтрації її крізь мембрану крапельного пристрою для переливання крові, збирання у стерильний флакон з гемоконсервантом «глюгіцир» з розрахунку 100 мл на 500 мл аутокрові, а після перевірки 10–20 мл фільтрату на відсутність вільного аутогемоглобіну аутокрові інтраопераційно повертають у судинне русло пацієнтки. Після досягнення ендогемостазу санацію черевної порожнини треба виконувати кілька разів поперемінно у положенні Фоулера та Тренделенбурга. Дренування черевної

порожнини виконується за стандартною методикою.

6. Реабілітаційно-профілактичні заходи у жінок репродуктивного віку залежать від морфологічної структури джерела кровотечі, морфофункціонального стану статевих органів, репродуктивних намірів пацієнтки та від використаної у гострому періоді захворювання лікувальної тактики. Жінкам, зацікавленим у найскорішому заплідненні, після усунення збудників урогенітальної інфекції, слід призначати з 15-го по 25-й день менструального циклу дидрогестерон (10–20 мг/на добу). Якщо АЯ пов'язана з макроперфорацією ендометріюми або відбулася на тлі зовнішнього ендометріозу, незважаючи на репродуктивні наміри хворої, призначають курс лікування агоністами ГнРГ (гозерелін-ацетат по 3,6 мг підшкірно один раз на 28 днів). Після встановлення регулярного менструального циклу жінкам, зацікавленим у найскорішому заплідненні, слід призначати циклічну терапію дидрогестероном.

7. Пацієнткам, що проходили консервативне лікування або раніше були лапароскопічно оперовані з приводу АЯ, які мають генеративні порушення або високу частоту рецидивування захворювання (від 2 разів на рік і більше), необхідно виконувати ТВГЛ або на тлі прийому КОК, або на 5-ту–7-му добу менструального циклу з метою добору жінок, що потребують зміни тактики подальших реабілітаційно-профілактичних заходів. Відкрито оперованим пацієнткам, з генеративними порушеннями, необхідне проведення трансабдомінальної лапароскопії (ТЛ) на тлі прийому КОК, або на 5-ту–7-му добу менструального циклу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Назаренко О. Я. Сучасні інноваційні технології в діагностиці та лікуванні внутрішньочеревних кровотеч у гінекології : методичні рекомендації / В. М. Запорожан, І. З. Гладчук, Н. М. Рожковська, О. Я. Назаренко. – К., 2012. – 48 с.

2. Назаренко О. Я. Лапароскопія в діагностиці та лікуванні гострих гінекологічних захворювань / О. Я. Назаренко // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць Головного військового клінічного госпіталю МО України. – К. : МВЦ «Медінформ», 2007. – Вип. 12. – С. 125–128.

3. Назаренко О. Я. Лапароскопія в діагностиці і лікуванні апоплексії яєчника / О. Я. Назаренко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2007. – С. 485–488.

4. Назаренко О. Я. Віддалені результати хірургічного лікування апоплексії яєчника відкритим і лапароскопічним доступом / О. Я. Назаренко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2008. – С. 350–354.

6. Назаренко О. Я. Стан репродуктивної функції у жінок після хірургічного лікування апоплексії яєчника / О. Я. Назаренко // V Всеукраїнська конференція з ендоскопічної та інноваційної хірургії в гінекології : збірка тез. – 2008. – С. 47–49.

7. Назаренко О. Я. Післяопераційне ведення пацієнток, які перенесли апоплексію яєчника / О. Я. Назаренко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 5. –

С. 77–81.

8. Назаренко О. Я. Досвід використання лапароскопії в діагностиці та лікуванні доброякісних пухлин та пухлиноподібних процесів у жінок після менопаузи / О. Я. Назаренко // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 35–38.

9. Назаренко О. Я. Значение оценки вариабельности сердечного ритма в дифференциальной диагностике клинических форм апоплексии яичника / О. Я. Назаренко // Перспективи медицини та біології. – 2010. – Т. II, № 1 (Додаток). – С. 50–51.

10. Назаренко О. Я. Особенности эндовидеохирургии при массивных интраабдоминальных кровотечениях у женщин / О. Я. Назаренко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного университета им. С. М. Георгиевского. – 2010. – Т. 149, ч. IV. – С. 274–275.

11. Назаренко О. Я. Особенности гемотканевого барьера желтого тела при апоплексии яичника по данным экспрессии CD34 эндотелиоцитами и коллагена IV типа базальными мембранами капилляров / О. Я. Назаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3. – Т. 1 (94). – С. 78–82.

12. Назаренко О. Я. Характеристика стану слизових оболонок шийки матки й піхви за даними кольпоскопії та цитоморфологічного дослідження у хворих з апоплексією яєчника / О. Я. Назаренко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 4 (42), ч. 2. – С. 96–100.

13. Nazarenko O. Clinic and ultrasound parallels of ovarian intra-abdominal bleedings in the women of reproductive age / O. Nazarenko // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, N 11. – P. 447–454.

14. Назаренко О. Я. Оптимізація методів діагностики і хірургічного лікування внутрішньочеревних кровотеч яєчникового генезу / І. З. Гладчук, В. Д. Ліщук, О. Я. Назаренко, В. Д. Кожаков, О. В. Якименко // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць Головного військового клінічного госпіталю МО України. – К. : МВЦ «Медінформ», 2006. – С. 113–116. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

15. Назаренко О. Я. Лапароскопия при внутрибрюшных кровотечениях в гинекологии с умеренной, большой и массивной кровопотерей / О. Я. Назаренко, А. В. Шитова, А. В. Якименко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного университета им. С. М. Георгиевского. – 2007. – Т. 143, ч. III. – С. 179–182. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

17. Назаренко О. Я. Клінічні прояви апоплексії яєчника / О. Я. Назаренко, Г. В. Розмош, Євдокимова В. В. // Світ медицини та біології. – 2008. – № 1. – С. 64–67. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

18. Назаренко О. Я. Застосування оцінки варіабельності серцевого ритму як неспецифічної діагностики функціонального стану регуляторних систем організму при апоплексії яєчника / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов,

Г. В. Розмош // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного университета им. С. М. Георгиевского. 2008. – Т. 144, ч. III. – С. 45–47. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

19. Назаренко О. Я. Клінічні та ультразвукові ознаки крововиливу у яєчник / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко, Є. В. Дунай // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 82–85. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

20. Назаренко О. Я. Застосування аналізу варіабельності серцевого ритму з метою об'єктивізації визначення ефективності лікування жінок із внутрішньочеревними кровотечами генітального походження / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов // Здоров'є жінчини. – 2008. – № 2 (34). – С. 33–37. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

21. Назаренко О. Я. Ультразвукова діагностика гемоперитонеума в гінекології / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко, Є. В. Дунай // Репродуктивне здоров'є жінчини. – 2008. – № 5 (39). – С. 30–32. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

22. Назаренко О. Я. Стан регуляторних систем організму у пацієнок, які перенесли помірну, велику і масивну внутрішньочеревну крововтрату генітального походження, залежно від способів відшкодування дефіциту об'єму циркулюючої крові / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1 (111). – С. 50–54. (Дисертанту належать ідея дослідження, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка матеріалу, обґрунтування висновків).

23. Назаренко О. Я. Діагностика об'єму інтраабдомінальної кровотечі у пацієнок з апоплексією яєчника / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко, Є. В. Дунай // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1 (13). – С. 51–55. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

24. Назаренко О. Я. Особливості вегетативної регуляції хворих з апоплексією яєчника / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 2 (14). – С. 33–37. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

25. Назаренко О. Я. Можливість використання «стаціонару одного дня» в лікуванні синдрому гемоперитонеума в гінекології / І. З. Гладчук, М. А. Каштальян, О. Я. Назаренко, В. Ю. Шаповалов // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2009. – С. 144–148. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

26. Назаренко О. Я. Морфологічні зміни у тканині яєчника при апоплексії яєчника з середнім та великим об'ємом внутрішньочеревної кровотечі / В. А. Ситнікова, І. З. Гладчук, Т. О. Ліщиновська, О. Я. Назаренко // Вісник

проблем біології та медицини. – 2009. – Вип. 4. – С. 147–151. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

27. Назаренко О. Я. Трансвагінальна гідролапароскопія – сучасний метод візуальної діагностики в гінекології / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 29–33. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

28. Назаренко О. Я. Консервативна лапароскопічна хірургія в лікуванні неопластичних процесів яєчника / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, А. В. Залузник // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 119–125. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

29. Назаренко О. Я. Особливості жовтого тіла при апоплексії яєчника з мінімальною та помірною внутрішньочеревною кровотечею / В. А. Ситнікова, І. З. Гладчук, Т. О. Ліщиновська, О. Я. Назаренко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 1 (53). – С. 131–134. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

30. Назаренко О. Я. Трансвагінальна гідролапароскопія та діагностична лапароскопія у субфертильних пацієнток – порівнювальний аналіз / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 23–28. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

31. Назаренко О. Я. Морфологічні аспекти апоплексії яєчника при хронічних запальних захворюваннях репродуктивної системи у жінок / І. З. Гладчук, В. О. Ситнікова, О. Я. Назаренко, Т. О. Ліщиновська // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 1 (117). – С. 41–43. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

32. Назаренко О. Я. Сучасна концепція надання допомоги жінкам з яєчниковими крововиливами / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 3. – С. 70–75. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

33. Nazarenko O. Modern concept of ovarian hemorrhages treatment / I. Gladchuk, A. Volyanska, O. Nazarenko, V. Kozhakov // Zaawansowane Techniki Operacyjne w Ginekologii. Zaburzenia Statyki Narzadow Moczowo-Plciowych u Kobiet. – 2010. – P. 221–230. (статья на англ.) (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

34. Назаренко О. Я. Короткострокове перебування в стаціонарі та здійснення симультанних операцій в гінекологічних хворих з різноманітною хірургічною патологією на тлі адекватної антибіотикотерапії / В. В. Євдокимова, О. Я. Назаренко, Г. Б. Щербина, Л. М. Яцкова, В. Й. Тещук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2011. – № 1. – С. 107–112. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

35. Назаренко О. Я. Антибіотикотерапія інфекційних післяопераційних

ускладнень в умовах гінекологічного стаціонару у пацієнок з апоплексією яєчника на тлі ретроцервікального ендометріозу та аденоміозу / В. В. Євдокимова, О. Я. Назаренко, М. А. Каштальян, А. В. Шитова, І. А. Кобилянська // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, ч. 1 (56). – С. 58–60. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

37. Назаренко О. Я. Клініко-морфологічні аспекти апоплексії яєчника / В. О. Ситнікова, О. Я. Назаренко, Т. О. Ліщиновська, С. Е. Немазенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1–2 (55). – С. 181–184. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

38. Назаренко О. Я. Профілактика інфекційних ускладнень у клініці гінекології у пацієнок з ургентною гінекологічною патологією (апоплексія яєчника, розрив ендометріюми яєчника) препаратом «Тулізид» / В. В. Євдокимова, О. Я. Назаренко, Є. В. Попов // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць. – 2011. – Вип. 22. – С. 94–99. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

39. Назаренко О. Я. Характеристика контамінації умовно-патогенною мікрофлорою статевих шляхів у жінок з апоплексією яєчника / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Н. А. Димитрова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 3 (41), ч. 2. – С. 34–39. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

40. Nazarenko O. Ya. Current approaches to diagnostics and treatment of ovarian apoplexy / O. Ya. Nazarenko, V. L. Kozhakov // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 5 (133). – С. 60–65. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

41. Назаренко О. Я. Особливості виявлення специфічної урогенітальної інфекції у пацієнок з апоплексією яєчника / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Н. А. Димитрова // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 53–58. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

42. Назаренко О. Я. Особенности локализации коллагена I и III типов в строме желтого тела при апоплексии яичника / И. З. Гладчук, И. В. Сорокина, О. Я. Назаренко // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2012. – № 4 (57). – С. 38–42. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

43. Nazarenko O. The diagnosis of the intraabdominal hemorrhage amongst the patients with the ovarian apoplexy / I. Gladchuk, O. Nazarenko // European applied sciences. – 2013. – N 3 (1). – P. 58–61. (статья на англ.) (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

44. Nazarenko O. Ya. Peculiarities of postoperational period of patients with intraperitoneal bleeding of genital origin / I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, W. Zukow, A. Nalazek // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, N 9. – P. 41–54. (статья на

англ.) (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

45. Nazarenko O. Ya. Specific urogenital infection in the patients with urogenital non-purulent ovarian pathology / I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, R. Muszkieta, A. Nalazek, W. Zukow // *Journal of Health Sciences*. – 2013. – Vol. 3, N 10. – P. 173–184.

46. Nazarenko O. Ya. Laparoscopic surgery and treatment of ovarial apoplexy and tumor-lake formatins of ovaries / I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko // *Saglamliq (Health)*. – Baku. – 2013. – N 5. – P. 188–193. (стаття на англ.) (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

47. Назаренко О. Я. Миниинвазивные технологии в диагностике и лечении острой ганекологической патологии / И. З. Гладчук, О. Я. Назаренко // *Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии*. – 2013. – № 4 (65). – С. 29–31. (Дисертанту належать проведення досліджень, аналіз результатів, проведення статистичного аналізу).

48. Nazarenko O. Ya. Peculiarities of laparoscopic operations in massive intraperitoneal hemorrhages in gynecology / I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko // *Журнал им. Н. А. Джавахишвили «Экспериментальная и клиническая медицина»*. – Тбилиси. – 2014. – № 1. – С. 12–15. (стаття на англ.). (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку).

49. Деклараційний патент на корисну модель № 22716, UA, МПК⁶: А61В17/00. Спосіб реінфузії аутокрові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції / Гладчук І. З., Каштальян М. А., Назаренко О. Я., Якименко О. В. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – Заявл. 18.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5. (Дисертантом виконано патентний пошук, участь у розробці).

52. Деклараційний патент на корисну модель № 48080 Спосіб визначення об'єму гемоперитонеума в гінекології / Гладчук І. З., Назаренко О. Я., Дунай Є. В. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – Заявл. 05.08.2009 ; опубл. 10.03.2010, Бюл. № 5. (Дисертантом виконано патентний пошук, участь у розробці).

53. Деклараційний патент на винахід № 103980 Спосіб поетапного лікування апоплексії яєчника з мінімальним гемоперитонеумом / Гладчук І. З., Назаренко О. Я. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – Заявл. 23.01.2013; опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23. (Дисертантом виконано патентний пошук, участь у розробці).

54. Деклараційний патент на винахід № 103981 Спосіб оперативного лікування апоплексії яєчника / Гладчук І. З., Назаренко О. Я. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – Заявл. 23.01.2013; опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23. (Дисертантом виконано патентний пошук, участь у розробці).

61. Назаренко О. Я. Ендовідеохірургія внутрішньочеревних кровотеч яєчникової етіології / О. Я. Назаренко, О. В. Якименко // V Всеукраїнська конференція з ендоскопічної та інноваційної хірургії в гінекології : збірка тез. – 2008. – С. 63–65. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

62. Назаренко О. Я. Апоплексії яєчника та їх джерела / Т. О. Ліщівська, О. Я. Назаренко, В. О. Ситнікова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного университета им. С. М. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, ч. III. – С. 319. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

63. Назаренко О. Я. Опыт лечения гинекологических больных с синдромом гемоперитонеума в «стационаре одного дня» / И. З. Гладчук, О. Я. Назаренко // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : XXIII Междунар. конгресс с курсом эндоскопии. – М., 2010. – С. 222–223. (Дисертанту належать ідея дослідження, виконання клінічних спостережень, проведення статистичного аналізу).

АНОТАЦІЯ

Назаренко О. Я. Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Одеса, 2014.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності збереження та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з АЯ шляхом вдосконалення методів неінвазивної діагностики внутрішньочеревних кровотеч яєчничкової етіології, розробки патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму та реабілітаційно-профілактичної програми з урахуванням виявлених патогенетичних та морфофункціональних особливостей захворювання, а також можливостей сучасних інноваційних медичних технологій. На підставі теоретичного узагальнення даних епідеміологічних, гормональних досліджень, особливостей клінічних проявів соно-, відео- і морфоструктури джерела оваріальної кровотечі, стану мікробіоценозу статевих шляхів, системи гемостазу при АЯ патогенетично обґрунтовані і розроблені: система діагностики АЯ, диференційовані залежно від об'єму гемоперитонеума та морфоструктури джерела яєчничкової кровотечі способи поетапного консервативного та фолікулозберігаючого оперативного лікування, а також система комплексного реабілітаційно-профілактичного ведення, що в сукупності привело до зменшення кількості випадків рецидиву захворювання та відновлення репродуктивної функції при цій патології.

Ключові слова: апоплексія яєчника, гемоперитонеум, епідеміологія, репродуктивне здоров'я, патогенез, діагностика, лікування, реабілітація, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Назаренко О. Я. Апоплексия яичника у женщин репродуктивного возраста. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Одесса, 2014.

Диссертация посвящена повышению эффективности сохранения и восстановления репродуктивного здоровья у женщин с апоплексией яичника путем усовершенствования методов неинвазивной диагностики внутрибрюшных кровотечений яичниковой этиологии, разработке патогенетически обоснованного лечебно-диагностического алгоритма и реабилитационно-профилактической программы с учетом выявленных патогенетических и морфофункциональных особенностей заболевания, а также возможностей современных инновационных медицинских технологий.

У 78,1 % больных с АЯ патологический процесс развивался на фоне активизации патогенной, условно-патогенной и специфической инфекции внутренних половых органов, о чём свидетельствуют результаты исследования микробиоценоза биологических сред у больных с АЯ. Доказано, что АЯ возникает на фоне дисбаланса эндокринной системы, что проявляется в виде функциональной недостаточности жёлтого тела, сопровождающейся гонадотропиновой гиперстимуляцией. Максимальная выраженность функциональной недостаточности жёлтого тела яичника выявлена у пациенток с минимальным и умеренным объёмом гемоперитонеума.

Особенности образования интерстициальных коллагенов межклеточного вещества стромы однонаправлены в препаратах I и II групп в виде избыточного накопления «зрелого» коллагена 1-го типа, тогда как в строме желтых тел наблюдений III группы, как и в контрольной, преобладал «молодой» коллаген 3-го типа, что свидетельствовало о более выраженных склеротических изменениях в строме желтых тел больных с АЯ с минимальным и умеренным гемоперитонеумом. Выраженность апоптотических процессов, определяемая по уровню экспрессии CD95, достаточно высока в наблюдениях I и II групп и достоверно ниже в наблюдениях III группы. В то же время прогестерон-продуцирующая активность эпителиальных клеток желтого тела пациенток III группы оказалась максимально напряженной и превышала показатели контрольной группы. Минимальная прогестерон-продуцирующая активность наблюдалась при изучении микропрепаратов I и II групп.

Использование иммуногистохимических маркеров к CD34, эндотелину-1 и коллагену IV типа установило, что в сосудах желтых тел и кистах желтого тела яичника наблюдается прямая корреляционная связь между силой экспрессии коллагена IV типа, CD34 и эндотелина-1 и объемом гемоперитонеума. Во II и III группах исследования в микрососудах желтых телах наблюдалась прямая корреляционная связь между силой экспрессии коллагена IV типа и повышением гемоперитонеума, тогда как между силой экспрессии CD34, эндотелина-1 и объемом гемоперитонеума отмечена обратная связь, что может свидетельствовать о резком снижении клеточных метаболических и адгезивных свойств эндотелия, а также протромбогенного и сосудосуживающего потенциала у больных с АЯ с умеренным и значительным гемоперитонеумом.

В работе представлена объективная оценка подходов к лечению АЯ с минимальным гемоперитонеумом, что позволяет внести коррекцию в тактические основы, которые сложились от начала внедрения видеолапароскопических технологий. Проведен анализ функциональной активности яичников в отдаленном

послеоперационном периоде. Используя данные морфологических и гемостазиологических исследований, разработана фолликулосберегающая методика лапароскопической операции у пациенток с АЯ.

Предложены оптимальные схемы реабилитационно-профилактического ведения женщин после АЯ в зависимости от клинико-морфологических особенностей заболевания, примененной лечебной тактики и репродуктивных намерений пациентки, что улучшило репродуктивные результаты в 2,4 раза и уменьшило количество рецидивов заболевания в 3,7 раза. Доказана целесообразность дифференцированного применения плановых миниинвазивных эндоскопических вмешательств в программе реабилитационно-профилактических мероприятий у женщин с АЯ в анамнезе, с целью диагностики и лечения факторов, способствующих рецидивированию яичниковых кровоизлияний и угнетению репродуктивной функции.

Ключевые слова: апоплексия яичника, гемоперитонеум, эпидемиология, репродуктивное здоровье, патогенез, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика.

SUMMARY

Nazarenko O. Ya. Ovarian apoplexy in women of reproductive age. – As a manuscript.

Thesis for a doctor scientific degree by speciality 14.01.01 – obstetric and gynecology. - Odessa National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Odessa. - 2014.

The thesis is devoted to increasing of the effectiveness of women with ovarian apoplexy (OA) reproductive health keeping and restoration by intraperitoneal bleedings of ovarian etiology non-invasive diagnosis improvement, pathogenetically-based program of OA treatment, rehabilitation and prophylaxis performing out using identified both pathogenetic and morphofunctional peculiarities of the disease together with modern innovative medical technologies capabilities.

On the basis of theoretical generalization of data of epidemiological and hormonal investigations, peculiarities of clinical manifestations of sono-, video- and morphological structure of ovarian bleeding sources, genital tract microbiocenotic condition together with coagulative system activity investigation one could assume that there were developed and performed out in case of OA the following events: OA system of diagnosis, methods of staged conservative and follicle-preserving operative OA treatment that were differentiated according to both haemoperitoneum volume and ovarian bleeding source ultrastructure and the system of the rehabilitative-prophylactic complex observation of the named patients that lead to disease cases of recurrence quantity reduction and reproductive function restoration in condition of the named pathology.

Key words: ovarian apoplexy, haemoperitoneum, epidemiology, reproductive health, pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation, prophylaxis

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

ААТ	– агрегаційна активність тромбоцитів
аГнРГ	– агоністи гонадотропін-релізінг-гормону
АЯ	– апоплексія яєчника
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ГЛТШ	– гранульозотекaluteїновий шар
ЖТ	– жовте тіло
ЗСК	– зовнішня сполучнотканинна капсула
ІФА	– імуноферментний аналіз
К	– кортизол
КГУЯ	– кістозне геморагічне утворення яєчників
КІМ	– кардіоінтервалометрія
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛНОФ	– лютеїнізація неовульованого фолікула
МКА	– моноклональні антитіла
МЦ	– менструальний цикл
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПДФ	– продукти деградації фібриногену і фібрину
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ППУЯ	– пухлиноподібні утворення яєчників
ПРЛ	– пролактин
ТВГЛ	– трансвагінальна гідролароскопія
ТТГ	– тиреотропний гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
Ф	– фібриноген
ФІТЦ	– фенілізотіоціанат
ФСГ	– фолікулостимулювальний гормон
ІR	– індекс резистентності
PI	– пульсаційний індекс
PS	– пікова систолічна швидкість кровотоку

Підписано до друку . . .14. Тираж 100 екз. Ум. авт. арк. 1,9. Тираж 100 екз.