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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШОСТАК ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 618.11-089-071.1-02:618.17/.5-06-084

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ В АНАМНЕЗІ

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник: Вдовиченко Ю.П., чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Шостак Ю. М. Профілактика репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України. Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі на підставі вивчення клініко-лабораторних та інструментальних, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити структуру, методи та обсяг оперативних втручань при різній патології яєчників; оцінити порівняльні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі; встановити провідні причини високого рівня гестаційної патології в жінок з оперованими яєчниками в анамнезі; з'ясувати основні кореляційні залежності між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками; удосконалити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо зниження репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Об'єкт дослідження – репродуктивні втрати. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Методи дослідження – клінічні, лабораторні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

З метою визначення взаємозв'язку виконаного оперативного втручання на яєчниках в анамнезі з розвитком акушерських ускладнень

у вагітних, а також розробки патогенетично обгрунтованої схеми лікувально-профілактичних заходів було розроблено поетапний дизайн досліджень. На І етапі була проведена оцінка впливу хірургічного втручання на яєчниках на частоту невиношування та інших акушерських ускладнень на підставі аналізу медичної документації 200 пацієнток з операціями на яєчниках, яких було розподілено на три групи: група 1 – 100 жінок, прооперованих з приводу доброякісних новоутворень яєчників та пухлиноподібних новоутворень яєчників; група 2 – 50 жінок, прооперованих з приводу полікістозних яєчників; група 3 – 50 жінок, прооперованих з приводу апоплексії яєчника. На ІІ етапі були встановлені фактори ризику невиношування та інших акушерських ускладнень у 50 пацієнток, прооперованих з приводу патології яєчників (група 4) порівняно із 30 умовно здоровими вагітними без оперованих яєчників (контрольна група). На ІІІ етапі була проведена оцінка ефективності профілактики невиношування та інших акушерських ускладнень у 50 жінок із прооперованими яєчниками, які отримували удосконалений нами алгоритм (група 5) порівняно з 50 жінками із прооперованими яєчниками, у яких були використана загальноприйнята тактика ведення вагітності (група 4). Контрольна група була використана із ІІ етапу досліджень. Критерії включення пацієнток в дослідження на всіх етапах були: наявність оперативних втручань на яєчниках; вік від 18 до 40 років; інформаційна згода. Критерії виключення: багатоплідна вагітність, наявність аномалій розвитку плода в анамнезі, тяжка соматична патологія. Всі пацієнтки ІІ і ІІІ етапів проспективного дослідження були проінформовані про мету, методи дослідження, лікувально-профілактичні заходи і дали згоду на участь в них. На ІІІ етапі вагітним групи 5 протягом гестаційного періоду проводився контроль рівня гормонів крові, омоцистеїну, системи гемостазу і матково-плацентарно-плодового кровотоку, внутрішньоутробного стану

плода. Пацієнткам групи 5 рекомендовано: модифікація способу життя та харчової поведінки, прийом полівітамінів, антикоагулянтів, антиагрегантов і мікронізованого прогестерону. Рекомендації по модифікації способу життя і харчовій поведінці пердбачали включення в раціон харчування продуктів, що містять фолієву кислоту (зелені овочі, м'ясо, горіхи, фрукти і продукти з цілісного зерна); достатній питний режим (40-50 мл на один кілограм маси тіла); раціональну фізичну активність (аеробні і силові вправи, необхідні для підтримки впродовж вагітності хорошої, але не пікової форми і з мінімальним ризиком порушення рівноваги і травми плода); відмова від куріння та надмрного вжитку кави (не більше 300 міліграма на добу). З моменту включення в дослідження і до кінця II триместра вагітним призначали антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота 75 міліграм на добу). В удосконалену схему лікувально-профілактичних заходів у вагітних з оперованими яєчниками також був включений прийом мікронізованого прогестерону 400 мг на добу до 28 тижнів гестації і 200 мг на добу з 28 до 34 тижнів. При концентрації омоцистеїну в I триместрі >7,8 мкмоль/л вагітним з оперованими яєчниками додатково призначали 800 мкг фолатів/добу, а якщо рівень був менше 7,8 мкмоль/л, то дозування фолатів було 400 мкг/добу. Тактика ведення жінок групи 4 була відповідно загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Встановлено нові аспекти патогенезу репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі, які полягають у суттєвій ролі дизгормональних порушень (зниження рівня прогестерону та естрадіолу); змін системного гемостазу (підвищення рівня фібриногену та розчинних фібрін-мономерних комплексів на тлі зниження кількості тромбоцитів і антитромбіну III), а також збільшення концентрації гомоцистеїну, які починаються з I триместру та зберігаються до розродження. Науково встановлені кореляційні залежності між лабораторними

показниками у вагітних з оперованими яєчниками: зворотний взаємозв'язок між рівнем прогестерону в I триместрі і концентрацією гомоцистеїну впродовж всієї вагітності; зворотна кореляційна залежність рівня естрадіолу в I триместрі з концентрацією в I, II і III триместрі відповідно з рівнем гомоцистеїну; зворотний середній зв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і кількістю тромбоцитів в I триместрі; прямий взаємозв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і концентрацією фібриногену і розчинних фібрін-мономерних комплексів впродовж всієї вагітності; значимі коефіцієнти рангової кореляції між рівнем гомоцистеїном і гормонами крові: з прогестероном протягом всієї вагітності, а в I триместрі – з естрадіолом і хоріонічним гонадотропіном людини. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі на підставі використання направленої медикаментозної корекції. Вивчено порівняльні аспекти клініко-анамнестичні даних та перебігу вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Встановлено структуру, методи та обсяг оперативних втручань при різній патології яєчників та її хірургічним лікуванням. Проведено клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Представлено діагностичну інформативність різних лабораторних показників (вміст гормонів, системного гемостазу та гомоцистеїну) у ранній діагностиці гестаційних ускладнень у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі щодо зниження частоти репродуктивних втрат.

Результати проведених досліджень свідчать, що в структурі операцій на яєчниках у жінок із подальшою вагітністю переважають

доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення (50,0%) порівняно з полікістозними яєчниками (25,0%) та їх апоплексією (25,0%). Провідним методом оперативного лікування є лапароскопія (92,0%), при цьому частіше виконуються цистектомії (50,0%) та резекції (40,0%) порівняно з вимушеною аднексектомією (10,0%). Жінки з оперованими яєчниками в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку репродуктивних втрат (15,0%, з яких мимовільні аборти складають 63,3% і завмерла вагітність – 36,7%); загрози переривання у I триместрі (34,5%); у II (27,0%) та передчасних пологів (17,0%); плацентарної дисфункції (24,5%); прееклампсії (29,0%); гестаційної анемії (45,0%); передчасних пологів (13,5%); патологічних пологів (44,0%) та кесаревих розтинів (39,0%). У порівняльному аспекті в жінок із полікістозними яєчниками в анамнезі вище рівень загрози переривання у I та II триместрах (на 19,0%); плацентарної дисфункції (на 12,0%); патологічних пологів (на 38,5%) та абдомінальних розроджень (на 32,0% відповідно). Провідними причинами високого рівня гестаційної патології в жінок з оперованими яєчниками в анамнезі є дизгормональні порушення (зниження рівня прогестерону та естрадіолу); зміни системного гемостазу (підвищений рівень фібриногену та розчинних фібрін-мономерних комплексів на тлі зниження кількості тромбоцитів і антитромбіну III), а також збільшення концентрації гомоцистеїну. Ці зміни починаються з I триместру та зберігаються до розродження. При оцінці основних кореляційних залежностей між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі найбільш виражені встановлені у наступних випадках: зворотний взаємозв'язок між рівнем прогестерону в I триместрі і концентрацією гомоцистеїну впродовж всієї вагітності: $\rho = -0,8$; $\rho = -0,7$; $\rho = -0,6$ ($p<0,001$); зворотна кореляційна залежність рівня естрадіолу в I триместрі з концентрацією в I, II і III триместрі відповідно з рівнем гомоцистеїну: $\rho = -0,8$; $\rho = -0,7$; $\rho = -0,7$ ($p<0,001$);

зворотний середній зв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і кількістю тромбоцитів в I триместрі ρ = -0,5, у II ρ = -0,5 і в III триместрі ρ = -0,5 (p<0,001); прямий взаємозв'язок наголошується між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і концентрацією фібриногену і розчинних фібрін-мономерних комплексів впродовж всієї вагітності: ρ = 0,5; ρ = 0,5 і ρ = 0,4 (p<0,001); і ρ = 0,5; ρ = 0,6 і ρ = 0,5 (p<0,001); значимі коефіцієнти рангової кореляції отримані між гомоцистеїном і гормонами крові: з прогестероном протягом всієї вагітності (ρ = -0,8; ρ = -0,5; ρ = -0,6; p<0,001), а в I триместрі – з естрадіолом (ρ = -0,8; p<0,001) і хоріонічним гонадотропіном людини (ρ = -0,8; p<0,001). Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності (на 20,0%); загрози передчасних пологів (на 10,0%); гестаційної анемії (на 20,0%); плацентарної дисфункції (на 14,0%); прееклампсії (на 8,0%); репродуктивних втрат (на 12,0%); передчасних пологів (на 6,0%); касаревих розтинів (на 22,0%), а також попередити перинатальні втрати.

Ключові слова: репродуктивні втрати, діагностика, профілактика, операції на яєчниках.

ANNOTATION

Shostak Y. M. Prophylaxis of reproductive losses for women with the operated ovaries in anamnesis. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine. Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of reproductive losses for women with the operated ovaries in anamnesis on the basis of study clinical laboratory and instrumental, and also improvement of

algorithm of treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define structure, methods and volume of operative interferences at different pathology of ovaries; to estimate the comparative features of motion of pregnancy and births for women with the operated ovaries in anamnesis; to set leading reasons of high level of gestational pathology for women with the operated ovaries in anamnesis; to find out basic cross-correlation dependences between laboratory indexes for pregnant with the operated ovaries; to perfect the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures on the decline of reproductive losses for women with the operated ovaries in anamnesis. A research object is reproductive losses. The article of research is motion of pregnancy and births for women with the operated ovaries in anamnesis. Research methods – clinical, laboratory, echographic, cardiotocographic, doppler, morphological and statistical.

With the purpose of determination of intercommunication of the executed operative interference on ovaries in anamnesis with development of obstetric complications for pregnant, and also developments of the nosotropic grounded chart of treatment-and-prophylactic measures were developed stage-by-stage design of researches. On I the stage there was the conducted estimation of influence of surgical interference on ovaries on frequency of unmaturing and other obstetric complications on the basis of analysis of medical document 200 patients with operations on ovaries, which were up-diffused on three groups: group 1 – 100 women, ovaries and tumular new formations of ovaries operated concerning of high quality new formations; group 2 are 50 women, operated concerning polycystic ovaries; group 3 are 50 women, operated concerning the apoplexy of ovary. On the II stage there were the set factors of risk of unmaturing and other obstetric complications in 50 patients, operated concerning pathology of ovaries (group 4) by comparison to 30 de bene esse healthy pregnant without the operated ovaries

(control group). On the III stage there was the conducted estimation of efficiency of prophylaxis of unmaturing and other obstetric complications in 50 women with the operated ovaries, which got the algorithm (group 5) improved by us by comparison to 50 women with the operated ovaries, in which were the used generally accepted tactic of conduct of pregnancy (group 4). A control group was used from the II stage of researches. Criteria of including of patients in research on all stages were: a presence of operative interferences is on ovaries; age from 18 to 40 years; informative consent. Criteria of exception: multifetation, presence of anomalies of development of fetus in anamnesis, heavy somatic pathology. All patients II and the III stages of prospective research were informed about a purpose, research methods, treatment-and-prophylactic measures and gave consent to participation in them. On the III stage to pregnant of a group 5 during a gestational period control of level of hormones of blood was conducted, homocysteine, systems to hemostasis and uteroplacental-fetal blood stream, intrauterine state of fetus. It is recommended the patients of group 5: modification of way of life and food conduct, reception of multivitamins, anticoagulants, antiplatelet agents and micronized progesterone. Recommendations are on modification of way of life and food conduct of the anticipate plugging in the ration of food products which contain folic acid (green green-stuffs, meat, nuts, fruit and products, are from integral grain); sufficient drinkable mode (40-50 ml is on one kg of mass of body); rational physical activity (aerobic and power exercises, necessary for support during pregnancy of good, but form of not spades and with the minimum risk of unbalance and trauma of fetus); a waiver is of smoking and excessive consumption of coffee (a not more than 300 milligram is on days). From the moment of plugging in research and to the end of the II trimester to pregnant appointed antiplatelet agents (an acetophene is 75 milligrams on days). In the improved chart of treatment-and-prophylactic measures the pregnant with the operated ovaries also had

the included reception of micronized progesteroe 400 milligrams on days to 28 weeks gestation and 200 milligrams on days from 28 to 34 weeks. During the concentration of homocysteine in I trimeste r>7.8 mkmmol/l pregnant with the operated ovaries additionally appointed 800 mcg folates/day, and if a level was<7.8 mkmmol/l, then a dosage of folates was 400 mkg/day. Tactic of conduct of women is group 4 was accordingly the generally accepted treatment-and-prophylactic measures.

The new aspects of pathogeny of reproductive losses are set for women with the operated ovaries in anamnesis, which consist in substantial role is dyshormonal violations (decline of level of progesterone and estradiol); changes system to hemostasis (increase of level of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes on a background the decline of amount of thrombocytes and antithrombin III), and also increase concentrations of homocysteine, which begin from I to the trimester and saved to delivery. Cross-correlation dependences are scientifically set between laboratory indexes for pregnant with the operated ovaries: reverse intercommunication between the level of progesterone in I trimester and by the concentration of homocysteine during all pregnancy; reverse cross-correlation dependence of level of estradiol in I trimester with a concentration in I, II and the III trimester accordingly with the level of homocysteine; middle feed-back between the level of homocysteine in I trimester and by the amount of thrombocytes in I trimester; direct intercommunication between the level of homocysteine in I trimester and by the concentration of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes during all pregnancy; meaningful coefficients of grade correlation between a level homocysteine and hormones of blood: with progesterone during all pregnancy, and in I trimester – with an estradiol and human chorionic gonadotropine. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with the operated ovaries in

anamnesis on the basis of the use of the directed medicinal correction. Comparative aspects are studied clinical and anamnestic information and motion of pregnancy and births for women with the operated ovaries in anamnesis. A structure, methods and volume of operative interferences, is set at different pathology of ovaries and it by surgical treatment. The clinical analysis of motion of pregnancy, births and perinatal consequences is conducted for women with the operated ovaries in anamnesis. The diagnostic informing of different laboratory indexes (content of hormones, system to hemostasis and homocysteine) is presented in early diagnostics of gestational complications for women with the operated ovaries in anamnesis. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with the operated ovaries in anamnesis in relation to the decline of frequency of reproductive losses.

The results of the conducted researches testify that in the structure of operations on ovaries for women with subsequent pregnancy of high quality tumours and tumular educations (50.0%) prevail by comparison to polycystic ovaries (25.0%) and their apoplexy (25.0%). The leading method of operative treatment is laparoscopy (92.0%), here cystectomies (50.0%) and resections (40.0%) are more frequent executed by comparison to forced adnexectomy (10.0%). Women with the operated ovaries in anamnesis make the group of high risk in relation to development of reproductive losses (15.0%, from which involuntary abortions are 63.3% and stopping beating pregnancy – 36.7%); threats of breaking in I trimester (34.5%); in II (27.0%) and premature births (17.0%); placenta disfunction (24.5%); preeclampsia (29.0%); gestational anaemia (45.0%); premature births (13.5%); patho-logical labours (44.0%) and caesarian sections (39.0%). In a comparative aspect for women with polycystic ovaries in anamnesis higher level of threat of breaking in I and II trimesters (on 19.0%); placenta disfunction (on 12.0%); pathological labours (on 38.5%) and abdominal deliveries

(on 32.0% accordingly). By leading reasons of high level of gestational pathology women with the operated ovaries in anamnesis have dyshormonal violation (decline of level of progesterone and estradiol); changes system to hemostasis (enhanceable level of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes on a background the decline of amount of thrombocytes and antithrombin III), and also increase of concentration of homocysteine. These changes begin from I to the trimester and saved to delivery. At the estimation of basic cross-correlation dependences between laboratory indexes for pregnant with the operated ovaries in anamnesis the most expressed is set in the followings cases: reverse intercommunication between the level of progesterone in I trimester and by the concentration of homocysteine during all pregnancy: $\rho = -0.8$, $\rho = -0.7$, $\rho = -0.6$ ($p<0.001$); reverse cross-correlation dependence of level of estradiol in I trimester with a concentration in I, II and the III trimester accordingly with the level of homocysteine: $\rho = -0.8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,7$ ($p<0.001$); middle feed-back between the level of homocysteine in I trimester and by the amount of thrombocytes in I trimester $\rho = -0.5$, in II $\rho = -0.5$ and in the III trimester $\rho = -0.5$ ($p<0.001$); is direct intercommunication marked between the level of homocysteine in I trimester and by the concentration of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes during all pregnancy: $\rho = 0.5$ $\rho = 0.5$ and $\rho = 0.4$ ($p<0.001$); and $\rho = 0.5$ $\rho = 0.6$ and $\rho = 0.5$ ($p<0.001$); the meaningful coefficients of grade correlation are got between homocysteine and hormones of blood: with progesterone during all pregnancy ($\rho = -0.8$, $\rho = -0.5$, $\rho = -0.6$, $p<0.001$), and in I trimester – with an estradiol ($\rho = -0.8$, $p<0.001$) and human chorionic gonadotropine ($\rho = -0.8$, $p<0.001$). The use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us allows to reduce frequency of threat of terminating pregnancy (on 20.0%); threats of premature births (on 10.0%); gestational anaemia (on 20.0%); placenta disfunction (on 14.0%); preeclampsia (on 8.0%); reproductive losses

(on 12.0%); premature births (on 6.0%); caesarean sections (on 22.0%), and also to warn perinatal losses.

Keywords: reproductive losses, diagnostics, prophylaxis, operations on ovaries.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шостак Ю. Н. Тактика восстановления репродуктивной функции у женщин с оперированными яичниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 173-177.

2. Шостак Ю. М. Особливості плацентарної дисфункції у жінок з оперованими яєчниками з приводу ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 196-199.

3. Шостак Ю. М. Особливості перебігу вагітності у жінок з оперованими яєчниками та матковими трубами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 2. С. 61-65.

4. Шостак Ю.М. Оптимізація тактики ведення пацієнток с ановуляторним безпліддям на фоні оперованих яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 165-170.

5. Salmanov A. G., Shostak Y. M., Rud V. O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. Vol. 74, No. 6. 1355-1359. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

6. Шостак Ю. Н. Особливості лікування безпліддя у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені*

П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 261.

7. Шостак Ю. М. Репродуктивні наслідки у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 233.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 17

ВСТУП 18

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК З ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ 23

1.1 Сучасний стан проблеми репродуктивних втрат 23

1.2 Вплив оперативного лікування яєчників на репродуктивну функцію жінок 44

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 54

2.1 Дизайн досліджень. 54

2.2 Удосконалений алгоритм профілактики невиношування. 55

2.3 Методи дослідження. 56

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ В АНАМНЕЗІ 61

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ 66

4.1 Клініко-анамнестичі особливості пацієнток 66

4.2 Результати додаткових методів дослідження 71

4.3 Акушерські та перинатальні наслідки розродження 75

4.4 Кореляційний аналіз лабораторних і клінічних показників 81

РОЗДІЛ 5
ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК
ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ В АНАМНЕЗІ 84
5.1 Клінічна характеристика жінок 84
5.2 Чинники ризику і патогенез розвитку акушерських ускладнень 89
5.3 Вплив удосконаленого алгоритму на лабораторні показники 95
5.4 Клінічна ефективность удосконаленого алгоритму 98
РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 105
ВИСНОВКИ 123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 127
ДОДАТКИ 151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЯ – апоплексія яєчника

АТ ІІІ – антитромбін ІІІ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ГЦ – гомоцистеїн

ДГЕА-с -дегідроепіандростерон-сульфат

ДІ – довірчий нтервал

ДНЯ – доброякісні новоутворення яєчників

ІП – індекс пульсації

ІР – індекс резистентності

Е2 – естрадіол

ЗРП – затримка розвитку плода

МППК – матково-плацентарно-плодовий кровотік

П – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПНЯ – пухлиноподібні новоутворення яєчників

ПКЯ – полікістозні яєчники

ПМФ – порушення менструальної функції

ПЧ – протромбіновий час

ПІ – протромбіновий індекс

РФМФ – розчинний комплекс мономерів фібрину

СДВ – систоло-діастолічне співвідношення

ТЧ – тромбіновий час

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

OR – відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема репродуктивних втрат є однією з найважливіших у сучасному акушерстві у зв'язку з постійно зростаючою частотою за відсутності суттєвого зниження перинатальних втрат [12, 21]. Серед основних причин такої тенденції виділяють наступні: збільшення частоти початкових дисгормональних порушень, новоутворень яєчників тощо [57, 65].

Особливу групу ризику щодо розвитку репродуктивних втрат складають жінки з оперованими яєчниками в анамнезі [93, 139]. Зростання оперативних втручань на яєчниках, яке має місце останніми роками, пов'язують зі збільшенням частоти дизгормональних порушень, новоутворень яєчників, підвищенням ефективності діагностики за рахунок сучасних ехографічних та ендоскопічних технологій тощо [87, 142].

Не дивлячись на значне число наукових публікацій з проблеми репродуктивних втрат у жінок різних груп не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані своєчасної діагностики, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок з оперованими яєчниками.

Все вищевикладене з'явилося для нас підставою до проведення нашого наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров’я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було зниження частоти репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі на підставі вивчення клініко-лабораторних та інструментальних, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

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

1. Визначити структуру, методи та обсяг оперативних втручань при різній патології яєчників.

2. Оцінити порівняльні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі.

3. Встановити провідні причини високого рівня гестаційної патології в жінок з оперованими яєчниками в анамнезі.

4. З'ясувати основні кореляційні залежності між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками.

5. Удосконалити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо зниження репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі.

Об'єкт дослідження – репродуктивні втрати.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі.

Методи дослідження – клінічні, лабораторні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові аспекти патогенезу репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі, які полягають у суттєвій ролі дизгормональних порушень (зниження рівня прогестерону та естрадіолу); змін системного гемостазу (підвищення рівня фібриногену та розчинних фібрін-мономерних комплексів на тлі зниження кількості тромбоцитів і анти-

тромбіну III), а також збільшення концентрації гомоцистеїну, які починаються з I триместру та зберігаються до розродження.

Науково встановлені кореляційні залежності між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками: зворотний взаємозв'язок між рівнем прогестерону в I триместрі і концентрацією гомоцистеїну впродовж всієї вагітності; зворотна кореляційна залежність рівня естрадіолу в I триместрі з концентрацією в I, II і III триместрі відповідно з рівнем гомоцистеїну; зворотний середній зв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і кількістю тромбоцитів в I триместрі; прямий взаємозв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і концентрацією фібриногену і розчинних фібрін-мономерних комплексів упродовж всієї вагітності; значимі коефіцієнти рангової кореляції між рівнем гомоцистеїну і гормонами крові: з прогестероном протягом всієї вагітності, а в I триместрі – з естрадіолом і хоріонічним гонадотропіном людини.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі на підставі використання направленої медикаментозної корекції.

Практичне значення одержаних результатів. Вивчено порівняльні аспекти клініко-анамнестичні даних та перебігу вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Установлено структуру, методи та обсяг оперативних втручань при різній патології яєчників та її хірургічним лікуванням. Проведено клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі. Представлено діагностичну інформативність різних лабораторних показників (вміст гормонів, системного гемостазу та гомоцистеїну) у ранній діагностиці гестаційних ускладнень у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі щодо зниження частоти репродуктивних втрат.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2021 рр. Автором проведено ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 200 жінок з оперованими яєчниками в анамнезі та клініко-лабораторне і функціональне обстеження 100 жінок з оперованими яєчниками в анамнезі, які отримували різні алгоритми діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів.

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

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2020 рр.); на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ); на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 4 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 2 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 153 сторінках друкованого тексту (список використаних джерел посідає 24 сторінки), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми профілактики репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що включає 220 джерел (126 – кирилицею і 94 – латиною). Роботу ілюстровано 21 таблицею та 5 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК З ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ

1.1 Сучасний стан проблеми репродуктивних втрат

В Україні сьогодні демографічні проблеми мають вкрай несприятливий характер. Останні роки ознаменувалися безпрецедентною демографічною кризою на тлі погіршення репродуктивного здоров'я нації. У зв'язку з цим проблема збереження кожної вагітності є вкрай актуальною як для родини, так і для суспільства в цілому, а вивчення етіопатогенеттичних аспектів невиношування є першочерговим завданням сучасного акушерства [5, 10, 14, 21, 55, 89, 190].

Проблема збереження здоров’я нації в Україні сьогодні стоїть дуже гостро. Показники гінекологічної захворюваності є одними з основних критеріїв репродуктивного здоров`я. Літературні джерела вказують на загальноприйняте положення про те, що репродуктивне здоров`я визначається гармонійністю і збалансованістю статевого, фізичного, сексуального, психологічного та соматичного здоров`я. Встановлено, що при оцінці ефективності лікування гінекологічних захворювань слід аналізувати їх поширеність і пріоритетність чинників ризику, що впливають на клінічні характеристики, динаміку показників якості життя та клініко-функціональні зміни жінок, а у процесі реалізації організаційно-клінічних заходів потрібне поліпшення системи ранньої діагностики та підвищення якості спеціалізованої медичної допомоги [9, 10, 14, 29, 36, 59, 70, 73, 104, 105, 108, 191] .

Науковці зазначають, що навіть стислий нарис сучасних уявлень щодо проблеми невиношування вагітності (НВ) дозволяє зрозуміти надзвичайну складність цієї патології, що перебуває під впливом

загальних глобальних змін у сучасному світі, і це збільшує значущість еволюції наукових підходів, які визначають роль акушерської служби в збереженні і зміцненні здоров'я людини, сім'ї, суспільства. Як свідчать літературні джерела, частота НВ залишається стабільно високою та перебуває на рівні 10–30% [2, 14, 56, 72, 86, 134, 192].

Більшість авторів вважають, що НВ – це універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на виражене неблагополуччя у стані здоров’я вагітної чи плода (пов’язане з перенесеними інфекційними захворюваннями, ендокринною патологією та іншими несприятливими факторами внутрішньої чи зовнішньої природи), котрі клінічно проявляються самовільним перериванням вагітності у різні терміни від зачаття до 37 тижнів вагітності [38, 56, 67, 75, 101, 119, 164, 166, 193].

За терміном виникнення розрізняють: а) самовільний викидень (до 12 тижнів – ранній самовільний аборт; у 13-22 тижнів – пізній самовільний аборт, б) передчасні пологи (у 23-27 тижнів – ранні передчасні пологи; у 28-36 тижнів – передчасні пологи). Доведено, що прямі репродуктивні втрати від НВ в Україні щорічно нараховують 36-40 тисяч ненароджених бажаних дітей [22, 56, 70, 72, 77].

З огляду на значущість цієї проблеми, незважаючи на існуючий прогрес, досягнутий в останні десятиліття в акушерстві та гінекології, вчені наголошують, що особливого значення набуває питання підготовки та ведення вагітності у жінок зі звичним невиношуванням (ЗН) [14, 17, 29, 37, 44, 67].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЗН – це наявність в анамнезі жінки 3 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тиж. За визначенням American Society for Reproductive Medicine (2015), ЗН – це наявність в анамнезі жінки двох та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тиж. Вітчизняний клінічний протокол з акушерської допомоги «Невино-

шування вагітності» (Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008) також визначає ЗН як наявність в анамнезі жінки 2 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тиж, але додатково вводить такі поняття, як «вторинний звичний викидень», – якщо серії цих епізодів передувала нормальна успішна вагітність, а якщо ні – «первинний звичний викидень» [22, 77, 86, 107, 133, 172, 176, 183, 210].

На сучасному етапі у світовій літературі прийнятий термін «звична втрата вагітності» (recurrent pregnancy loss), а не звичний аборт. Це зумовлено тим, що в І триместрі в 75 % випадків спочатку відбувається загибель ембріона, а пізніше з'являються клінічні ознаки загрози переривання або викидня [133, 162, 171, 184, 194, 211].

Отже, науковці вказують, що при двох послідовних викиднях, не очікуючи наступного, вкрай важливо замислитися над причинами, провести реабілітацію репродуктивної функції, віднести подружню пару до категорії пренатального і перинатального ризику з подальшим обстеженням і проведенням комплексу заходів з підготовки до наступної вагітності [86, 133, 194, 195, 206].

Вчені встановили, що частота ранніх самовільних викиднів в популяції становить 3–5%, ризик втрати після одного викидня сягає вже 13-17%, після двох самовільних викиднів ризик втрати бажаної вагітності зростає до 36-38%. За іншими даними, ці цифри є ще вищими – 20-25 і 30-45%, відповідно. Тому деякі автори наполягають на ретельному обстеженні та проведенні прегравідарної підготовки навіть після однієї втрати вагітності [7, 96, 136, 163, 173].

За сучасним уявленням, етіологія НВ є різноманітною і залежить від багатьох чинників. Мимовільний аборт часто є наслідком не однієї, а декількох причин, які діють одночасно або послідовно [57, 72, 79, 148, 196, 206].

Науковці вважають, що з'ясування причин звичної втрати вагітності є надзвичайно важливим, оскільки, знаючи етіологію і патогенез невиношування, можна диференційовано підходити до питань діагностики і тактики ведення вагітності [58, 148, 175, 195, 180, 206, 215].

Серед причин НВ вчені виділяють наступні.

1. Генетичні фактори: до 70% становлять летальні хромосомні аномалії, що можна розглядати як інструмент природного відбору.

2. Анатомічні аномалії, але їх корекція у період вагітності найчастіше є технічно неможливою.

3. Порушення імунологічних процесів: доказова база ефективної терапії цих порушень відсутня, у ряді випадків – не можлива.

4. Інфекційні захворювання: на сьогодні вже зібрані докази щодо їх впливу на перебіг вагітності та розвиток плода. Але проведення скринінгу на визначення інфекцій, які можуть бути пов'язані із внутрішньоутробним ураженням, не рекомендоване у зв'язку з відсутністю доказів ефективності специфічної терапії та її впливу на збереження вагітності. Згідно з вітчизняними протоколами, скринінг проводиться на визначення вірусу імунодефіциту людини, гепатиту В.

5. Порушення ендокринного статусу призводять до загрози як зачаття, так і перебігу вагітності. Ці порушення поділяють на дві групи: перша – гіперандрогенія, цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, розлади секреції пролактину, друга – стани, що призводять до дефіциту прогестерону [7, 10, 24, 32, 43, 57, 70, 72, 101, 117, 119].

Деякими вченими доведено, що спектр клінічних причин ЗН є набагато більшим, а частота аномального каріотипу ембріона набагато нижчою, ніж при спорадичному [21, 29, 118].

Більшість авторів вважають, що відсутність зниження частоти ЗН свідчить про неподолані труднощі як у розумінні цієї патології, так і

у веденні пацієнток із загрозою переривання. По-перше, вони зумовлені багатофакторністю етіології і патогенетичних механізмів, по-друге – відсутністю в реальній клінічній практиці адекватного моніторингу перебігу вагітності, прогнозування ускладнень, та прегравідарної підготовки [1, 17, 67, 71, 160, 200].

Одна з причин ЗН давно асоціюються з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ). Дослідження показують, що у жінок із повторним спонтанним абортом в анамнезі є гістологічні дані НЛФ у 32,5-60,0% випадків у неконцептивних циклах [33, 69, 96, 120].

Пряма перевірка НЛФ, з використанням критеріїв сироваткових рівнів прогестерону (П), була проведена Horta та його співробітниками під час дослідження, в якому зразки сироватки відбирали протягом лютеїнової фази у жінок, які в анамнезі мали повторні спонтанні аборти. Вони показали значно нижчий рівень П в лютеїнові дні з 3 по 12 дні після овуляції, порівняно з групою контролю [75, 168].

У дослідженні Babalioglu та його колег, в якому одночасно вимірювались рівні П в середній лютеїновій фазі в сироватці крові та досліджувались зразки біоптату ендометрія у II фазі менструального циклу, було встановлено, що жінки з рецидивуючими спонтанними абортами, також мали значно нижчий рівень П в сироватці крові та тканині ендометрія [12, 78, 138, 139, 154, 187].

Вітчизняні автори вказують, що при ЗН з перериванням вагітності у 7-10 тижнів провідними причинами стають гормональні порушення за такими патогенетичними механізмами: НЛФ будь якого генезу, гіперандрогенія і, як наслідок, порушення фолікулогенезу, гіпоестрогенія на етапі вибору домінантного фолікула, аномальний розвиток або перезрівання яйцеклітини, неповноцінне формування жовтого тіла, неповна секреторна трансформація ендометрію. У результаті цих порушень відбувається неповноцінна інвазія трофобласту й формується неповноцінний хоріон [17, 38, 69, 100, 106].

У попередженні ЗН доведено роль ендогенного П, який не тільки викликає секреторну трансформацію ендометрію, готує його до імплантації, сприяє зростанню, розвитку і васкуляризації міометрію, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів, але опосередковано, за допомогою Т-лімфоцитів, гальмує реакцію відторгнення плода за рахунок пригнічення продукції Т хелперів 1-цитокінів і зміщення балансу Т хелперів 1/2 у бік переваги Т хелеперів 2 [37, 38, 44, 47, 67, 155].

Літературні дані говорять, що для материнського організму фетоплацентарна система являє собою імунологічно чужорідний (наполовину) трансплантат, що викликає відповідну реакцію з боку її власної імунної системи. Як чужорідна тканина виступає трофобласт, розвиток якого включає певну послідовність імунних механізмів в організмі матері, спрямованих на збереження вагітності. Надзвичайно важливою є значимість основного протектора вагітності – ендогенного П, його участь і вплив на загальні і локальні імунні механізми. Взаємодія П з рецепторами лімфоцитів призводить до синтезу прогестерон-індукованого блокуючого фактора (ПІБФ) лімфоцитами та децидуальними клітинами, який сприяє збереженню вагітності шляхом блокади основних механізмів відторгнення плода. На тлі достатнього рівня П ПІБФ викликає синтез асиметричних антитіл, які маскують антигени плода від материнської імунної системи, пригнічення активності лімфокін-активованих клітин, які здатні руйнувати клітини трофобласту і ембріона, блокаду трансформації натуральних кілерів в лімфокін-активовані клітини з попередженням реалізації їх прямої цитотоксичної дії на клітини ембріона і трофобласту та переривання вагітності. Саме під впливом П ПІБФ спостерігається збільшення Т-хелперів 2 і продукції ними протизапальних цитокінів при одночасному зменшенні Т-хелперів 1 [67, 99, 120, 121, 152, 159].

Таким чином, при адекватній продукції П ПІБФ запускає клітинно-гуморальні імунні механізми, пригнічує вторинне запалення і мікротромбоутворення на рівні ембріохоріальної / фетоплацентарної системи, що і обумовлює прогресування вагітності. Процес імплантації представляє собою не односторонній процес активної інвазії, а своєрідний ензиматичний «обмін» між бластоцистою і ендометрієм, для якого необхідна гормональна стимуляція і певна готовність ендометрію, що забезпечує П. У процесі підготовки до імплантації під впливом П в ендометрії відбувається підвищення вмісту інгібітору активації плазміногену типу 1 і зниження рівня активаторів плазміногену тканинного і урокіназного типів, металопротеаз матриксу та вазоконстриктору ендотеліну 1, що визначає суттєву роль фібринолітичної системи в процесах запліднення, адгезії й імплантації ембріона [17, 44, 99, 114, 132].

Науковий інтерес має розгляд ролі НЛФ у розвитку ретрохоріальних гематом і вагінальних кровотеч та як наслідок ЗН.

Дослідження шляхів розв'язання проблеми НВ на тлі ретрохоріальних гематом зосереджені на сьогодні у декількох напрямках – визначення можливості прогнозування ускладнення, принципи своєчасної діагностики та адекватної терапії, спрямованої як на пролонгування вагітності, так і на попередження несприятливих акушерських і перинатальних наслідків. Встановлення діагнозу ретрохоріальних гематом при наявності живого генетично нормального ембріону вимагає призначення патогенетичної терапії, яка сьогодні ґрунтується на гестагено- й антифібринолітичній терапії. Доведено, що при збільшенні дефіциту ендогенного П в критичні терміни (6-8 і 12 тижнів) його нестача може бути компенсована тільки ззовні. На рівні доведеної токолітичної, гемостатичної й імуномодулюючої дії П сприяє стабілізації ретрохоріальних гематом. П підвищує рівень фібриногену, первин-

ного ініціатора коагуляції, а також концентрацію інгібітору активатора плазміногену 1. Поряд з цим П бере участь в інгібуванні активності металопротеїназ, що сприяє стабілізації ендометріальної строми і судинного компоненту позаклітинного матриксу. Незважаючи на продовження дискусії щодо доцільності застосування та ефективності екзогенного П при загрозі НВ, значна частина досліджень свідчить про необхідність і ефективність застосування П при загрозі переривання вагітності і розвитку ретрохоріальних гематом [36, 68, 88, 98, 159, 168].

Літературні джерела свідчать, що окремою проблемою і загрозою для репродуктивного здоров'я жінок є запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ). Частота цієї патології залишається високою і має стійку тенденцію до зростання. Доведено, що запалення статевих органів істотно впливає на репродуктивне здоров'я як чинник, що підвищує ризик виникнення ЗН, позаматкової вагітності, безплідності, новоутворень, порушень менструації [15, 16, 42, 157, 210].

У країнах Європи розповсюдженість ЗЗОМТ складає 10-20 випадків на 1 тис. жінок репродуктивного віку, а також реєструється висока частота ускладнень і хронізації інфекційно-запальних захворювань статевих органів [15, 16, 55, 70, 140].

В Україні щороку частота ЗЗОМТ становить близько 1 % жінок віком від 15 до 39 років і 2 % – у жінок віком 15-24 років, а пацієнтки з ЗЗОМТ складають 60–65 % серед амбулаторних і до 30 % серед стаціонарних гінекологічних хворих [9, 24, 55, 73].

За даними українських авторів пік захворюваності припадає на вік 15-24 років, причому експерти відзначають прямий зв'язок інфекційних захворювань з сексуальною активністю пацієнток і зворотну залежність від використання бар'єрних методів контрацепції. Частота інфекційних захворювань після 30 років закономірно знижується – пропорційно зміні соціального статусу і впорядкування сексуальних контактів жінок та їх

статевих партнерів. Крім безпосередніх збудників захворювання в розвитку запального процесу мають значення різноманітні фактори, що знижують опірність організму і порушують цілісність покривів статевих органів пробіотиків і препаратів, що нормалізують pH [55, 92, 118, 149, 185, 202].

Науковці вказують, що вплив інфекції на організм жінки різноманітний. Мікробний фактор, який визначає формування вогнища запалення та виникнення початкових проявів захворювання, є пусковим механізмом у розвитку ЗЗОМТ [15, 16, 42, 54, 55, 113].

Вчені виділяють декілька основних шляхів інфікування додатків матки. Найбільш часто інфікування відбувається інтраканалікулярним шляхом (через канал шийки матки по поверхні ендометрія на маткові труби і яєчники). Описано три потенційні механізми інфікування додатків матки висхідним шляхом. Перший з них пов’язаний зі сперматозоїдами, які виступають у якості транспортного засобу для більшості бактерій і вірусів, а також допомагають долати слизову оболонку. Відомо, що сперматозоїди мають найбільшу спорідненість до кишкової палички. Другий механізм пов'язаний із трихомонадами. Наявність джгутиків дозволяє їм спокійно проникати в маткові труби і у черевну порожнину. Третій механізм полягає в пасивному переносі бактерій з нижніх статевих шляхів у верхні шляхом скорочувальної діяльності матки і/або зміни тиску в її порожнині, яке пов’язано з рухом діафрагми при подиху. Однак деякі автори вважають, що це питання дотепер залишається спірним [4, 9, 15, 30, 73].

За даними досліджень можливо альтернативне поширення інфекції через систему регіонарних або магістральних судин або по лімфатичних шляхах, а також при безпосередньому контакті запально змінених органів черевної порожнини із додатками матки. У подібних випадках внутрішні статеві органі втягуються в процес вторинно [70, 108, 126, 212, 219].

Інші науковці вважають, що частіше інфекція поширюється висхідним шляхом з ендоцервіксу з розвитком ендометриту, сальпінгіту, оофориту, параметриту, тубооваріальних абсцесів і пельвіоперитоніту та відмічають неспецифічність і різноманіття клінічної картини [42, 54].

Дослідження встановили, що перебіг ЗЗОМТ має наступні типові особливості, без урахування яких неможлива своєчасна діагностика і успішне лікування даної групи станів: гострий початок запального процесу спостерігають рідко. Захворювання розвивається поступово, без виражених клінічних проявів; часто формується первинно хронічний перебіг [15, 73, 120].

Вчені вказують на полімікробний характер ураження з залученням облігатних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом та з виділенням умовно-патогенної мікрофлори (анаероби, Gardnerella vaginalis, ентеробактерії), що підтримує перебіг запального процесу навіть в тих випадках, коли імунна система елімінує причинно-значимий патоген [199, 205, 216].

Як свідчить аналіз літератури, присвяченої вивченню мікробних агентів, які спричиняють ЗЗОМТ, на даний час найбільш часто виявляють полімікробні асоціації умовно-патогенних та патогенних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, у тому числі інфекції, що передаються статевим шляхом. За даними авторів, виявлено, що мікроорганізми, які передаються статевим шляхом виділяються із цервікального каналу в 76,4 % (найбільш часто мікст-інфекція – поєднання хламідій – 50 % і уреаплазми – 46 %), з ендометрія у 47 % пацієнток (також домінують хламідії – 50 % і уреаплазма – 36 %), з яєчників виділяють у 36 % (вірус простого герпесу 1,2 типу – 53 %, цитомегаловірус – 30 %, хламідії лише в 13 %), в перитонеальній рідині у 28 % оперованих жінок (хламідії – 60 %, цитомегаловірус – 40 %, вірус простого герпесу 1, 2 типу – 20 %), при цьому наявність мікроорганізмів

в перитонеальній рідині у всіх випадках супроводжувалась виділенням патогенної мікрофлори ще з будь-якої локалізації (цервікальний канал, ендометрій або яєчники) [48, 63, 85, 202].

Деякі дослідники встановили, що гонококи і хламідії вдається виділити не більше ніж у чверті пацієнток з ЗЗОМТ [5, 15, 108].

Інші автори з біоматеріалу, одержаного з патологічного вогнища, найчастіше виявляли Chlamydia trachomatis, рідше – Neisseria gonorrhoeae і Mycoplasma genitalium. У найбільш типових випадках запалення було спровоковане асоціацією мікроорганізмів за участю анаеробної мікрофлори. Вчені вказують, що вплив Chlamydia trachomatis на репродуктивні можливості жіночого населення в цілому надзвичайно великий: у 70-80% жінок з трубним фактором неплідності або позаматковою вагітністю виявляють антитіла до цих внутрішньо-клітинних мікроорганізмів [16, 48, 73, 202].

Встановлено, що практично будь-які резидентні представники вагінальної мікрофлори в певних умовах можуть провокувати запальний процес у внутрішніх статевих органах [32 , 63, 93, 149].

Деякі дослідження вказують, що в розвинених країнах у 15-20% обстежуваних мікробний етіологічний фактор не виявляють зовсім [55].

На думку Джека Собеля (Jack Sobel), світового експерта в області вагінальних дисбіозів, інфекції статевих шляхів вкрай рідко викликає лише один мікроорганізм – частіше лікарю доводиться мати справу з полімікробними асоціаціями, в яких конкуренція за екологічні ніші досить жорстка. Назва публікації говорить сама за себе: «Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications» («Змішаний вагініт – більше ніж коінфекція. Клінічне значення»). Професор Дж. Собель виділяє дві різновидності змішаних інфекцій – мікст-інфекцію та ко-інфекцію. Мікст-інфекція (змішана інфекція) викликана одночасно кількома мікроорганізмами, які спільно беруть участь в

патогенезі захворювання, і клінічно хвороба є як змішана інфекція. Зростає сумарний вплив інфектів, обумовлений складними міжмікробними взаємовідносинами, направленими на збільшення вірулентності і формування резистентності до протимікробних препаратів, і це знаходить відображення в більш вираженій клінічній картині, так само як і в більшій небезпеці для організму жінки [219].

Ко-інфекція – поєднання мінімум двох незалежних збудників, кожний з яких має свої власні патогенетичні механізми та здатний самостійно викликати клінічні прояви захворювання. Однак один із збудників домінує, і, як правило, пацієнтка потрапляє до лікаря в період маніфестації одного з наявних у неї інфекційних процесів. Синергізм клінічних проявів не характерний. І це, з точки зору автора, набагато більш рідкісний стан, ніж мікст-інфекція [72, 161, 178, 203, 219].

Автор вказує, що найважливіший практичний висновок полягає в тому, що спроба крапкового антибактеріального впливу на передбачуваного збудника (або типову для ізольованого процесу групу збудників) при змішаних інфекціях може зумовити ще більш виражені порушення мікробіоценозу піхви – активізуються інші мікроорганізми, наприклад кандиди або збудники інфекції, що передаються статевим шляхом [219].

Наукові дані останніх 10-15 років істотно розширили уяву про різновиди патологічної картини вагінального мікробіоценозу (не пов'язаних з облігатними патогенами) [219].

Крім всім відомих бактеріального вагінозу і нечітко окресленого неспецифічного вагініту, сьогодні з'явилися нові терміни – «аеробний вагініт» і «цитолітичний вагіноз». Хоча, безумовно, навіть з бактеріальним вагінозом і анаеробним вагінітом далеко не все ще зрозуміло [15, 16, 54].

Г. Дондерс представив науковому співтовариству дані по абсолютно новому запальному захворюванню піхви, що відрізняється від

всіх відомих вагінітів власними клінічними, бактеріологічними і імунологічними характеристиками. Це захворювання отримало назву «аеробний вагініт». За визначенням Г. Дондерса, аеробний вагініт – мікробіоценоз піхви, обумовлений зниженням пулу лактобацил і розвитком запалення за участю аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів: E. coli, Enterococcus faecalis, Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae, а іноді і Staphylococcus aureus [157, 219].

Симптоматика аеробного вагініту безпосередньо залежить від тяжкості запального процесу, в зв'язку з чим в кожному випадку поєднання клінічних симптомів буде індивідуальним, хоча в цілому є і типові прояви. Інші вчені вказують, що при цьому сам термін «аеробний вагініт» досить спірне: виявлені Г. Дондерс аероби «кишкового походження» E. coli і Klebsiella spp. часто входять до складу фізіологічного мікробіоценозу піхви (можливо, внаслідок контамінації урогенітального тракту кишковою мікрофлорою) [143, 157, 219].

Науковці встановили, що морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи при запаленні обумовлюють патологічну аферентацію у відділи центральної нервової системи, які регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, призводять до змін імунної системи на місцевому й системному рівнях [15, 42, 54, 113].

Доведено, що урогенітальні інфекції викликають патологічні зміни в структурі клітин, функціонуванні тканин і, як наслідок, у формуванні анатомічних змін у маткових трубах та ендометрії, від стану якого залежить успіх імплантації ембріона [62, 109, 116, 156].

За даними різних авторів досить лише одного епізоду ЗЗОМТ, щоб у 13% жінок виникли труднощі із заплідненням та виношуванням вагітності. Тривала персистенція збудників в організмі жінки, етіоло-

гічна роль асоціацій мікроорганізмів, із різним ступенем чутливості до антибактеріальних препаратів, локальні порушення мікроциркуляції та виражені патофізіологічні й патогістологічні зміни ендометрія, маткових труб та яєчників призводять до того, що антибактеріальна терапія хоча й забезпечує в більшості випадків елімінацію збудника та клінічне одужання, однак не зумовлює повного відновлення функціональної повноцінності уражених органів [16, 114, 143, 146, 150].

Незважаючи на відсутність загальноприйнятих терапевтичних схем, принцип лікування змішаних інфекцій очевидний: виявити і усунути всі етіологічно значущі мікроорганізми, а потім «закріпити» результат відновленням нормального мікробіоценозу піхви. З огляду на багаторічний клінічний досвід вітчизняних і зарубіжних фахівців, в нашій країні за основу беруть двохетапну тактику лікування як змішаних інфекцій, так і бактеріального вагінозу. На першому етапі проводять ерадикацію патогенів, а на другому – відновлюють оптимальне середовище вагінального біотопу [31, 54, 63, 93, 146, 219].

За літературними джерелами іншою важливою причиною НВ є хронічний ендометрит (ХЕ). На Міжнародному конгресі в Барселоні було прийнято рішення ставити діагноз і лікувати хронічний ендометрит у всіх жінок, які мали в анамнезі хоча б одну вагітність, що не розвивалась [2, 31, 39, 177, 197].

ХЕ вперше виділений як нозологічна форма в Міжнародній статистичній класифікації хвороб, травм і причин смерті IX перегляду в 1975 році і, безумовно, фігурує як окрема нозологічна форма в Міжнародній статистичній класифікації хвороб, травм і причин смерті X перегляду. Це клініко-морфологічний синдром, при якому в результаті персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну біотрансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки [31, 92, 112, 153, 214].

Частота ХЕ коливається, за даними різних авторів, від 2,6 до 19,2%. Найбільш поширеною на сьогодні є точка зору про виникненні ХЕ в результаті дисбалансу між гормональної та імунної системами організму, з одного боку, і патогенами, представниками мікробіоцинозу – з іншого. При цьому факторами ризику є: інфекції, що передаються переважно статевим шляхом, тривале застосування внутрішньо маткової системи, внутрішньоматкові маніпуляції, запальні ускладнення вагітності та пологів [2, 178, 179, 199].

В сучасних умовах ендометрит характеризується кількома особливостями: зміною етіологічної структури зі збільшенням значимості вірусної і умовно-патогенної флори. На думку провідних фахівців, висхідний шлях інфікування є переважаючим у виникненні захворювання, що властиво неспецифічним мікроорганізмам. При дослідженні видового і кількісного складів мікроценозу піхви і цервікального каналу виявляється зв'язок між дисбіотичним станом цих мікроекосистем і персистенцією умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії. У пацієнток з хронічним цервіцитом діагностуються ураження верхнього відділу геніталій, при цьому в 50% цервіцит поєднується з ХЕ, в 34% – з ХЕ і сальпінгоофоритом [15, 31, 42, 87, 114].

За даними літератури, у жінок, які страждають на ЗН, поза вагітністю діагноз ХЕ гістологічно верифікований у 73,1%, у 86,7% виявлено персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії, що, безумовно, може служити причиною активації імунопатологічних процесів. Бактеріально-вірусна колонізація ендометрія є, як правило, наслідком нездатності імунної системи і неспецифічних захисних сил організму (системи комплементу, фагоцитозу) повністю елімінувати інфекційний агент, і в той же час виникає обмеження його поширення за рахунок активації Т-лімфоцитів (Т-хелперів, природних кілерів) і макрофагів. У всіх перерахованих вище випадках виникає персистенція мікро-

організмів, що характеризується залученням у вогнище хронічного запалення мононуклеарних фагоцитів, природних кілерів, Т-хелперів, що синтезують різні цитокіни [30, 37, 131, 156, 179].

При морфологічній діагностиці ХЕ пропонувалося ґрунтуватися на реєстрації загальних ознак хронічного запалення (наявність запальної інфільтрації, що складається з лімфоцитів, макрофагів і плазматичних клітин, явищ організації у вигляді утворення грануляційної тканини в стромі ендометрія). Однак ХЕ має і своєрідні ознаки, обумовлені анатомо-функціональними особливостями матки: циклічне відторгнення функціонального шару ендометрія під час менструації і регенерація його за рахунок розмноження непошкоджених клітинних елементів базального шару; своєрідність клітинного складу ендометрія. У нормі в слизовій оболонці матки визначаються дифузні скупчення лімфоцитів, окремо розташовані лімфоїдні, плазматичні клітини, тканинні макрофаги, нейтрофіли [30, 92, 156, 158, 218].

На сьогодні загальновизнаною є точка зору, підтверджена імуногістохімічними методами, згідно з якою в нормальному функціонуючому ендометрії обов'язково присутні Х-лімфоцити, великі гранулярні лімфоцити і макрофаги. З цієї причини при постановці морфологічного діагнозу «ХЕ» необхідно проводити забір матеріалу в першій фазі менструального циклу, коли спостерігається мінімальна кількість лімфоцитів, враховувати всю сукупність ознак. В іншому випадку наявність ендометріальних гранулоцитів, лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів може бути помилково розцінена як ознака ХЕ [146, 157, 178, 199].

Більшість авторів вважають, що невід'ємною ознакою ХЕ є наявність плазматичних клітин і лімфогістіоцитарної інфільтрації різного ступеня. Лімфоїдні скупчення розташовуються у вигляді осередків навколо залоз і кровоносних судин під покривним епітелієм, рідше – дифузно у всіх відділах функціонального шару слизової оболонки,

в деяких випадках утворюють фолікули. Відзначається підвищена кількість великих гранулярних лімфоцитів і макрофагів. При цьому в стінках судин ендометрія розвивається гіпертрофія м'язового шару з розвитком периваскулярного склерозу, що викликається тромбозом мікроциркуляторного русла глибокого шару слизової оболонки матки імунокомплексного походження. Непрямі ознаки (зниження кількості цитокератинів, зниження розподілу тенасцину) свідчать про зниження процесів проліферації і дозрівання ендометрія при ХЕ. Таким чином, при ХЕ порушуються процеси імплантації, плацентації, нормального розвитку вагітності, що призводять до її втрат. До морфологічних проявів ХЕ належать загальні ознаки, що виникають в більшості органів при хронічному запаленні. Однак трактувати їх слід з урахуванням структурних і функціональних особливостей ендометрія. Метод імуногістохімії дає розгорнуте уявлення про місцеві імунні процеси [30, 93, 116, 131, 146].

Науковці вказують про підтвердження адекватності висновків про наявність ХЕ при імуногістохімічному маркуванні біоптатів ендометрію з виділенням CD 138 – маркера плазматичних клітин [30, 112, 116, 156, 218].

Плазмоцити є ефекторними клітинами гуморального імунітету. Утворюються плазмоциди з плюрипотентних стовбурових клітин крові і В-лімфоцитів при впливі на них антигенних речовин. Опції плазмоцитів полягають у синтезі та виділенні у міжклітинне середовище антитіл – імуноглобулінів. Число плазмоцитів відображає інтенсивність імунних реакцій. Деякі автори підкреслюють, що за відсутності інших морфологічних ознак ендометриту, вичерпний пошук плазмоцитів не є оправданим [2, 31, 63, 92, 111].

Нині загальновизнаним для верифікації діагнозу ХЕ вважається одержання результатів морфологічного та імуногістохімічного методів,

а саме виявлення тріади ознак: наявність лімфоцитарних інфільтратів, фіброзу строми, склерозу стінок маткових судин і обов`язково плазматичних клітин [39, 93, 113].

Доведено, що відносно слабким методом діагностики ХЕ визнаний мікробіологічний метод дослідження. Відсутність у біоптаті ендометрія патогенної флори чи, навпаки, персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів не дають точної оцінки причинного збудника даного захворювання. Даний метод є неспецифічним, проте може використовуватись із позицій призначення антибактеріальної терапії [93, 112,157].

За даними літератури, лікування хронічного запального процесу слизової оболонки матки складне. Необхідно враховувати еволюцію мікробних чинників, резистентність попередніх до антибактеріальної терапії, мікст-інфекції (поєднання облігатно-анаеробних мікроорганізмів) як збудники захворювання; оксидативний стрес; порушення загального та місцевого імунітету, що зумовлюють хронізацію запального процесу [2, 31, 39, 63, 93].

Крім того, при виборі підходу до лікування жінок із даним захворюванням науковці рекомендують враховувати супутню гінекологічну патологію, яка часто поєднується із ХЕ (ендометріоз, аденоміоз, лейоміома матки, злуковий процес органів малого таза, запальні захворювання придатків, у тому числі гідросальпінкс) [32, 42, 54, 99].

Враховуючи етіологію, патогенез, тактика ведення жінок із ХЕ має бути комплексною та етапною. Потрібно індивідуально підходити до лікування кожної жінки. Першим етапом в лікуванні ХЕ є емпірична терапія. Оскільки верифікація збудника є не завжди можливою, в основному практикується застосування комбінацій антибіотиків широкого спектра дії в поєднанні з антипротозойними засобами (орнідазол/ метронідазол) та пробіотиками одразу після встановлення діагнозу [92, 111, 117].

За даними досліджень, препаратами вибору є комбінації нітроімідазолів та фторхінолонів, цефалоспоринів, пеніцилінів, макролідів. В основному антибіотики призначають у першу фазу циклу на 14 днів (перорально / внутрішньом'язово / внутрішньоматково) [157, 178, 198, 202].

Важливою складовою в лікуванні є санація піхви, оскільки, як відомо, ХЕ може поєднуватись з цервіцитом чи вагінітом [32, 92, 118,157].

На сьогодні в комплексній протизапальній терапії все частіше використовують ректальні супозиторії, які посилюють дію антибіотиків, мають виражений протизапальний, антитромботичний, анальгезивний, розсмоктувальний та ферментативний ефект. Місцева ферментативна терапія є важливою умовою успішного лікування ХЕ, враховуючи його патогенез, оскільки нормалізує баланс між імунними комплексами, що необхідно для нормальної трансформації ендометрія [32, 42, 93, 181].

Другим, та не менш важливим етапом у лікуванні ХЕ є гормональна терапія. Терапія прогестероновими препаратами у другу фазу менструального циклу спрямована на підтримання лютеїнової фази, попередження недостатності П та підтримання нормальної трансформації ендометрія, що в подальшому властиво для настання імплантації [38, 98, 138, 139].

Сучасна концепція оцінки здоров'я людини, якості її життя передбачає використання діалектичного методу універсального зв'язку всіх явищ в оточенні особистості, в тому числі, природних, соціальних, економічних і, навіть, духовних. У цьому контексті на особливу увагу медичних спеціалістів заслуговує психологічний аспект нормального та ускладненого гестаційного процесу. Адже саме особистість жінки з НВ доволі часто не є об'єктом лікувальних і діагностичних технологій. Але,

не викликає сумнівів, що НВ є хворобою або хворобливим станом [13, 46, 145, 216].

Останнім часом у літературі з'явилися дефініція "синдром невиношування". Разом з цим лікар, який має справу з хворою людиною, має усвідомлювати, що хвороба не вичерпується ураженням того чи іншого органу (матки, шийки матки, яєчників тощо), системи органів (ендокринних, травлення, сечовивідних тощо). Хвороба – це також страждання людини як особистості і її прояви залежать не тільки від біологічних властивостей організму (об'єкта), а й від індивідуальних психологічних особливостей суб'єкта [10, 13, 46].

Деякими дослідниками було проаналізовано психофізіологічні фактори в ролі НВ. Авторами встановлено, що жінки з НВ частіше, ніж жінки з першою вагітністю пред'являли скарги астенічного характеру (стомлюваність, дратівливість, розлади сну), які були розрізнені і не оформлялися в клінічно окреслену картину неврозів і психопатій. Також у жінок з НВ частіше були порушені сімейні, виробничі відносини, зменшена міжособистісна соціальна підтримка [46, 74, 144, 145, 208, 217].

У психоемоційної сфері у жінок з НВ була доведена посилена особистісна тривожність, а в структурі особистості – астенічні емоції, які знижують активність особистості: вразливість, боязкість, песимізм, фіксація на тіньових сторонах життя, покірність і ін. Нейрофізіологічний аналіз виявив у жінок з НВ статистично достовірне зниження індексу альфа-ритму і збільшення індексу тета-ритму, зменшення середніх коефіцієнтів кросскорреляції біопотенциалов в альфа-діапазоні і підвищення в діапазоні дельта-ритму, що свідчило про ослаблення у жінок з ЗН рівня активації центральної нервової системи, посилення парасимпатичних впливів. У вагітних вінок із загрозою переривання вчені виявили підвищену тривожність, психічну виснаженість, утомлю-

ваність, емоційний стрес, що сприяло змінам вегетативного статусу, формуванню соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи [45, 141, 145, 174, 220].

Науковцями встановлено, що диференційоване використання методів психокорекції у поєднанні із комплексом нейропротекторів, антиоксидантів та фолатотерапії на етапі прегравідарної підготовки та впродовж вагітності достовірно підвищувало ефективність прегравідарної підготовки, сприяло нормалізації показників психологічного профілю особистості, параметрів вегетативного та гормонального гомеостазу, а також супроводжувалося стійким покращенням перебігу вагітності та стану плода. Автори представили модель психотерапії та медикаментозного комплексу та отримали клінічне та наукове обґрунтування і рекомендовали для застосування як психотерапевтами, так і клініцистами у жіночих консультаціях та центрах планування сім'ї [46, 83, 174, 204].

Інші автори вказують що, підключення на етапі прегравідарної підготовки психолога привело до більш успішних результатів щодо наслідків вагітностей та пологів. Дослідникам вдалося знизити відсоток мимовільних викиднів в 2,5 рази, а відсоток передчасних пологів – в 1,7 рази у жінок з мимовільними викиднями в анамнезі в терміні 13-21 тиждень гестації. Результат був обумовлений тим, що, стандартна схема реабілітації пацієнток з ЗН в анамнезі доповнювалася індивідуальним підходом до кожного пацієнта, була проведена не тільки медикаментозна корекція виявлених порушень, а й техніки психологічної корекції виявлених порушень шляхом індивідуальних і групових занять з психологом [5, 43, 45, 111, 167, 182].

Отже, загальним, визнаним положенням сьогодні є те, що зусилля медиків мають бути спрямовані на прегравідарний період, застосування реабілітаційних і лікувальнооздоровчих заходів. Різноспрямовані порушення у вигляді ендокринних розладів, високий відсоток виявлення

умовно-патогенної мікрофлори на тлі несприятливої соціально-анамнестичної поведінки в поєднанні з високим рівнем невротизації і зниженим індексом суб'єктивного комфорту відзначаються як у пацієнток з спорадичним, так і зі звичним самовільним викиднем в анамнезі. Поліпшити перинатальні наслідки дозволяє комплексний тандем лікарів різних спеціальностей, в якому застосовується не тільки медикаментозна, а й психологічна підтримка [110, 182, 200, 209, 212].

Зважаючи на те, що НВ доволі часто має місце у вперше вагітних жінок, цілком закономірним є запровадження програм прегравідарної підготовки не лише в клінічних ситуаціях ЗН, а вже перед першою вагітністю, тобто на рівні всієї популяції жінок репродуктивного віку.

1.2 Вплив оперативного лікування яєчників на репродуктивну функцію жінок

Літературні дані свідчать, що пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників відносяться до надзвичайно поширеної патології, яка має вплив на репродуктивну функцію пацієнток, у зв'язку з чим ця проблема має велике соціальне і демографічне значення [3, 25, 33, 40, 41, 52, 123].

За даними різних авторів, частота пухлин яєчників за останні 10 років збільшилася з 6-11% до 19-25% усіх пухлин статевих органів, при цьому на частку доброякісних пухлин яєчників припадає 75-87% усіх справжніх пухлин яєчників [40, 52, 60]. .

Частота фолікулярних кіст, згідно дослідженням, у жінок репродуктивного віку становить 47,1 %, тоді як ендометріоїдних кіст – 21,3 %, кіст жовтого тіла – 19,0 % [4, 12, 25, 40, 51, 64].

Інші автори акцентують увагу на ще більш частому виявленні фолікулярних кіст (83 %), при цьому кіст жовтого тіла – 5 %, ендометріоїдних кіст – 10 % [60, 80, 102, 123].

Діагноз, з яким жінка найчастіше виходить з кабінету ультразвукової діагностики, і діагноз, який викликає неоднозначне трактування у лікарів клініцистів – це діагноз «кіста яєчника». Термінологія «ультразвукових» і «клінічних» діагнозів не завжди збігається [8, 19, 35, 80, 102].

Згідно з міжнародною гістологічною класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2013), до доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників, що найчастіше зустрічаються, відносять такі.

1. Епітеліальні пухлини: а) серозні цистаденоми і аденофіброми; б) муцинозні цистаденоми і аденофіброми; в) ендометріоїдні кісти, цистаденоми і аденофіброми; г) світлоклітинні цистаденоми і аденофіброми; д) доброякісні пухлини Бреннера.

2. Пухлини строми статевого тяжа: істинно стромальні пухлини, зокрема текома і фіброма.

3. Герміногенні пухлини: зрілі тератоми (дермоїдні кісти), доброякісна струма яєчника.

4. Пухлиноподібні процеси яєчників: фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла, лютеоми вагітності.

Вчені довели, що з кожним роком зростає кількість гінекологічних захворювань і питома вага жінок, які потребують оперативного гінекологічного лікування, що визначає необхідність розробки і обґрунтування критеріїв і показань до госпіталізації, хірургічного лікування, вибору найбільш оптимальних, ефективних і функціонально безпечних методів оперативного лікування жінок [130, 142, 147, 189].

Клініцисти вважають, що хвора з оваріальним утвором обов'язково повинна піддаватися хірургічному лікуванню. Це пов'язано з тим, що, з одного боку, пухлини яєчника не виліковуються самостійно, з іншого – існує високий ризик їх малігнізації [33, 50, 71, 115, 124].

Науковці вказують, що серед показань до хірургічного втручання на яєчниках превалюють кісти та кістоми яєчників (72,0 %), при цьому за результатами гістологічних висновків переважають фолікулярні (36,1 %) та ендометріоїдні кісти (26,9 %) [4, 6, 19, 60, 87, 121].

Особливий інтерес представляє сучасний підхід до вирішення питань, пов'язаних зі станом репродуктивної системи даного контингенту хворих [11, 33, 53, 61].

Оперативне втручання до сьогодні є основним методом лікування пухлиноподібних утворень яєчників, хірургічна тактика щодо яких визначається віком, репродуктивним статусом жінки і гістотипом пухлини, при цьому найбільш рекомендованим методом оперативного втручання є лапароскопія [76, 103, 128, 170].

У жінок репродуктивного віку при виявленні доброякісних новоутворень яєчників основна тенденція полягає у виконанні органозберігаючих операцій ендоскопічним доступом. В останні роки все ширше проводяться органозберігаючі операції з метою не тільки видалення патологічного вогнища і відновлення нормальної анатомії органу, а й збереження репродуктивної функції [64, 87, 113, 128, 170].

Дані наукових публікацій свідчать, що в залежності від операційного доступу у жінок після лапароскопічних операцій виявляються більш сприятливі показники клініко-функціонального стану і якості життя. Доведено, що цей вид операційного доступу відноситься до малотравматичних видів операційного лікування, а пацієнти після таких операцій швидше відновлюються. Після лапароскопічних операцій хворим не потрібно обмеження в повсякденному житті і професійній діяльності. У хворих після лапаротомії відзначаються менш сприятливі клініко-функціональні, фізичні та соціально-психологічні характеристики [20, 28, 91, 113, 128].

Протягом всієї історії основним завданням хірургії було і залишається пошук методик і технологій, здатних зменшити травму, яка наноситься оперативним втручанням.

Так, досліджено,що 11-12 % лапаротомій з резекцією або видаленням яєчника виконують з приводу пухлиноподібних процесів яєчників та їх ускладнень [36, 94, 96]. Науковці встановили, що травма, що наносилася безпосередньо доступом втручання (лапаротомія) найчастіше була важчою операцією, яка виконувалася на враженому органі. З одного боку широкий розріз черевної стінки завжди дозволяв здійснити повноцінну ревізію органів черевної порожнини і забезпечити максимально сприятливі умови для хірурга, тим самим сприяючи реалізації адекватного обсягу хірургічного втручання. З іншого – неминучим наслідком великих розрізів були тривалий відновлювальний період, часті інфекційні ускладнення післяопераційної рани, що нерідко закінчувалось розвитком евентрації і післяопераційних гриж [18, 28, 131, 137].

Ендоскопічна хірургія отримала новий розвиток з впровадженням високих технологій в медицину (розробка нових оптичних приладів і спеціальних інструментів для виконання операцій через міні доступи, удосконалення систем візуального моніторингу та ін.) і сьогодні являє найбільш прогресивну ланку хірургії в цілому. В останні роки лапароскопія настільки щільно увійшла в арсенал практикуючих лікарів, що вже вважається рутинним втручанням [11, 26, 48, 53, 64].

Сучасний рівень лапароскопії передбачає обов’язкове використання високих хірургічних енергій, ключова мета яких – забезпечення ефективного надійного гемостазу і зниження травматичного впливу на тканини. Серед цих методів найбільш широко в гінекології застосовується біполярна електрокоагуляція [6, 20, 26, 28, 128].

Вчені наголошують, що не торкаючись можливих інтраопераційних ускладнень високих хірургічних енергій, їх вплив на ендокринні органи, особливо яєчники, неоднозначний і вимагає всебічного вивчення патофізіологічних аспектів даної проблеми [27, 53, 90, 95].

Науковці дослідили, що зміни, зумовлені тісними анатомічними зв`язками (спільність кровоносної, лімфатичної, нервової систем), наступають при хірургічному втручанні на матці, трубах або (і) яєчниках, які роблять операцію на одному органі небайдужою для діяльності іншого. Матка, яєчники і труби пов`язані ендокринною функцією за принципом прямого і зворотного зв`язку. Видалення частини або всього периферичного ендокриннозалежного органу неминуче відбивається на функціях гіпоталамо-гіпофізарної системи [17, 36, 50, 73, 98].

Встановлено, що після гінекологічних операцій виникає ряд патологічних станів Зміни функції оперованого органу (системи, з якої вилучено орган) розвиваються у віддалений період після операції і не носять характер ускладнення після втручання. Певні зрушення відзначаються у стані здоров`я жінок, що розвиваються після хірургічного втручання за відсутності будь яких безпосередніх і віддалених післяопераційних ускладнень. Крім порушень в системі шийка-тіло матки-яєчники, частково зумовлених неминучим порушенням кровопостачання, лімфовідтоку та іннервації цих органів, при будь-якому втручанні, при вилученні частини або цілого органу включаються механізми зворотного зв`язку: порушення периферичної ендокринно-залежної ланки, що викликає зміни в діяльності гіпоталамуса і гіпофіза [17, 32, 126, 137, 207].

Однак, вчені наголошують, що оперативне лікування не є патогенетичним, не виключає рецидиву захворювання, а використана з

метою гемостазу в процесі лапароскопічного втручання хірургічна енергія спричинює пошкодження здорової яєчникової тканини і виражену запальну реакцію в перифокальних зонах впливу. Крім того, є дані, що оперативне втручання на яєчниках знижує їхній функціонально-морфологічний резерв, зумовлюючи в подальшому зниження репродуктивних можливостей [141, 151, 169, 188, 189].

Науковці спостерігали пригнічення функції гонад, яке було обумовлено, головним чином, вираженою травматизацією тканин, що призводило до пошкодження фолікулярного апарату. Останнє найбільш часто пояснюється використанням в якості гемостазу (а також розсічення тканин) монополярної електрохірургії. Як відомо, вплив останньої на біологічні тканини відрізняється відстроченою коагулюючою дією і не завжди передбачуваною щодо глибини впливу. Справедливо зазначити, що остаточно не вивчено питання про стан яєчників після лігатурного гемостазу або інших типів високих енергій [11, 51, 113, 130, 170].

Вітчизняними науковцями було проведено дослідження з метою оцінювання функціональної спроможності яєчників у жінок з пухлиноподібними утвореннями яєчників після оперативного лікуівння – лапароскопічної цистектомії з використанням біполярної електрокоагуляції. Було встановлено, що 30 % пацієнток страждали на вторинне безпліддя, включаючи ЗН [18, 24, 36, 72].

Оцінка морфофункціонального стану яєчників через 1 міс після оперативного втручання із застосуванням біполярної електрокоагуляції показала, що обсяг оперованого яєчника після цистектомії перевищував в 1,4 разу об’єм інтактного яєчника, виявлялися ехонегативні і аваскулярні зони в прилеглих до зони коагуляції тканинах яєчника, візуалізувались 2-3 антральних фолікула серед неоднорідних гетерогенних аваскулярних структур з деформованими контурами. Виявлені

зміни дослідники розглядали як реакцію яєчникової тканини на травмувальний чинник з проявом набряку тканини [87, 113].

При оцінюванні ехографічної картини яєчників через 3 міс після операції було відзначено зменшення обсягу оперованого яєчника в 1,25 разу в порівнянні з результатами обстеження через 1 міс після цистектомії із застосуванням біполярної електрокоагуляції. Зниження об'єму яєчника на даному етапі було зумовлено зменшенням вираженості ексудативних процесів і відповідно набряку оперованого яєчника і відновленням його ехоструктури з візуалізацією фолікулярного апарату [87, 102, 112].

Автори довели, що визначення об'єму яєчників, кількості антральних фолікулів і показників кровотоку через 1 міс після оперативного втручання недоцільно у зв'язку з минущими тимчасовими змінами стану оперованого яєчника. Дослідження гормонального статусу показало зменшення рівня інгібіну В на 8% і антимюлерового гормону (АМГ) на 10% в порівнянні з їхніми показниками до оперативного втручання. АМГ знаходився на нижній межі норми або був достовірно нижче за нормальні показники, складаючи в середньому 2,5±0,5 нг/мл. При вивченні інтраоваріального кровотоку через 3 міс після цистектомії було встановлено, що у більшості пацієнток перфузія домінувального фолікула була ще недостатньою, кровотік слабко виражений з поодинокими локусами васкуляризації, зниженням максимальної артеріальної швидкості та підвищенням індексів периферійного судинного опору [27, 87, 113, 129].

У II фазі циклу через місяць кровотік в жовтому тілі був знижений і оцінений як помірно виражений, що свідчило про НЛФ. Через 3 міс у 6,7% пацієнток навіть при збереженні 50% здорової тканини яєчника була діагностована мультифолікулярна реакція, у 43,3% хворих з об'ємом збереженої яєчникової тканини визначалися ознаки овуляції

з наявністю маркерів НЛФ. Через 6 міс після цистектомії виявлено поліпшення морфофункціонального стану оперованого яєчника, що характеризувалося своєчасною адекватною візуалізацією домінантного фолікула і формуванням повноцінного жовтого тіла у 78,3% обстежених, що підтверджувалося даними кольорового доплерівського картування. При вивченні стану яєчникової гемодинаміки через 6 міс була встановлена тенденція до підвищення показників кривих швидкостей кровотоку в стромальних артеріях [27, 87, 113, 140].

Тобто, вчені зробили висновок, що морфофункціональні зміни оперованих яєчників, стан овaріального резерву залежили від обсягу та характеру оперативного втручання. Зміни структурно-функціонального стану яєчників були зумовлені, насамперед, порушенням кровотоку і, отже, іннервацією тканини в результаті локальної ішемії, до якої тканина яєчника надзвичайно чутлива. Оперативне втручання, навіть щадне (цистектомія), виконане з дотриманням принципів функціональної хірургії, супроводжується ризиком пошкодження тканини яєчників і зменшенням овaріального резерву та їх майбутнього функціонального стану, що потребує диференційованого і чітко обґрунтованого підходу до оперативного втручання, яке визначає в подальшому реалізацію репродуктивної функції [27, 87, 113, 140].

Таким чином, дослідники встановили взаємозв`язок між втратами вагітності у випадку відсутності проведення належного післяопераційного реабілітаційного періоду та комплексу заходів з прегравідарної підготовки до наступної вагітності.

Вчені довели факт, що злукова хвороба, порушення кровопостачання придатків після операцій на маткових трубах, а також операційна травма яєчникової тканини, без сумніву, здійснювали свій пошкоджуючий вплив на параметри овaріального резерву та стероїдогенезу, що опосередковано змінювало гормональний фон та умови для фізіоло-

гічного формування імплантаційного потенціалу ендометрія [4, 48, 49, 65, 129].

Науковий інтерес має вивчення мікробіому вагінальних шляхів у жінок з неплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки.

За результатами досліджень, після органозберігоючих операцій на придатках матки з приводу доброякісних утвореннь яєчників, яким було проведено органозберігаюче оперативне втручання на придатках матки, встановлена висока частота раніше перенесених ЗЗОМТ – 47,7% при ургентних операціях та 25,0% – при планових; ранній початок статевого життя – 32,9% при планових операціях і 27,3% – при ургентних; перенесені в анамнезі операції на органах малого тазу та черевної порожнини – 27,3% при ургентних та 15,8% при планових операціях; артифіційні та мимовільні аборти – 29,5%. при ургентних і 13,2% при планових операціях. Причому, поєднання факторів було у 27,2% жінок при проведенні хірургічного лікування в ургентному порядку та у 11,8% пацієнток – при плановому. Серед порушень менструальної функції у пацієнток, я були прооперовані в ургентному порядку частіше виявляли аномальні маткові кровотечі (52,3%), альгодисменорею (27,3%) [23, 27, 35, 42, 108, 140].

Вчені довели, що одним з важливих чинників утворення спайок є інфекція, яка проникає в черевну порожнину різними шляхами: під час операції, в разі її пошкодження, статевим, гематогенним або лімфогенним шляхом. Як правило, збудниками ЗЗОМТ, крім інфекцій, що передаються статевим шляхом, є стафілококи в асоціації з іншими мікробами і грибковою флорою. Деякі автори відзначають дедалі більше значення анаеробної інфекції, актиноміцетів, мікрококків, мікоплазм, пневмококів і умовно-патогенної мікрофлори. Сьогодні майже в усіх країнах світу спостерігається тенденція до збільшення кількості

вірусних захворювань жіночих статевих органів, відводиться також значна роль хламідійній інфекції в етіології трубного фактору неплідності [15, 32, 165, 186, 198].

Висновки

Стислий нарис сучасних уявлень щодо проблеми НВ свідчить про відсутність зниження частоти НВ та неподолані труднощі у розумінні цієї патології.

Аналіз даних літератури свідчить, що при відновленні специфічних функцій пацієнток навіть після планових чи ургентних операцій на яєчниках з приводу доброякісних утворень яєчників, ендометріозу, апоплексії чи інших, виникають значні труднощі, що не дозволяють в повній мірі провести оцінку ефективності реабілітаційних заходів через відсутність стандартизованого підходу по цілому ряду параметрів досліджень. У зв'язку з вищевикладеним, можливим резервом підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з НВ після органозберігаючих операцій на придатках матки можуть стати лікувальні заходи, спрямовані на нормалізацію функції яєчників та гемодинаміки органів малого тазу, корекції мікробіоценозу піхви та матки.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн досліджень

З метою визначення взаємозв'язку виконаного оперативного втручання на яєчниках в анамнезі з розвитком акушерських ускладнень у вагітних, а також розробки патогенетично обгрунтованої схеми лікувально-профілактичних заходів було розроблено поетапний дизайн досліджень.

На І етапі була проведена оцінка впливу хірургічного втручання на яєчниках на частоту невиношування та інших акушерських ускладнень на підставі аналізу медичної документації 200 пацієнток з операціями на яєчниках, яких було розподілено на три групи:

група 1 – 100 жінок, прооперованих з приводу доброякісних новоутворень яєчників (ДНЯ) та пухлиноподібних новоутворень яєчників (ПНЯ);

група 2 – 50 жінок, прооперованих з приводу полікістозних яєчників (ПКЯ);

група 3 – 50 жінок, прооперованих з приводу апоплексії яєчника (АЯ).

На ІІ етапі були встановлені фактори ризику невиношування та інших акушерських ускладнень у 50 пацієнток, прооперованих з приводу патології яєчників (група 4) порівняно із 30 умовно здоровими вагітними без оперованих яєчників (контрольна група).

На ІІІ етапі була проведена оцінка ефективності профілактики невиношування та інших акушерських ускладнень у 50 жінок із прооперованими яєчниками, які отримували удосконалений нами алгоритм (5 група) порівняно з 50 жінками із прооперованими яєчниками, у яких були використана загальноприйнята тактика ведення вагітності (група 4). Контрольна група була використана із ІІ етапу досліджень.

Критерії включення пацієнток в дослідження на усіх етапах були: наявність оперативних втручань на яєчниках із приводу ДНУ/ПНЯ; ПКЯ; АЯ; вік від 18 до 40 років; інформаційна згода.

Критерії виключення: багатоплідна вагітність, наявність аномалій розвитку плода в анамнезі, тяжка соматична патологія.

Всі пацієнтки II і III етапів проспективного дослідження були проінформовані про мету, методи дослідження, лікувально-профілактичні заходи і дали згоду на участь в них.

2.2 Удосконалений алгоритм профілактики репродуктивних втрат

На III етапі вагітним групи 5 протягом гестаційного періоду проводився контроль рівня гормонів крові, гомоцистеїна (ГЦ), системи гемостазу і матково-плацентарно-плодового кровотоку, внутрішньоутробного стану плода.

Пацієнткам 5 групи рекомендовано: модифікація способу життя та харчової поведінки, прийом полівітамінів, антикоагулянтів, антиагрегантов і мікронізованого прогестерону.

Рекомендації по модифікації способу життя і харчовій поведінці пердбачали включення в раціон харчувння продуктів, що містять фолієву кислоту (зелені овочі, м'ясо, горіхи, фрукти і продукти з цілісного зерна); достатній питний режим (40-50 мл на 1 кг маси тіла); раціональну фізичну активність (аеробні і силові вправи, необхідні для підтримки впродовж вагітності хорошої, але не пікової форми і з мінімальним ризиком порушення рівноваги і травми плода); відмова від куріння та надмрного вжитку кави (не більше 300 міліграма на добу).

З моменту включення в дослідження і до кінця II триместра вагітним призначали антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу).

В удосконалену схему лікувально-профілактичних заходів у вагітних з оперованими яєчниками також був включений прийом мікронізованого прогестерону 400 міліграм на добу до 28 тижнів гестації і 200 міліграм на добу з 28 до 34 тижнів.

При концентрації ГЦ в I триместрі > 7,8 мкмоль/л вагітним з оперованими яєчниками додатково призначали 800 мкг фолатів/добу, а якщо рівень ГЦ був менше 7,8 мкмоль/л, то дозування фолатів було 400 мкг/добу.

Тактика ведення жінок групи 4 відповідала загальноприйнятим лікувально-профілактичним заходам [86].

2.3 Методи дослідження

Під час клінічного обстеження пацієнток проводився збір даних соматичного, гінекологічного, репродуктивного, родинного анамнезу, наявність несприятливих чинників в образі життя і харчовій поведінці, професійній діяльності.

При об'єктивному обстеженні проводилася оцінка антропометричних даних (визначення маси тіла, вимір зросту, розрахунку індексу маси тіла по формулі ІМТ = m/h^2, де m – маса тіла, кг; h – зріст людини), типу статури , температурних параметрів і цифр артеріального тиску, пальпація молочних залоз.

Консультація суміжними фахівцями проводилася за показаннями.

Спеціальне акушерське обстеження включало: визначення терміну вагітності; пельвіометрію; пальпацію живота з прийомами Леопольда, а также лонного зчленування; вислуховування серцебиття плода; огляд зовнішніх статевих органів і шийки матки за допомогою дзеркал; вагінальне дослідження з оцінкою ступеня зрілості шийки матки за шкалою E.H. Bishop; виміри кола живота і висоти стояння дна матки.

Стандартні лабораторні показники визначалися за місцем проживання (ВІЛ, RW, HBsAg, загальний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження сечі, цитологічний аналіз мазка).

Усім вагітним проводився розгорнутий аналіз крові із виначеннм кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, підрахунком лейкоцитарної формули, визначенням концентрації гемоглобіну, швидкості зсідання еритроцитів, обчисленням колірного показника і гематокриту за допомогою гематологічного аналізатора BC-3000 Plus.

Оцінка системи гемостазу включала загальноприйняті [85] показники: протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ), тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), фібриноген, розчинний комплекс мономерів фібрину (РФМФ), активність антитромбіну III (АТ III).

Як інфекційний скринінг пацієнтам проводили мікроскопію урогенітального тракту, бактеріологічне дослідження вмісту піхви і цервікального каналу з антибіотикограмою. Мікроорганізми культивували по загальноприйнятій методиці на 5 % кров'яному агарі, середовищі Ендої Сабуро, глюкозному бульйоні [42].

Вивчення гормонального профілю проводили із застосуванням імуноферментного методу [85].

У I триместрі вагітності (у терміні 6-8 тижнів) у пацієнток вивчали рівень хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), прогестерону (П), естрадіолу (Е2), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-с); у II і IIIтриместрі (відповідно в термінах 16-18 і 28-30 тижнів) – прогестерон.

Визначення рівня ГЦ в плазмі крові проводили методом імунохемілюмінесцентного аналізу в 6-8, 16-18, 28-?30 тижнів гестації за загальноприйнятою методикою [85].

Ультразвукове і доплерометричне дослідження проводили на діагностичному ультразвуковому апараті Esaote Mylab Seven (Італія) за загальноприйнятими методиками [8, 80]. У I триместрі при включенні в дослідження для визначення терміну гестації і життєздатності плода визначали розміри плодового яйця, куприко- тім'яний розмір ембріона/ плода, частоту серцевих скорочень ембріона/плода, розміри жовтого тіла, розташування хоріона/плаценти.

Всі вагітні пройшли медико-генетичний скринінг в I триместрі. У II і III триместрах в рамках дослідження вивчали фетометричні (біпарієтальний і лобово-потиличний розміри голівки, коло живота та голівки, довжина плеча і стегна), плацентометричні (локалізація, будова, товщина і ступінь зрілості плаценти, кількість навколоплідних вод) і доплерометричні (кровотік в маткових артеріях, артерії пуповини, середньо-мозковій артерії плода) показники.

Також проводилия трансвагінальну цервікометрію в терміні 18-20 тижнів гестації і в подальшому за свідченнями.

Для вивчення отриманих при доплерометрії кривих швидкостей кровотоку використовувались індекси судинного опору: індекс резистентності (IP), індекс пульсації (IП), систоло-діастолічне співвідношення (СДВ). IП – відношення різниці між максимальною систолічною і кіцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровотоку. IP – відношення різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної швидкості систоли. СДВ визначалося як відношення максимальної систолічної до кінцевої діастолічної швидкості кровотоку.

Для оцінки гемодинамічних порушень використовувалася загальноприйнята класифікація [8, 80]. I ступінь: А – порушення матково-плацентарного кровотоку (маткові артерії) при збереженні плодово-плацентарного кровотоку (артерія пуповини), Б – порушення плодово-

плацентарного при збереженому матково-плацентарному кровотоку. II ступінь – порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку, що не досягає критичних значень (збережений кровотік діастоли).

III ступінь – критичне порушення плодово-плацентарного кровотоку («нульовий» або ретроградний кровотік діастоли) при збереженому або порушеному матково-плацентарному.

Моніторинг внутріньоутробного стану плода проводили за допомогою кардіографа L8 LED + LCD display (Україна) в III триместрі (32-34 тижні гестації і, надалі за показаннями), в положенні пацієнтки на спині або на боці протягом 20-30 хвилин. Інтерпретували отримані дані за системою W. Fischer:

Оцінка 8-10 балів – нормальна серцева діяльність; 5-7 балів – початкові ознаки порушення життєдіяльності, 4 бали і менше – серйозні зміни стану плода [78].

Оцінка біофізичного профілю плода включала дані нестресового тесту (при кардіотокографії) і показники, визначувані при ультразвуковому скануванні: дихальні рухи плода, рухова активність, тонус плода, об'єм навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти. Кожен параметр оцінювали в балах від 0 (патологія) до 2 (норма), сума яких є показником стану плода: 8-12 – нормальний, 6-7 балів – сумнівний стан плода, 4-5 і менш – виражена внутрішньоутробна гіпоксія плода і високий ризик розвитку перинатальних ускладнень [78].

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету SPSS Statistics і пакету аналізу табличного редактора Excel для Windows. Показники вимірювалися по кількісних, ранжируваних і номінальних шкалах. Використовувалися методи варіаційної статистики, t- і χ^2-критерії, лінійної і рангової кореляції Спірмена [82, 83].

Кількісні показники представлені у вигляді M±m, де M – середнє значення, m – помилка середнього. Якісні ознаки представлені у вигляді абсолютного значення і відносного (%). Для виявлення чинників ризику використовували метод відношення шансів (OR) з обчисленням 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Оцінку ефективності розробленого комплексу заходів проводили із застосуванням статистичних методів клінічної епідеміології [84].

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ В АНАМНЕЗІ

В рамках І етапу згідно дизайну дослідження проведений аналіз перебіг вагітності і пологів 200 жінок, яким було проведено оперативне лікування в зв'язку з патологією яєчників, розподіл на відповідні групи представлено в другому розділі.

Показник середнього віку у пацієнток з патологією яєчників складав загалом 30,2±2,9 року. Вікові показники жінок груп 1 і 3 були порівняні (відповідно 29,5±3,1 і 29,1±2,3 ($p>0,05$)), а в групі 2 – достовірно вище (31,8±2,8 років; $p<0,001$).

Найбільш поширеними ускладненнями гестаційного періоду у жінок з оваріальною патологією в анамнезі були анемія, порушення мікробіоценозу статевих шляхів, загроза переривання до 12 тижнів і до 22 тижнів, загострення хронічних захворювань, прееклампсія, плацентарна дисфункція (ПД) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Ускладнення вагітності у жінок залежно від виду патології яєчників (абс., %)

Показник	Група 1, n=100	Група 2, n=50	Група 3, n=50
Репродуктивні втрати	14 (14,0)	9 (18,0)	7 (14,0)
- мимовільний аборт	9 (9,0)	6 (12,0)	4 (8,0)
- завмерла вагітність	4 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,0)
Загроза переривання до 12 тиж.	26 (26,0)	25 (50,0)*	18 (36,0)
Загроза переривання до 22 тиж.	21 (21,0)	19 (38,0)*	14 (28,0)

Продовження табл. 3.1

Показник	Група 1, n=100	Група 2, n=50	Група 3, n=50
Загроза передчасних пологів до 28 тиж.	17 (17,0)	9 (18,0)	8 (16,0)
Загроза передчасних пологів до 36 тиж.	15 (15,0)	7 (14,0)	7 (14,0)
ПД	19 (19,0)	17 (34,0)*	13 (26,0)
Аномалії розташування плаценти	3 (3,0)	4 (8,0)	4 (8,0)
ЗРП	4 (4,0)	3 (6,0)	3 (6,0)
Прееклампсія	22 (22,0)*	17 (34,0)	19 (38,0)
Блювання	10 (10,0)	6 (12,0)	5 (10,0)
Зміни обсягу навколоплідних вод	11 (11,0)	5 (10,0)	6 (12,0)
Загострення хронічних захворювань	27 (27,0)	20 (40,0)	16 (32,0)
Анемія	38 (38,0)*	26 (52,0)	26 (52,0)
Передчасних розрив амніотичних оболонок	16 (16,0)	7 (14,0)	7 (14,0)
Дисбіоз піхви	39(39,0)	19 (38,0)	24 (48,0)
Безсимптомна бактеріурія	26 (26,0)	6 (12,0)*	14 (28,0)

Примітка. * – достовірність <0,05 відносно групи 3.

Репродуктивні втрати були представлені в основному мимовільними абортами. Менш частими ускладненнями гестації були: затримка росту плоду (ЗРП), блювання вагітних, зміна обсягу навколоплідних вод.

При вивченні перебігу вагітності у пацієнток, залежно від виду патології яєчників в анамнезі, достовірні відмінності були виявлені в показниках загрози переривання вагітності, ПД, прееклампсії, загострення хронічних захворювань, анемії, безсимптомної бактеріурії.

Так, в жінок 1 групи усі показники були менше відносно 2 та 3 груп відповідно. В жінок групи 2 (ПКЯ в анамнезі) частіше зустрічалися репродуктивні втрати (18,0%, з яких 12,0% – мимовільні аборти та 6,0% – завмерла вагітність); загроза переривання до 12 тижнів (50,0%); до 22 тижнів (38,0%); ПД (34,0%); загострення хронічної соматичної патології (40,0%) та анемії (52,0%). В групі 3 (АЯ в анамнезі) частіше мали місце прееклампсія (38,0%); анемія (52,0%); дизбіоз піхви (48,0%) та безсимптомна бактеурія (28,0%).

Аналіз особливостей пологового періоду у пацієнток з патологією яєчників в анамнезі показав, що патологічний характер пологів максимально часто виявлявся в групі 2 (ПКЯ), на відміну від групи 1 (ДНЯ/ ПНЯ) і 3 (АЯ): 36 (72,0 %) проти 37 (37,0 %) і 15 (30,0 %), відповідно ($p<0,001$); у тому числі, шляхом операції кесарева розтину: 31 (62,0 %) проти 34 (34, %) і 13 (26,4 %), відповідно ($p<0,05$) (таблиця 3.2). По частоті передчасних пологів, групи були рівнозначними.

Таблиця 3.2

Показник	Група 1, n=100	Група 2, n=50	Група 3, n=50
Пологи передчасні	13 (13,0)	7 (14,0)	7 (14,0)
Пологи патологічні:	37 (37,0)	36 (72,0)*	15 (30,0)
- ручна ревізія порожнини матки	3 (3,0)	3 (6,0)	2 (4,0)
- вакуум-екстракція плода	1 (1,0)	1 (2,0)	-
- кесарів розтин	34 (34,0)	31 (62,0)*	13 (26,0)

Продовження табл. 3.2

Показник	Група 1, n=100	Група 2, n=50	Група 3, n=50
Слабкість пологової діяльності	17 (17,0)	9 (18,0)	6 (12,0)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	2 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Дистрес плода	6 (6,0)	5 (10,0)*	3 (6,0)

Примітка. * – достовірність <0,05 відносно групи 3.

Відомо, що ускладнення пологів впливає на стан здоров'я новонароджених. Відмічено, що у породіль групи 1, середній показник оцінки стану дитини за шкалою Апгар був вищий, ніж в групах 2 і 3, однак без достовірних відмінностей (p>0,05) (таблиця 3.3)

Таблиця 3.3

Оцінка стану новонароджених та обсяг загальної крововтрати в пологах у жінок залежно від виду патології яєчників

Показник (бали)	Група 1, n=100	Група 2, n=50	Група 3, n=50
Оцінка по шкалі Апгар на першій хвилині	7,0±0,5	6,9±0,3	6,9±03
Оцінка по шкалі Апгар на п'ятій хвилині	7,8±0,5	7,6±0,6	7,7±0,5

Загальна крововтрата в пологах зафіксовано значимо більше у породіль в групі ПКЯ, ніж в групах ДНЯ/ПНЯ і АЯ: 563,8±54,0 проти 448,1±55,0 і 397,5±23,3 мл, відповідно (p<0,05).

Отже, достовірно значимі відмінності в показниках гестаційних ускладнень, особливостей перебігу пологів, стану новонароджених у

пацієнток з хірургічним лікуванням різної патології яєчників в анамнезі, доводять негативний вплив оперативного втручання на перебіг і результат вагітності, збільшують ризики ускладнень пологів, підвищеної крововтрати, відносно низької оцінки новонародженого за шкалою Апгар.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях.

1. Шостак Ю. Н. Тактика восстановления репродуктивной функции у женщин с оперированными яичниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 173-177.

2. Шостак Ю. М. Особливості плацентарної дисфункції у жінок з оперованими яєчниками з приводу ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 196-199.

РОЗДІЛ 4
ФАКТОРИ РИЗИКУ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ

4.1 Клініко-анамнестичні особливості пацієнток

З метою визначення чинників ризику розвитку репродуктивних втрат та перинатальної патології у пацієнток з оперативним лікуванням патології яєчників (ДНЯ/ПНЯ; ПКЯ; АЯ) в анамнезі, на ІІ етапі були обстежені 50 вагітних жінок з хірургічним втручанням на яєчниках (4 група) і 30 умовно здорових пацієнток (без операції на яєчниках в анамнезі, К (контрольна) група).

Серед вивчаємої патології яєчників в групі 4 у 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно.

Вік пацієнток порівнюваних груп був від 18 до 40 років і не мав достовірно значимої різниці ($p>0,05$). При цьому старше 30 років було 76,0 % жінок з оперованими яєчниками, і лише 23,3% у групі К ($p<0,05$) (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Вік, соціальний статус, вагово-зростові показники (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
Вік, роки, M±m	29,8±2,2	28,3±2,5
Зареєстрований шлюб	42 (84,0)	23 (76,7)
Домогосподарки	25 (50,0)	15 (50,0)
Службовці	20 (40,0)	12 (40,0)
Робітниці	4 (8,0)	2 (6,7)

Продовження табл. 4.1

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
Учні	1 (2,0)	(3,3)
ІМТ<18,5	3 (6,0)	(13,3)
ІМТ 18,5-25	36 (78,0)	21 (70,0)
ІМТ 25-30	5 (10,0)	5 (16,7)
ІМТ >30	3 (6,0)	-

Середній вік пацієнток в 4 групі склав 29,8±2,2 року, а в групі К – 28,3±2,5 року (p>0,05).

Соціальний статус жінок в порівнюваних групах значимо не відрізнявся, при цьому переважна більшість пацієнток груп 4 і К перебували в зареєстрованому шлюбі (42 (84,0 %) і 23 (76,7 %) відповідно, p>0,05), а основний вид діяльності – домогосподарки і службовці (25 (50,0 %) і 15 (50,0 %); 20 (40,0 %) і 12 (40,0 %) відповідно; p>0,05).

Кожна третя пацієнтка мала шкідливі звички (15 (30,0 %) і 8 (26,7 %) жінок відповідно в групах 4 і К; p>0,05). При цьому, палили 8 (16,0 %) жінок з оперованими яєчниками і 2 (6,7 %) – без операції на яєчниках; зловживали каву відповідно 7 (14,0 %) і 1 (3,3 %) пацієнтка, порушували дієту – 5 (10,0 %) і 3 (10,0 %), а малорухливий спосіб життя вели 4 (8,0 %) і 2 (6,7 %) пацієнтки (p>0,05).

При оцінці зросто-вагових показників між групами не виявлено значних відмінностей, при цьому, переважали вагітні, переважно з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-25: 36 (78,0 %) пацієнток в 4 групі і 21 (70,0 %) жінка в групі К (p>0,05).

Вивчення екстрагенітальної патології в обстежуваних групах дозволило виявити відмінності лише в частоті захворювань ендокринної системи (12 (24,0 %) пацієнток в 4 групі і 1 (3,3 %) вагітна в групі К,

(p<0,001), а по інших нозологічних патологіях значимих відмінностей між групами виявлене не було (рис. 4.1).

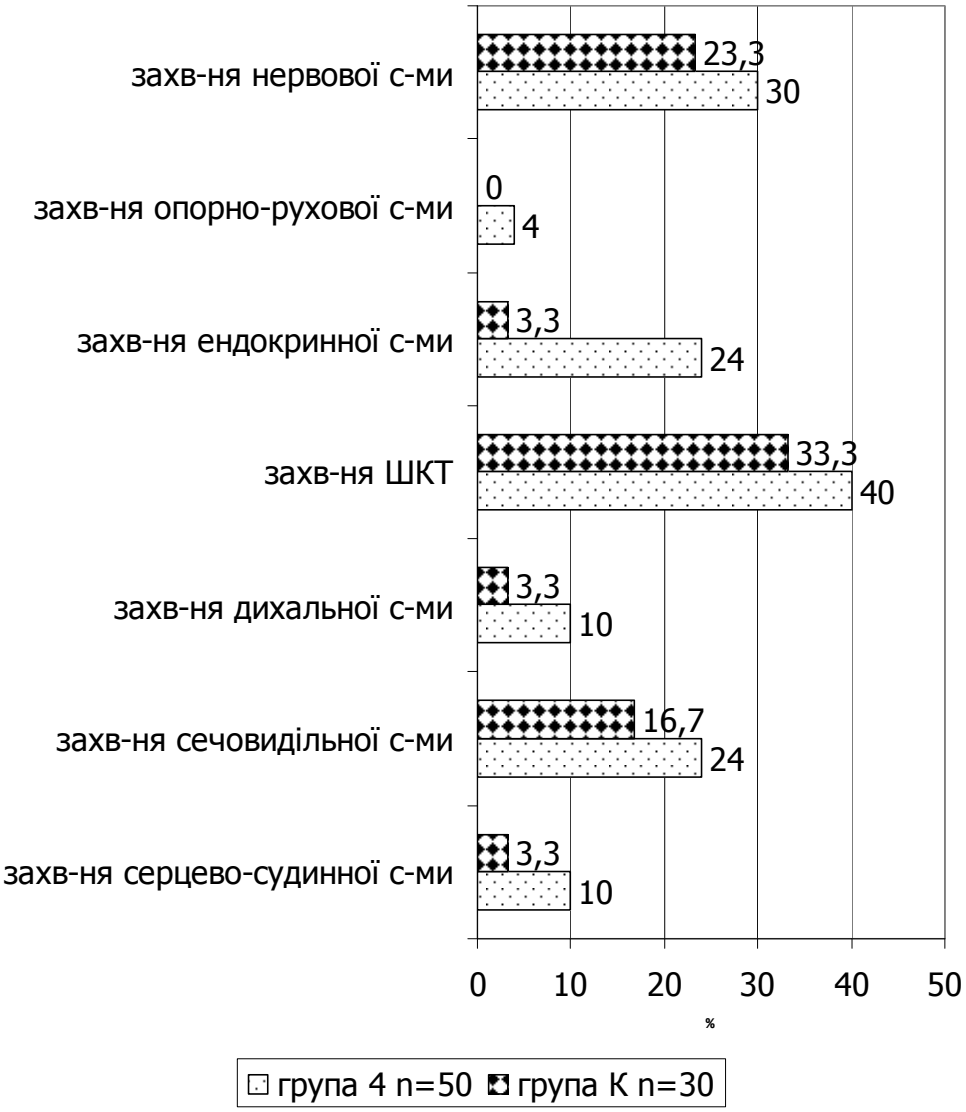

Рис. 4.1. Частота екстрагенітальних захворювань (%).

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що середній вік менархе в групі 4 склав 13,2±1,2 років, в К групи – 13,4±1,2 року (p>0,05). Також по тривалості менструації (відповідно 5,2±0,5 і 5,1±0,5 дня) і менструального циклу (відповідно 28,2±2,8 і 28,6±2,3 дня, p>0,05) між групами не було виявлено достовірно значимих відмінностей. Проте, порушення менструальної функції (ПМФ) в анамнезі відмічені кожній другій вагітній в групі 4 і в 8 разів рідше в групі К; (p<0,001) (рис. 4.2).

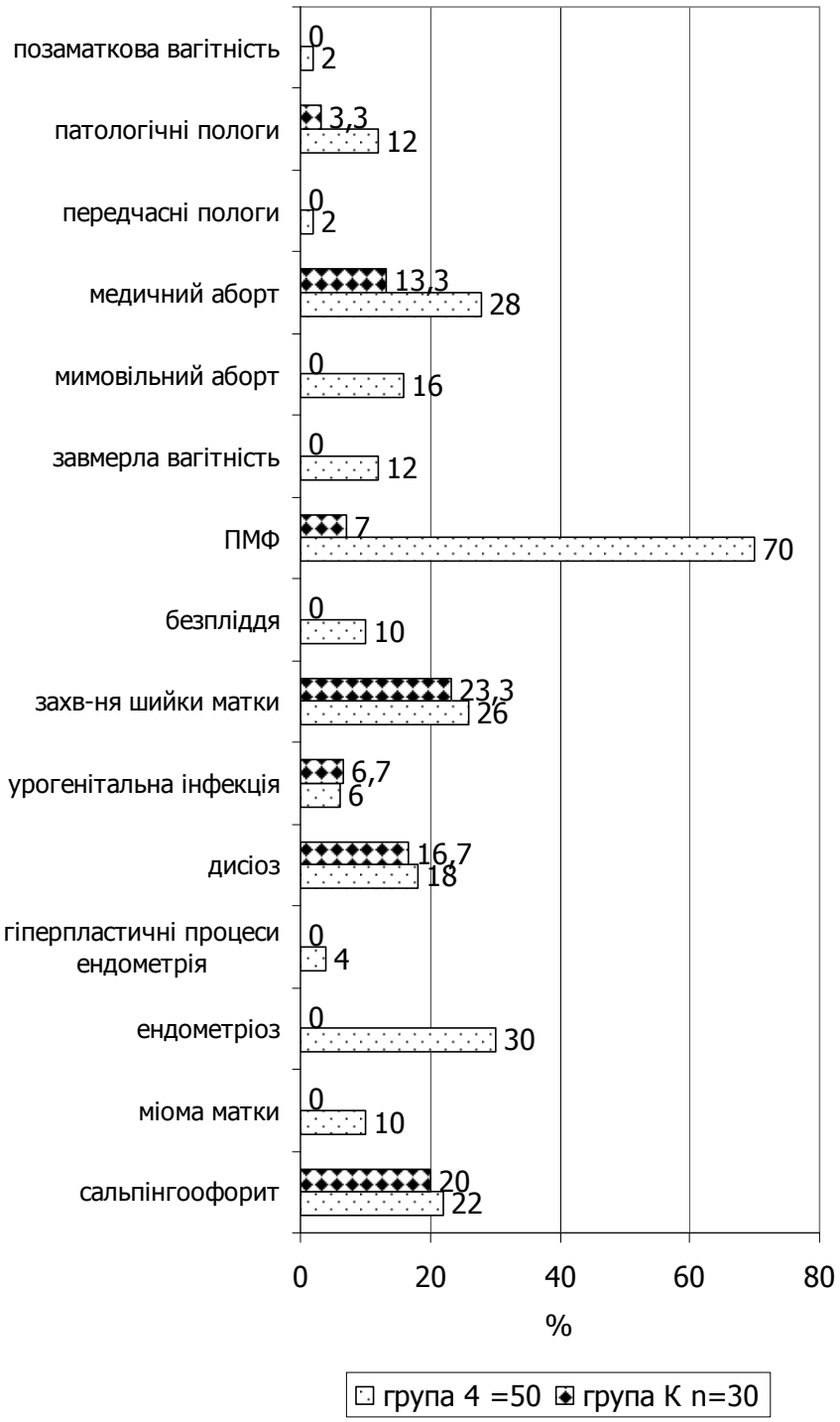

Рис. 4.2. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу (%).

При цьому у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі ПМФ були представлені гіперменореєю (11 (22,0%), $p<0,01$), гіпоменореєю (8 (16,0%), $p>0,05$), альгодисменореєю (10 (20,0%), $p<0,01$), полімено-реєю (9 (18,0%), $p<0,01$) і олігоменореєю (8 (16,0%), $p>0,05$), тоді як

лише у 3 (6,0%) жінок в групі К наголошувалася поліменорея. Ендометріоз був виявлений лише у жінок групи 4 з оперованими яєчниками в анамнезі ($p<0,001$).

Вивчення акушерського анамнезу пацієнток в обстежуваних групах показало значимо вищі показники у жінок з оперованими яєчниками, особливо – невиношування вагітності.

Таким чином, переважання дисгормональних порушень (ПМФ і ендометріозу) у пацієнток з оперованими в анамнезі яєчниками служать несприятливим фоном для подальшої реалізації репродуктивної функції жінок.

Серед вивчаємої патології яєчників в 4 групі в 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно. Серед різних варіантів ДНЯ/ПНЯ (20 випадків) – в 10 (50%) були цистоаденоми; в 5 (25%) – дермоїдні кісти та в 5 (25%) – муцинозні.

Рівень лапароскопічних операцій був 46 (92,0%) і тільки 4 (8,0%) була виконана лапаротомія (спайковий процес та великий розмір пухлини). У кожному другому випадку операція виконана в об'ємі цистектомії (50,0 %), причому локалізація в 28,0 % випадків була правостороння, в 18,0 % – лівостороння і в 4,0 % – двостороння.

З 40,0 % випадків резекції яєчників в 20,0 % спостерігався правосторонній, в 18,0 % – лівосторонній і в 2,0 % – двосторонній процес. У 10,0 % випадків у пацієнток була виконана вимушена аднексектомія.

Протирецидивну і реабілітаційну гормональну терапію в післяопераційному періоді отримали 15 (30,0 %) жінок, при цьому комбіновані оральні контрацептиви приймали 10 з 15 (66,7 %) і прогестагени – 5 (33,3 %).

Проведений аналіз оперативного анамнезу пацієнток показав, що хоча в більшості випадків використовувався щадний метод хірургічного

лапароскопічного лікування, низький відсоток вживання замісної гормональної терапії вказує на відсутність диспансеризації даної категорії жінок, що в подальшому веде до погіршенню показників їх репродуктивного здоров'я.

Таким чином, вивчення клініко-анамнестичних даних вагітних з хірургічним лікуванням на яєчниках, дозволило виявити наявність обтяженого соматичного (переважно за рахунок патології ендокринної системи), гінекологічного (ПМФ, ендометріоз) і акушерського (невиношування вагітності) анамнезу, що служить несприятливим фоном для перебігу і результату подальшої вагітності.

Особливості анамнезу пацієнток з оперативними втручаннями на яєчниках, вказують на необхідність вивчення у вагітних гормонального і гемостазіологічного статусу, а також пошуку можливих предикторів розвитку ускладнень гестаційного періоду.

4.2 Результати додаткових методів дослідження

Важливим етапом в розвитку гестації є I триместр, під час якого закладається фундамент реалізації дітородного процесу, а гормональний статус пацієнток в цей період є ключовим чинником для сприятливого перебігу вагітності [38, 139].

Одним з основних гормонів вагітності є ХГЛ [85, 142]. При вивченні даного показника в терміні 6-8 тижнів гестації виявлено його зниження на 40,0 % у вагітних з оперованими яєчниками відносно жінок без оперованих яєчників в анамнезі ($p<0,001$) (таблиця 4.2). Значимі відмінності в даному параметрі між вагітними порівнюваних груп вказують на ризик виникнення порушень процесів імплантації, інвазії трофобласта і, надалі, плацентації.

Важливу роль у фізіологічному перебігу гестації має П [57, 145], вивчення його рівня в обстежуваних групах проводилося в I триместрі,

як чинника функціональної здатності яєчників, в II і III – як маркера можливої ПД [50, 156]. Так, середнє значення даного показника в I триместрі у жінок з оперованими яєчниками свідчило про функціональну недостатність оперованого органу. Ця тенденція до зниження П у жінок з оперованими яєчниками відносно пацієнток без операцій на яєчниках зберігалася і в II триместрі ($p<0,05$), але в III триместрі дані були рівнозначними ($p>0,05$). Нижчий рівень П в II половині вагітності вказує на розвиток компенсаторно-пристосувальних процесів плацентарної тканини для збереження вагітності [100, 160].

Таблиця 4.2

Показники гормонального профілю

Показник	Триместр	Група 4, n=50	Група К, n=30
ХГЛ (МОд/л)	I	96481,5±5236,1*	134593,3±13684,4
П (нг/мл)	I II III	27,4±,7 4,5±3,7* 128,4±14,2	31,5±1,9 51,8±1,8 132,2±,8
Е2 (пг/мл)	I	1169,5±504,8*	1693,2±147,1
ДГЕА-С (мкг/мл)	I	0,7±0,1	0,7±0,2

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

Вивчення в I триместрі рівня Е2 дозволило оцінити функціональну здатність яєчників у обстежуваних вагітних, яка була понижена у жінок з оперованими яєчниками ($p<0,001$). В той же час, концентрація ДГЕА-С в обстежуваних групах не мала значимих відмінностей ($p>0,05$).

Таким чином, отримані результати вивчення гормонального статусу пацієнток в порівнюваних групах вказують на дисбаланс гормонів у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, що обґрунтовує необ-

хідність лікувальних коректувань з врахуванням отриманих лабораторних даних.

Аналіз гемостазіологічних параметрів у пацієнток в порівнюваних групах виявив тенденцію до гіперкоагуляційних процесів у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Показники системи гемостазу по триместрам вагітності

Показник	Триместр	Група 4, n=50	Група К, n=30
АТ III (%)	I II III	93,9±7,6 91,7±2,6* 96,2±2,6	95,5±44,5 97,5±2,1 96,2±2,6
Тромбоцити (10^9/л)	I II III	220,8±13,0* 219,9±11,0* 213,4±9,8*	241,8±11,3 240,8±13,3 237,1±10,9
ПЧ (с)	I II III	16,2±0,5 15,7±1,3 16,1±1,6	15,9±0,7 15,8±0,6 15,7±,7
ПІ (%)	I II III	82,6±1,6* 92,8±4,3 91,9±5,8	93,5±,6 94,1±2,1 93,2±2,4
ТЧ (с)	I II III	15,6 ±0,7 15,4±0,7 15,2±0,8	15,8±0,6 15,8±0,6 15,3±0,6
АЧТЧ (с)	I II III	28,8±1,3* 28,9±1,4* 33,1±2,6	34,3±1,5 34,4±1,2 33,6±1,2
Фібриноген (г/л)	I II III	3,2±0,3* 3,4±0,2* 3,9±0,2*	2,7±0,1 2,9±,1 3,7±0,1
РФМК (мг%)	I II III	3,7±0,1* 3,8±0,1* 4,3±0,1*	3,2±0,1 3,3±0,1 3,6±0,2

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

Так, в I триместрі вагітності у жінок 4 групи, порівняно з групою К виявлені значимі відмінності в показниках коагулограми: зниження ПІ, АЧТЧ ($p<0,05$); підвищення рівня фібриногену і РФМК ($p<0,05$).

У II триместрі гестації у пацієнток з оперованими яєчниками зберігалися зміни в коагулограмі: понижений АЧТЧ ($p<0,05$) і кількість тромбоцитів ($p<0,05$), підвищений рівень фібриногену і РФМК ($p<0,05$), істотно понижена активність АТ III ($p<0,05$).

У III триместрі дисбаланс в параметрах коагулограми у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі був менш виражений і виявлявся в незначному підвищенні рівня фібриногену і РФМК ($p<0,05$) на тлі зниження кількості тромбоцитів і активності АТ III ($p<0,05$).

При аналізі середніх значень ГЦ у обстежуваних вагітних по триместрах вагітності виявлені його істотно вищі значення у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі, а в кожної третьої з них (15 (30,0%)) в I триместрі рівень ГЦ в крові був вищий 7,8 мкмоль/л, тоді як в До групи не спостерігався жодного аналогічного випадку (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Показники рівня ГЦ в крові по триместрам

Показник	Триместр	Група 4, n=50	Група К, n=30
ГЦ (мкмоль/л)	I II III	6,8±0,5* 5,9±0,3* 4,8±0,4*	4,0±0,4 3,4±0,3 2,6±0,3

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

Таким чином, вивчення гормонального і гемостазіологічного статусу, а також показників фолатного метаболізму показало наявність ряду відхилень в лабораторних показників у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі порівняно з групою контролю. Так, гормональне зрушення убік гіпопрогестеронемії і гіпоестрогенемії, а також зниження

продукції ХГЛ в І триместрі вагітності указує на функціональну недостатність яєчників і на порушення процесів імплантації і інвазії трофобласта у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі. Схильність до гіперкоагуляції у жінок групи з оперованими яєчниками багато в чому обумовлена частотою виявлення підвищеного рівня ГЦ.

Слід зазначити, що всі викладені зміни в лабораторних показниках, особливо в І триместрі, визначають подальший перебіг гестаційного періоду і пологів.

4.3 Акушерські та перинатальні наслідки розродження

Найбільш значимим ускладненням І триместру вагітності у жінок є загроза аборту, частота якої у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі в три рази перевершує аналогічний показник в групі без операцій на яєчниках у минулому: 20 (40,0 %) проти 4 (13,3 %) ($p<0,05$); що виявляється як больовим синдромом (24 (48,0 %) проти 4 (13,3 %) ($p<0,05$), так і наявністю кров'яних виділень із статевих шляхів (10 (20,0 %) проти 1 (3,3 %), $p<0,05$) (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Перебіг І триместру вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
Блювання вагітних	5 (10,0)	3 (10,0)
Загроза аборту	20 (40,0)*	4 (13,3)
Дисбіоз	9 (18,0)	8 (16,0)
Безсимптомна бактеріурія	3 (6,)	1 (3,3)
ГРВЗ	3 (6,0)	4 (13,3)
Загострення хронічних захворювань	2 (4,0)	-
Анемія	(16,0)	4 (13,3)

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

Перебіг ІІ триместру вагітності у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі також достовірно ускладнювався загрозою пізнього аборту і передчасних пологів: 16 (32,0%) проти 1 (6,7), p<0,001 і 12 (24,0%) проти 2 (6,7%) p<0,05 (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Перебіг ІІ триместру вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
Загроза пізнього аборту	16 (32,0)*	2 (6,7)
Загроза передчасних пологів	12 (24,0)*	2 (6,7)
Істміко-цервікальна недостатність	4 (8,0)	0
Дисбіоз	9 (18,0)	4 (13,3)
ПД: - передчасне дозрівання плаценти - гіперплазія плаценти	13 (26,0)* 2 (4,0) 12 (22,0)	2 (6,7) 0 2 (6,7)
Порушення в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку	3 (6,0)	0
Аномалії розташування плаценти: - низька плацентація - передлежання плаценти	11 (22,0)* 9 (18,0)* 2 (4,0)	0 0 0
Багатоводдя	1 (2,0)	0
Маловоддя	19 (38,0)*	3 (10,0)

Примітка. Достовірність * відносно групи К для p<0,05.

Анемія серед вагітних з оперованими яєчникам в анамнезі фіксувалась частіше, ніж в групі К: 19 (38,0%) проти 3 (10,0%) (p<0,05).

ПД в ІІ триместрі виявлялася у вагітних з оперованими яєчниками частіше, ніж у пацієнток К групи: 13 (26,0%) проти 2 (6,7%) (p<0,05), переважно за рахунок гіперплазії плаценти (12 (22,0%) проти 2 (6,7%),

p<0,05). Низька плацентація визначалася у кожної п'ятої (9 (18,0%)) вагітної з оперованими яєчниками і відсутня у пацієнток К групи.

При подальшому розвитку гестаційного періоду ознаки загрози передчасних пологів зберігалося у кожної п'ятої пацієнтки з оперованими яєчниками і лише в двох – у групі К: 11 (22,0%) проти 2 (6,7%) (p<0,05) (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Перебіг III триместру вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
Загроза передчасних пологів	11 (22,0)*	2 (6,7)
Дисбіоз	9 (18,0)	5 (16,7)
Набряки	37 (74,0)*	10 (33,3)
Прееклампсія: - легка - середня - тяжка	9 (18,0)* 6 (12,0)* 2 (4,0) 1 (2,0)	2 (6,7) 2 (6,7) - -
Передчасний розрив плодових оболонок	4 (8,0)	1 (3,3)

Примітка. Достовірність * відносно групи К для p<0,05.

У III триместрі, на відміну від II, значимо зросла частота загострення хронічних захворювань у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі (p<0,05), що пов'язане з наявністю у них обтяженого соматичного анамнезу і порушенням адаптаційних механізмів під час вагітності.

Анемія виявлялася в кожної другої з обстежуваних жінок (у 4 групі – 25 (50,0%) і в групі К – 6 (20,0 %) випадків відповідно, p<0,05.

У переважної більшості вагітних в групі з оперованими яєчниками, порівняно з К групою, зафіксовані набряки (37 (74,0%) проти 10

(33,3%), p<0,05) з подальшою реалізацією в кожної третьої з них прееклампсії (9 (18,0%) проти 2 (6,7%), p<0,05).

Згідно даним ультразвукового дослідження ПД була виявлена у кожної третьої пацієнтки групи з оперованими яєчниками в анамнезі, переважно за рахунок передчасного дозрівання і гіперплазії плаценти: 6 (12,0%) і 7 (14,0%). У К групи ПД була виявлена лише в одному випадку (3,3%) у вигляді гіперплазії плаценти (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Особливості ультразвукової картини акушерських ускладнень

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
УЗД-ознаки відшарування плаценти	1 (2,0)	0
ПД	14 (28,0)*	1 (3,3)
Гіпоплазія плаценти	1 (2,0)	0
Передчасне дозрівання плаценти	6 (12,0)	0
Гіперплазія плаценти	7 (13,4)	1 (3,3)
ЗРП I ступінь II ступінь	4 (8,0) 2 (4,0) 4 (8,0	0 0 0
Порушення в системі МППК: 1А ст. 1Б ст. 2 ст.	5 (10,0) 2 (4,0) 2 (4,0) 1 (2,0)	0 0 0 0
Аномалії розташування плаценти	5 (10,0)	0
Низька плацентація	2 (4,0)	0
Передлежання плаценти	2 (4,0)	0
Маловоддя	1 (2,0)	0
Багатоводдя	8 (16,0)	0

Примітка. Достовірність * відносно групи К для p<0,05.

Порушення в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку (МППК) і ЗРП визначалися лише в групі пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі: 5 (10,0%) і 4 (8,0%). При цьому, середнє значення біофізичного профілю плода у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, склало 7,3±0,7 (7-8) балів і 7,8±0,6 (7-8) балів – у пацієнток контрольної групи ($p<0,05$).

Зміна об'єму навколоплідних вод виявлена лише у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, переважно за рахунок багатоводдя – 8 (16,0 %).

При аналізі результатів вагітності репродуктивні втрати зафіксовані лише у пацієнток з оперованими яєчниками (11 (22,0%)), за рахунок вагітності (3 (6,0 %)), що завмерла, раннього (5 (10,0%)) і пізнього (3 (6,0%)) мимовільного аборту (таблиця 4.9).

Таблиця 4.9

Наслідки вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група К, n=30
Репродуктивні трати: - завмерла вагітність - ранній мимовільний аборт - пізній мимовільний аборт	11 (22,0) 3 (6,0) 5 (10,0) 3 (6,0)	0 0 0 0
Пологи передчасні	6 (12,0)	0
Пологи патологічні: - кесарів розтин - вакуум екстракція плода - ручна ревізія порожнини матки	28 (56,0)* 24 (48,0)* 1 (2,0) 4 (8,0)	6 (20,0) 4 (13,3) 0 2 (6,7)

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

Отже, гестація завершилася пологами у 39 (78,0%) пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі і у всіх жінок (100%) без операції

в анамнезі (p<0,05). Відмічено, що в 12,0% жінок групи 4 пологи були передчасними, тоді як в К групи всі пологи були в строк.

Значимі відмінності виявлені і в характері пологового процесу між групами: у породіль групи 4 в 2,5 разу частіше були патологічні пологи (28 (56,0%) проти 6 (20,0%), p<0,05), в структурі яких вагому частку займало оперативне розродження шляхом операції кесарева розтину (24 (48,0%) проти 4 (13,3%), p<0,05). У 18,0 % випадках пологи у жінок групи 4 ускладнювалися слабкістю пологової діяльності. Об'єм загальної крововтрати в пологах у породіль групи з оперованими яєчниками в анамнезі була значимо вище, ніж в К групи: 357,1±34,2 мл проти 151,7±12,7 мл (p<0,05).

Середня маса дитини при народженні склала 3137,8±296,4 г в групі 4, в К групи – 3378,3±331,5 г (p<0,05). Середній зріст, відповідно, 51,4±1,3 і 53,1±0,9 см (p<0,05). Стан новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині в 4 групі оцінено в 7,2±0,2 балу, а в К групи – у 7,8±0,4 балу (p<0,05), на п'ятій хвилині – у 4 групі оцінено в 7,8±0,3 балу, а в К групи – у 8,2±0,2 балу (p<0,05)

У 6,0 % випадків діти породіль групи з оперованими яєчниками в анамнезі потребували реанімаційних заходів, і в 2,0 % випадків були виявлені вади внутрішньоутробного розвитку.

Ускладнення післяпологового періоду спостерігалися лише в 4 групі жінок. У 2 (4,0%) випадках у жінок з оперованими яєчниками виявлені післяпологові кровотечі і в 1 (2,0%) породіллі зафіксована гематометра.

Отже, перебіг гестаційного періоду у жінок з оперованими в анамнезі яєчниками, на відміну від пацієнток без операцій на яєчниках, частіше ускладнювався загрозою переривання вагітності в різні терміни, ПД і аномаліями розташування плаценти, прееклампсією; пологи частіше були передчасними, мали патологічний характер, в основному, за рахунок операції кесарева розтину.

Діти породіль групи 4 при народженні мали більш низькі зростовагові показники і оцінку за шкалою Апгар; мали потребу у проведенні реанімаційних заходів і постнатальної адаптації.

4.4 Кореляційний аналіз лабораторних і клінічних показників

При кореляційному аналізі лабораторних показників у вагітних з оперованими яєчниками в I, II і III триместрі відповідно виявлений позитивний взаємозв'язок рівня ХГЛ з концентрацією:

- АТ III: $\rho = 0,3$ ($p<0,001$); $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); $\rho = 0,5$ ($p<0,001$);
- тромбоцитів: $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); $\rho = 0,3$ ($p<0,01$);
- П: $\rho = 0,9$ ($p<0,001$); $\rho = 0,5$ ($p<0,001$); $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); і негативний взаємозв'язок з рівнем:
- ГЦ: $\rho = -0,9$ ($p<0,001$); $\rho = -0,5$ ($p<0,001$); $\rho = -0,4$ ($p<0,001$),
- РФМК: $\rho = -0,4$ ($p<0,001$); $\rho = -0,4$ ($p<0,001$); $\rho = -0,4$ ($p<0,001$),

а також середній зв'язок з рівнем фібриногену в I і в II триместрі відповідно: $\rho = -0,4$ і $\rho = -0,4$ ($p<0,001$).

Відмічено, що у жінок з оперованими яєчниками між рівнем П в I триместрі і концентрацією АТ III і тромбоцитами протягом всієї вагітності був прямий взаємозв'язок: $\rho = 0,4$, $\rho = 0,4$, $\rho = 0,5$ ($p<0,001$) і $\rho = 0,4$, $\rho = 0,3$, $\rho = 0,3$ ($p<0,001$).

Виявлений зворотний взаємозв'язок у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі між рівнем П в I триместрі і концентрацією ГЦ впродовж всієї вагітності: $\rho = -0,8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,6$ ($p<0,001$). Позитивний взаємозв'язок між рівнем П в I триместрі і довжиною шийки матки в II триместрі $\rho = 0,4$ ($p<0,001$), а також з біофізичним профілем плода $\rho = 0,3$ ($p<0,01$).

При кореляційному аналізі лабораторних показників у вагітних з оперованими яєчниками відмічений прямий взаємозв'язок рівня Е2 в I триместрі з рівнем АТ III в I триместрі $\rho = 0,4$; II $\rho = 0,5$ і III триместрі

ρ = 0,6 (p<0,001) і концентрацією тромбоцитів ρ = 0,5, ρ = 0,4, ρ = 0,4 (p<0,001) відповідно впродовж всієї вагітності.

Зворотна кореляційна залежність рівня Е2 в І триместрі з концентрацією в І, ІІ і ІІІ триместрі відповідно:

- ГЦ: ρ = -0,8, ρ = -0,7, ρ = -0,7 (p<0,001),

– рівнем фібриногену: ρ = -0,4, ρ = -0,5, ρ = -0,3 (p<0,001),

- РФМК: ρ = -0,5, ρ = -0,5, ρ = -0,5 (p<0,001), а також сумою мутацій: ρ = -0,6 (p<0,001).

За результатами кореляційного аналізу наголошується зворотний середній зв'язок між рівнем ГЦ в І триместрі і кількістю тромбоцитів в І триместрі: ρ = -0,5, у ІІ ρ = -0,5 і в ІІІ триместрі ρ = -0,5 (p<0,001). Аналогічна тенденція була відмічена між вихідним рівнем ГЦ і АТ ІІІ протягом всього періоду гестації, проте до ІІІ триместру зв'язку посилювалася: ρ = -0,5, ρ = -0,7 і ρ = -0,8 (p<0,001).

Прямий взаємозв'язок наголошується між рівнем ГЦ в І триместрі і концентрацією фібриногену і РФМК впродовж всієї вагітності: ρ = 0,5, ρ = 0,5 і ρ = 0,4 (p<0,001); і ρ = 0,5, ρ = 0,6 і ρ = 0,5 (p<0,001) відповідно. Окрім цього, між рівнем ГЦ в І триместрі і тривалістю АЧТВ протягом гестації визначалася зворотний середньо-слабкий зв'язок: ρ = -0,3, ρ = -0,3, ρ = -0,3 (p = 0,005).

При кореляційному аналізі показників І триместру вагітності значимі коефіцієнти рангової кореляції отримані між ГЦ і гормонами крові: з П протягом всієї вагітності (ρ = -0,8, ρ = -0,5, ρ = -0,6, p<0,001), а в І триместрі – з Е2 (ρ = -0,8, p<0,001) і ХГЧ (ρ = -0,8, p<0,001).

Між параметричними показниками і оцінкою стану дитини при народженні з рівнем ГЦ в І триместрі визначається зворотний взаємозв'язок середньої сили: по зросту ρ = -0,4, по вазі ρ = -0,4 і за оцінкою стану при народженні ρ = -0,3 (p<0,001). Негативний середній зв'язок

між ГЦ в I триместрі і довжиною шийки матки в II триместрі $\rho = -0,4$ і БПП $\rho = -0,4$ ($p<0,001$).

Отже, проведений кореляційний аналіз дозволив встановити взаємозв'язок ГЦ з гормонами, показниками системи гемостазу, що передбачає їх участь в реалізації як акушерських, так і перинатальних ускладнень.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях.

1. Шостак Ю. М. Особливості перебігу вагітності у жінок з оперованими яєчниками та матковими трубами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 2. С. 61-65.

2. Шостак Ю. М. Репродуктивні наслідки у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м.Київ). Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 233.

РОЗДІЛ 5
ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК ІЗ ОПЕРОВАНИМИ ЯЄЧНИКАМИ В АНАМНЕЗІ

5.1 Клінічна характеристика жінок

З метою визначення ефективності удосконаленого нами алгоритму у пацієнток з оперативним лікуванням патології яєчників (ДНЯ/ПНЯ; ПКЯ; АЯ) в анамнезі, на ІІІ етапі були обстежені 50 вагітних жінок з хірургічним втручанням на яєчниках (група 4), які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи і 50 пацієнток з аналогічними операціями на яєчниках, які отримували удосконалений нами алгоритм (група 5).

Серед вивчаємої патології яєчників в групі 4 у 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно. У групі 5 у 19 жінок (38,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 16 (32,0%) – ПКЯ та в 15 (30,0%) – АЯ відповідно.

Вік пацієнток порівнюваних груп був від 18 до 40 років і не мав достовірно значимої різниці ($p>0,05$). При цьому старше 30 років було 76,0 % жінок з оперованими яєчниками (таблиця 5.1). Середній вік пацієнток в 4 групі склав 29,8±2,2 року, а в 5 групі – 28,4±2,6 року ($p>0,05$).

Соціальний статус жінок в порівнюваних групах значимо не відрізнявся, при цьому переважна більшість пацієнток груп 4 і 5 перебували в зареєстрованому шлюбі (42 (84,0%) і 41 (82,0%) відповідно, $p>0,05$), а основний вид діяльності – домогосподарки і службовці (25 (50,0%) і 24 (48,0%); 20 (40,0%) і 21 (42,0%) відповідно; $p>0,05$).

Кожна третя пацієнтка мала шкідливі звички (15 (30,0 %) і 14 (28,0%) жінок відповідно в групах 4 і 5; $p>0,05$). При цьому, палили 8 (16,0%) жінок і 7 (14,0 %) – групи 5; зловживали каву відповідно 7

(14,0%) і 8 (16,0%) пацієнток, порушували дієту – 5 (10,0%) і 6 (12,0%), а малорухливий спосіб життя вели 4 (8,0%) і 3 (6,0%) пацієнтки (p>0,05).

Таблиця 5.1

Вік, соціальний статус, вагово-зростові показники (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група 5, n=50
Вік, роки, M±m	29,8±2,2	28,4±2,6
Зареєстрований шлюб	42 (84,0)	41 (82,0)
Домогосподарки	25 (50,0)	25 (50,0)
Службовці	20 (40,0)	20 (40,0)
Робітниці	4 (8,0)	3 (6,0)
Учні	1 (2,0)	2 (4,0)
ІМТ <18,5	3 (6,0)	4 (8,0)
ІМТ 18,5-25	39 (78,0)	38 (76,0)
ІМТ 25-30	5 (10,0)	5 (10,0)
ІМТ >30	3 (6,0)	3 (6,0)

При оцінці зросто-вагових показників між групами не виявлено значних відмінностей, при цьому, переважали вагітні, переважно з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-25: 39 (78,0%) пацієнток в групі 4 і 38 (76,0%) жінка в групі 5 (p>0,05).

Вивчення екстрагенітальної патології в обстежуваних групах дозволило виявити відмінності лише в частоті захворювань ендокринної системи (12 (24,0%) пацієнток в 4 групі і 11 (22,0%) в групі 5, (p>0,05), а по інших нозологічних патологіях значимих відмінностей між групами також виявлене не було (рис. 5.1).

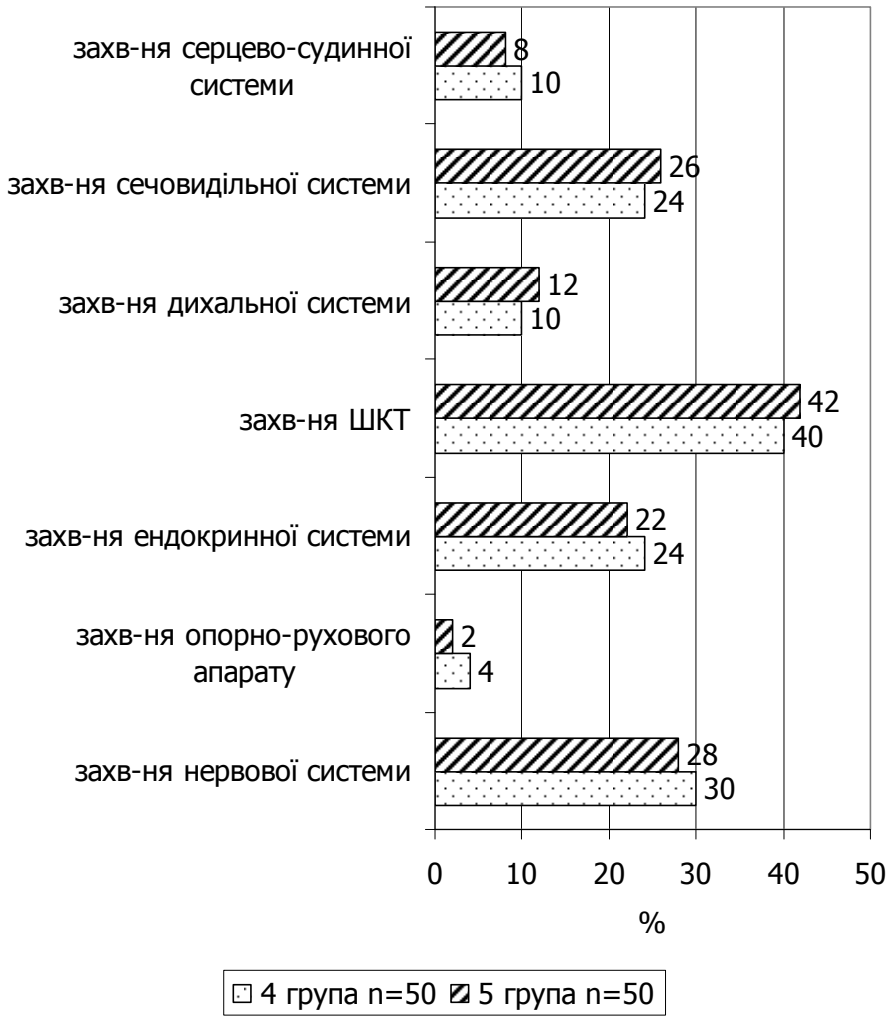

Рис. 5.1. Частота екстрагенітальних захворювань (%).

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що середній вік менархе в 4 групі склав 13,2±1,2 років, в 5 групи – 13,5±1,3 року ($p>0,05$). Також по тривалості менструації (відповідно 5,2±0,5 і 5,3±0,4 дня) і менструального циклу (відповідно 28,2±2,8 і 28,5±2,4 дня, $p>0,05$) між групами не було виявлено достовірно значимих відмінностей. Проте, порушення менструальної функції (ПМФ) в анамнезі відмічені кожній другій вагітній в групі 4 і групі 5; ($p>0,05$) (рис. 5.2).

При цьому у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі ПМФ були представлені гіперменореєю – 22,0%, гіпоменореєю – 16,0%, альгодисменореєю – 20,0%, поліменореєю – 18,0% і олігоменореєю – 16,0%. Ендометріоз був виявлений у кожному третьому випадку – у 30,0% жінок з оперованими яєчниками в анамнезі.

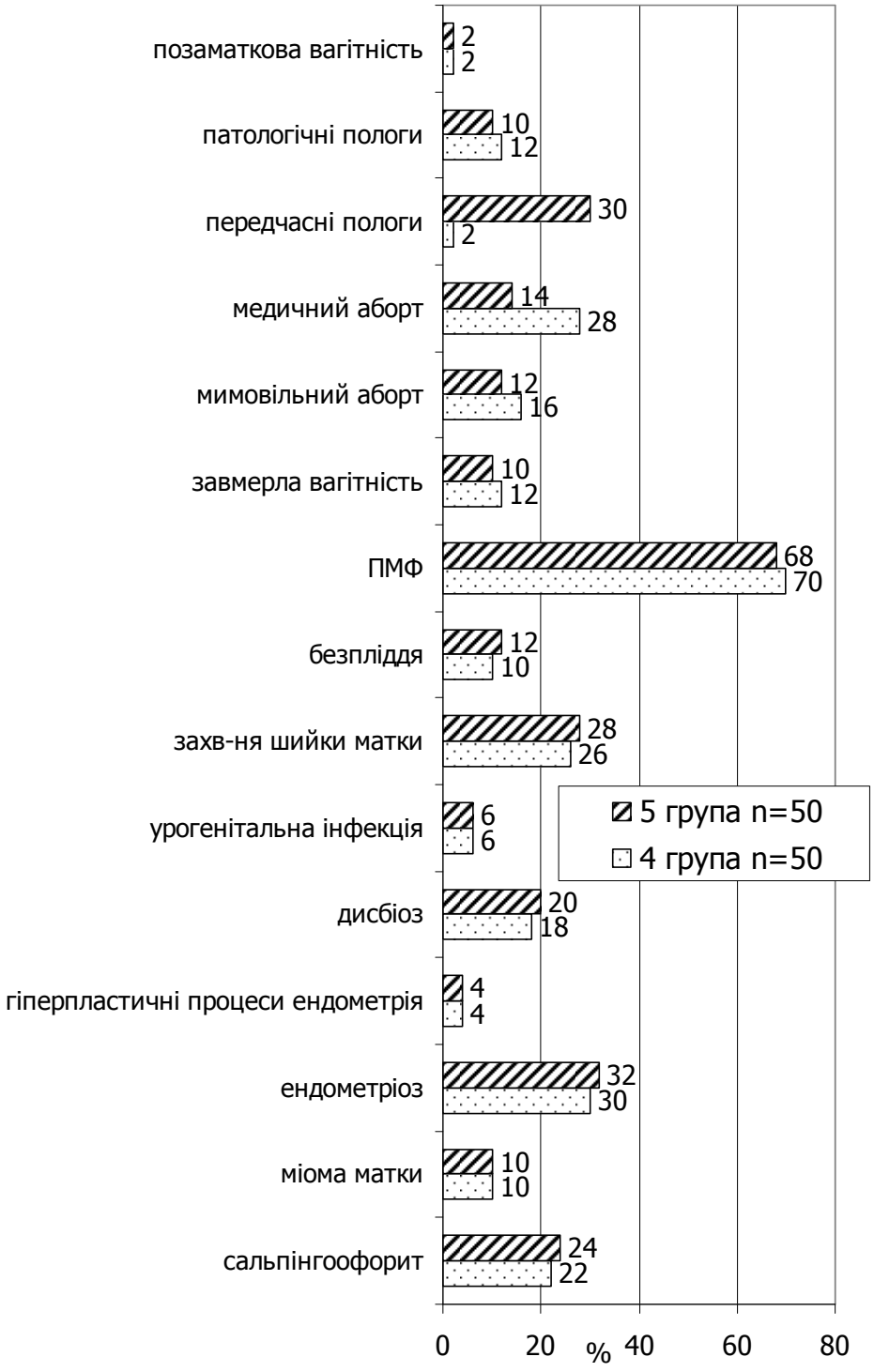

Рис. 5.2. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу (%).

Вивчення акушерського анамнезу пацієнток в обстежуваних групах показало значний рівень репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками.

Таким чином, переважання дисгормональних порушень (ПМФ і ендометріозу) у пацієнток з оперованими в анамнезі яєчниками служать несприятливим фоном для подальшої реалізації репродуктивної функції жінок.

Серед вивчаємої патології яєчників в 4 групі в 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно. У 5 групі – у 19 жінок (38,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 16 (32,0%) – ПКЯ та в 15 (30,0%) – АЯ відповідно. Серед різних варіантів ДНЯ/ПНЯ в 50,0% були цистоаденоми; в 25,0% – дермоїдні кісти та в 25,0% – муцинозні кісти яєчників.

Рівень лапароскопічних операцій був 92,0% і тільки 8,0% була виконана лапаротомія (спайковий процес та великий розмір пухлини). У кожному другому випадку операція виконана в об'ємі цистектомії (50,0%), причому локалізація в 28,0% випадків була правостороння, в 18,0% – лівостороння і в 4,0% – двостороння.

З 40,0% випадків резекції яєчників в 20,0% спостерігався правосторонній, в 18,0% – лівосторонній і в 2,0% – двосторонній процес. У 10,0% випадків у пацієнток обох груп була виконана вимушена аднексектомія.

Протирецидивну і реабілітаційну гормональну терапію в післяопераційному періоді отримали 30,0% жінок, при цьому комбіновані оральні контрацептиви приймали 66,0% і прогестагени – 34,0% відповідно.

Проведений аналіз оперативного анамнезу пацієнток показав, що хоча в більшості випадків використовувався щадний метод хірургічного лапароскопічного лікування, низький відсоток вживання замісної гормональної терапії вказує на відсутність диспансеризації даної категорії жінок, що в подальшому веде до погіршенню показників їх репродуктивного здоров'я.

Отже, вивчення клініко-анамнестичних даних вагітних з хірургічним лікуванням на яєчниках, дозволило виявити наявність обтяженого соматичного (переважно за рахунок патології ендокринної системи), гінекологічного (ПМФ, ендометріоз) і акушерського (невиношування вагітності) анамнезу, що служить несприятливим фоном для перебігу і результату подальшої вагітності.

Особливості анамнезу пацієнток з оперативними втручаннями на яєчниках, вказують на необхідність вивчення факторів ризику та патогенезу акушерських ускладнень.

5.2 Чинники ризику і патогенез розвитку акушерських ускладнень

У результаті кореляційного аналізу взаємозв'язку підвищеного порогового рівня ГЦ >7,8 мкмоль/л з розвитком акушерських ускладнень отримані наступні дані. Виявлений високий позитивний зв'язок данногопоказателя із загрозою аборту в I триместрі ($\rho = 0,8$, $p<0,001$), а із загрозою аборту в II триместрі – середній ($\rho = 0,6$, $p<0,01$). Інша тенденція характерна для зв’язку підвищеного рівня ГЦ із загрозою передчасних пологів (відповідно $\rho = 0,3$ і $\rho = 0,1$, $p<0,05$). Був виявлений високий кореляційний зв'язок порогового рівня ГЦ >7,8 мкмоль/л з ПД в II триместрі ($\rho = 0,7$), ЗРП ($\rho = 0,7$), прееклампсією ($\rho = 0,8$), репродуктивними втратами ($\rho = 0,7$) і раннім мимовільним абортом ($\rho = 0,7$) ($p<0,001$), середній – з вагітністю, що завмерла ($\rho = 0,6$, $p<0,01$).

Таким чином, вагітні з рівнем ГЦ>7,8 мкмоль/л в I триместрі гестації значимо частіше мають обтяжений соматичний (захворювання серцево-судинної, сечовидільної, ендокринної, нервової системи) і гінекологічний анамнез (сальпінгоофорит, дисбіоз, наявність в анамнезі резекції яєчників і цистектомії), а також ускладнений перебіг гестаційного періоду (у I триместрі – загроза аборту).

У II триместрі вагітності провідними ускладненнями є загроза аборту і передчасних пологів, ПД, низька плацентація.

У III триместрі гестаційного періоду – це прееклампсія, порушення кровотоку в системі МППК, ЗРП і несприятливі результати вагітності (передчасні пологи, ранній мимовільний аборт і вагітність, що завмерла).

У результаті проведеної статистичної обробки даних в кожній конкретній парі груп з наявністю і відсутністю певного акушерського ускладнення, з наявністю виявлених чинників ризику були сформовані перехресні таблиці взаємозв'язку реалізації патологічних процесів впродовж гестаційного періоду з анамнестичними і лабораторними характеристиками і представлена патогенетична схема розвитку акушерських ускладнень у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі (рисунок 5.3).

Індивідуальний ризик розвитку акушерських ускладнень у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі визначався показником відношення шансів (представлений у вигляді відношення шансів (OR) і 95% довірчого інтервалу (ДІ)) (таблиці 5.2-5.4).

Чинниками ризику репродуктивних втрат виявлені: куріння ($p<0,05$), захворювання сечовидільної ($p<0,01$) і нервової ($p<0,05\%$) системи, ПМФ ($p<0,01$), дисбіоз ($p<0,01$), резекція яєчників ($p< 0,001$), цистектомія ($p<0,05$), медичний аборт в анамнезі ($p<0,001$), ГЦ більше 7,8 мкмоль/л ($p<0,001$).

Чинниками ризику розвитку загрози аборту в I триместрі виявлені: малорухливий спосіб життя ($p<0,01$), зловживання кавою ($p<0,01$), цистектомія ($p<0,05$), аднексектомія ($p<0,01$), рівень ГЦ більше 7,8 мкмоль/л ($p<0,001$).

Чинниками ризику розвитку загрози аборту / передчасних пологів в II триместрі визначені: куріння ($p<0,05$), резекція яєчників ($p<0,01$), ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,05$).

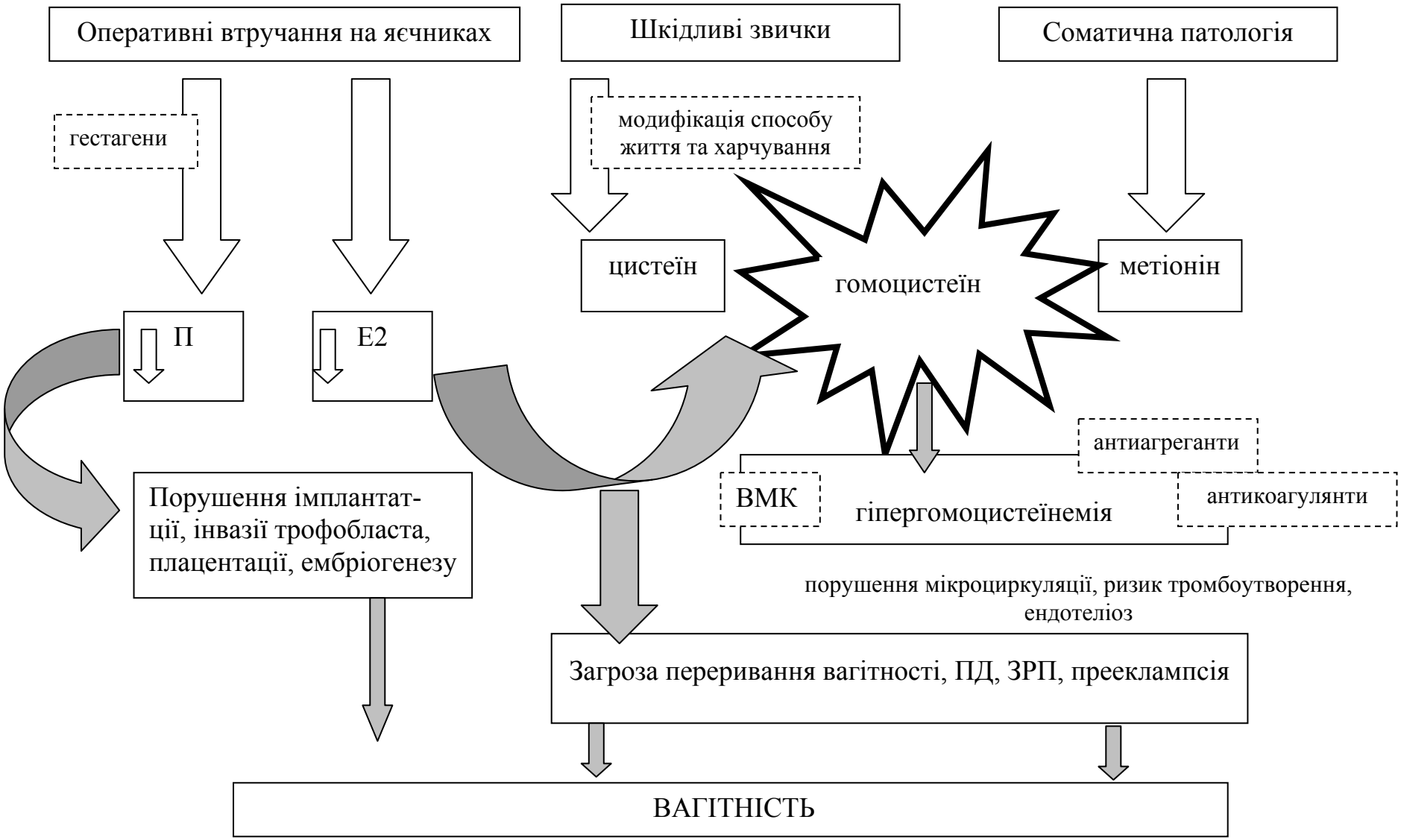

Рис. 5.3. Патогенез акушерських ускладнень у вагітних після оперативного лікування патології яєчників.

Таблиця 5.2

Фактори ризику виникнення репродуктивних втрат у пацієнток після оперативного лікування

Фактор ризику	Репродуктивні втрати	Завмерла вагітність	Ранній самоаборт	Пізній самоаборт	Загроза аборту/передчасних пологів		
					I триместр	II триместр	III триместр
Спосіб життя					4,3 (1,4-14,1)		
Зловживання кавою					2,9 (1,2-7,2)		
Паління			3,7 (1,3-10,8)				
Дисбіоз	3,4 (1,5-7,9)		3,8 (1,4-10,8)	8,6 (1,9-38,1)			3,9 (1,4-10,8)
Резекція яєчників	4,5 (2,1-9,9)		4,9 (1,8-13,9)	17,5 (2,2-145,3)		3,2 (1,5-6,9)	12,5 (1,3-124,4)
Цистектомія	2,4 (1,1-5,3)		2,9 (1,0-8,3)	10,9 (1,3-90,4)		2,1 (1,2-4,1)	
Аднексектомія					7,1 (1,8-26,1)		
Медичний аборт	4,8 (2,3-11,1)		3,5 (1,3-9,5)	4,8 (1,2-20,7)			
Мимовільний аборт		5,1 (1,4-20,2)					
Захворювання шийки матки				5,5 (1,3-23,9)			
ГЦ >7,8мкмоль/л	11,8 (4,8-28,9)	9,2 (1,9-45,8)	9,8 (2,8-31,9)		3,8 (2,1-8,1)		

Таблиця 5.3

Фактори ризику ускладнень гестації у пацієнток після оперативного лікування патології яєчників (OR, ДІ)

Фактор ризику	ПД II триместр	Прееклампсія	ЗРП	Порушення МППК
Захворювання серцево-судинної системи	4,8 (1,6-14,8)	12,8 (3,6-43,4)	6,2 (1,6-24,4)	8,5 (2,3-31,8)
Захворювання нервової системи	2,7 (1,3-5,8)			
Захворювання сечо-видільної системи		8,4 (3,0-23,1)	4,3 (1,2-15,4)	3,6 (1,0-12,6)
Захворювання ендо-кринної системи		3,1 (1,2-7,9)	9,2 (2,3-37,4)	
Захворювання дихальної системи				4,3 (1,1-16,4)
Резекція яєчників				4,4 (1,3-14,8)
ГЦ >7,8 мкмоль/л		4,9 (1,6-15,1)	26,9 (2,9-242,9)	

Таблиця 5.4

Фактори ризику ускладнень в пологах у пацієнток після оперативного лікування патології яєчників (OR, ДІ)

Фактор ризику	Передчасні пологи	Патологічні пологи
Паління	13,5 (3,9-49,2)	
Порушення дієти	4,7 (1,3-17,9)	
Медичний аборт	5,9 (1,9-19,4)	
Цистектомія		2,2 (1,1-4,7)
ГЦ >7,8 мкмоль/л	14,8 (4,2-54,4)	

Чинниками ризику розвитку загрози аборту / передчасних пологів в II триместрі визначені: куріння ($p<0,05$), резекція яєчників ($p<0,01$), ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,05$)

Чинниками ризику ПД в II триместрі виявлені: куріння ($p<0,01$), зловживання кавою ($p<0,05$), захворювання серцево-судинної ($p<0,01$) і нервової ($p<0,01$) системи, ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,001$).

Чинниками ризику загрози передчасних пологів в III триместрі виділені: дисбіоз ($p<0,05$), резекція яєчників ($p<0,001$), патологічні пологи в анамнезі ($p<0,05$).

Чинниками ризику прееклампсії були: куріння ($p<0,001$), нарушениедиеты ($p<0,001$), малорухливий спосіб життя ($p<0,001$); захворювання сердечно судинною ($p<0,001$), мочевыделительной ($p<0,001$) і ендокринної ($p<0,05$) системи; ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,001$).

Чинниками ризику ЗРП визначені: куріння ($p<0,05$), порушення дієти ($p<0,001$), зловживання кавою ($p<0,001$); захворювання серцево-судинної ($p<0,05$), сечовидільної ($p<0,05$) і нервової системи ($p<0,01$); дисбіоз ($p<0,05$); мимовільний аборт в анамнезі ($p<0,01$); ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,001$)

Чинниками ризику порушень в системі МППК були: куріння ($p<0,05$), порушення дієти ($p<0,05$), зловживання кавою ($p<0,05$); захворювання серцево-судинної ($p<0,01$) і сечовидільної $p<0,05$) системи; дисбіоз ($p<0,05$); резекція яєчників ($p<0,05$), ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,001$).

Чинниками ризику патологічних пологів виявлені: захворювання ендокринної ($p<0,05$) і нервової ($p<0,001$) системи; дисбіоз ($p<0,05$); цистектомія ($p<0,05$); патологічні пологи в анамнезі ($p<0,001$).

Чинниками ризику передчасних пологів визначені: куріння ($p<0,001$), порушення дієти ($p<0,05$); захворювання серцево-судинної ($p<0,001$) і сечовидільної ($p<0,05$) системи; медичний аборт в анамнезі ($p<0,01$); ГЦ вище 7,8 мкмоль/л ($p<0,05$).

Окрім цього, зміни в гормональному статусі і гемостазіологічні порушення практично в кожному випадку призводили до акушерських ускладнень.

Таким чином, отримані дані вказують на вплив оперативних втручань на яєчниках в анамнезі на розвиток акушерських ускладнень унаслідок порушень гормональної функції яєчників. При цьому зниження рівня Е2 в крові ослабляє його вплив на метаболізм ГЦ, зокрема переходу ГЦ в цистеїн, що призводить до розвитку гіпергомоцистеїнемії.

Окрім цього, наявність шкідливих звичок (куріння, зловживання кавою, порушення дієти) у вагітних також сприяє підвищенню концентрації ГЦ в крові. Схильність до гіперкоагуляції у вагітних з підвищеним рівнем ГЦ обумовлена його впливом на судинно-тромбоцитарну, коагуляційну і фібринолітичну ланки гемостазу.

Отже, гормональна дисфункція яєчників, гіпергомоцистеїнемія і гемостазіологічні порушення в I триместрі гестації служать несприятливим фоном в реалізації вагітності у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі.

5.3 Вплив удосконаленого алгоритму на лабориторні показники

При вивченні гормонального профілю в I триместрі у вагітних жінок в клінічних групах визначено, що рівень П був значимо нижче у пацієнток групи 4 в порівнянні із 5: 23,4±2,5 нг/мл та 31,2±1,8 нг/мл ($p<0,001$). Рівень ДГЕА-С в I триместрі був рівнозначним у пацієнток груп 4 та 5 ($p>0,05$)

Концентрація ХГЛ у обстежуваних вагітних в терміні 6-8 тижнів гестации склала: у групі 4 – 48551,6±5121,1 МОд/л, в групі 5 – 54909,9±3244,2 МОд/л ($p>0,05$).

Рівень Е2 в І триместрі у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі визначався значимо нижче при використанні загально-прийнятого алгоритму – 806,7±36,5 пг/мл проти 1693,1±147,1 пг/мл в групі 5 ($p<0,001$).

У ІІ триместрі вагітності найбільш низький рівень П був відмічений в групі 4 – 46,2±1,5 нг/мл при показнику в групі 5 49,7±1,3 нг/мл ($p<0,05$). У ІІІ триместрі зберігалися значимі відмінності в концентрації П між групами 5 і 4 (128,2±2,2 і 119,3±5,5 нг/мл, $p<0,05$).

Факт значимої різниці в концентрації П в групах 4 і 5 в ІІ половині вагітності вказує, що на фоні удосконаленого алгоритму у вагітних з оперованими яєчниками гормональний статус був значимо краще, що служить сприятливим фоном для пролонгації вагітності.

Рівень ГЦ в крові у обстежуваних вагітних жінок протягом І триместра був значимо вище в 4 групі в порівнянні із 5: 9,9±0,9 мкмоль/л проти 6,4±0,6 мкмоль/л; $p< 0,05$).

У ІІ триместрі динаміка рівня ГЦ в групі 5 значимо змінилася у бік зниження показника порівняно з групою 4 – 6,0±0,6 мкмоль/л проти 8,5±1,0 мкмоль/л ($p<0,05$).

Концентрація ГЦ у пацієнток в ІІІ триместрі була найбільш високою в групі 4 та достовірно нижче в 5 групі – 6,5±0,7 мкмоль/л та 4,6±0,5 мкмоль/л ($p< 0,05$).

Аналізуючи показники системи гемостазу в І триместрі у обстежуваних пацієнток виявлено, що рівень АТ ІІІ і тромбоцитів в групі 4 був значимо нижче, ніж в групі 5: 90,2±2,2 % і 94,9±1,8% ($p<0,05$) і 203,8±10,4 х 10^9/л і 229,5±8,8 х 10^9/л ($p<0,05$).

Крім того, в групі 4 наголошувався вищий рівень фібриногену і РФМК, ніж в групі 5: (3,3±0,3 проти 2,6±0,2 і 3,9±0,3 г/л проти 3,3±0,3 г/л ($p< 0,05$).

Відмічено значиме укорочення тривалості АЧТЧ та ТЧ в групі 4 порівняно з групою 5: 31,3±1,8 проти 35,8±1,5 с ($p<0,05$) і 12,4±1,1 с проти 15,6±0,5 секунд ($p<0,05$).

У II триместрі параметри системи гемостазу у вагітних також мали ряд відмінностей. Так, рівень АТ III у обстежуваних пацієнток склав в групі 4 92,8±1,4 і 96,8±1,6 % – у 5 групі ($p< 0,05$). Показник тромбоцитів в групі 4 був понижений порівняно із 5 групою: 215,9±14,1 х 10^9/л і 234,8±12,8 х 10^9/л ($p<0,05$). Концентрація фібриногену і РФМК була значимо вище в групі 4 порівняно з групою 5: 3,7±0,3 проти 2,9±0,2 г/л, ($p<0,05$) і 4,2±0,3 г/л проти 3,3±0,3 г/л ($p< 0,05$). Аналогічна тенденція зберігалася і для показника АЧТЧ: 33,2±1,4 с проти 34,6±0,9 с ($p<0,05$).

У III триместрі під впливом удосконаленого нами алгоритму показники системи гемостазу зазнали істотні зміни у бік поліпшення. Так, рівень АТ III у обстежуваних вагітних склав: 97,9±1,3 % у групі 5 і 86,9±1,7 % у групі 4 ($p<0,05$). Схожа тенденція наголошувалася відносно концентрації тромбоцитів: 208,4±10,8 х 10^9/л – у 4 групі і 224,2±10,5 х 10^9/л в 5 групі $p<0,01$).

Рівень ПІ відрізнявся між групами 4 і 5 (90,3±1,9 проти 93,2±2,1 %) ($p< 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася відносно тривалості ТЧ – 13,4±0,6 і 15,5±0,6 с ($p<0,05$).

Концентрація фібриногену у пацієнток в 5 групі склала: 4,1±0,2 г/л і 3,6±0,3 г/л – у групі 4 ($p< 0,05$). Рівень РФМК в клінічних групах зазнавав схожі зміни: 4,5±0,2 мг% в групі 4 і 3,9±0,2 мг% – у групі 5 ($p< 0,05$).

Таким чином, проведений статистичний аналіз показників гормонального статусу, системи гемостазу і рівня ГЦ в порівнюваних групах свідчив про ефективність удосконаленого нами алгоритму введення вагітних з оперованими яєчниками на відміну від показників, отриманих в результаті загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

5.4 Клінічна ефективность удосконаленого алгоритму

Найбільш значимим ускладненням I триместру вагітності у жінок є загроза аборту, частота якої у вагітних 4 групи складала 20 (40,0%) проти 10 (20,0%) у 5 групі (p<0,05); що виявляється як больовим синдромом (24 (48,0%) проти 10 (20,0%) (p<0,05), так і наявністю кров'яних виділень із статевих шляхів (10 (20,0%) проти 6 12,0%), p<0,05) (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Перебіг I триместру вагітності (аюс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група 5, n=50
Блювання вагітних	5 (10,0)	3 (10,0)
Загроза аборту	20 (40,0)*	10 (20,0)
Дисбіоз	9 (18,0)	8 (16,0)
Безсимптомна бактеріурія	3 (6,0)	2 (4,0)
ГРВЗ	3 (6,0)	3 (6,0)
загострення хронічних Захворювань	2 (4,0)	2 (4,0)
Анемія	8 (16,0)	7 (14,0)

Примітка. Достовірність * відносно групи 5 для p<0,05.

Перебіг II триместру вагітності у пацієнток 4 групи у порівнянні із 5 групою, також достовірно ускладнювався загрозою пізнього аборту і передчасних пологів: 16 (32,0%) проти 10 (20,0%), p<0,05 і 12 (24,0%) проти 7 (14,0%) p<0,05 (таблиця 5.6).

Анемія серед вагітних, які отримували загальноприйнятий алгоритм, фіксувалась частіше, ніж в 5 групі: 19 (38,0%) проти 10 (20,0%) (p<0,05).

Таблиця 5.6

Перебіг ІІ триместру вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група 5, n=50
Загроза пізнього аборту	16 (32,0)*	10 (20,0)
Загроза передчасних пологів	12 (24,0)*	7 (14,0)
Істміко-цервікальна Недостатність	4 (8,0)	3 (6,0)
Дисбіоз	9 (18,0)	7 (14,0)
ПД: - передчасне дозрівання плаценти - гіперплазія плаценти	13 (26,0)* 2 (4,0) 12 (22,0) *	6 (12,0) 2 (4,0) 4 (8,0)
Порушення в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку	3 (6,0)	1 (2,0)
Аномалії розташування плаценти: - низька плацентація -передлежання плаценти	11 (22,0)* 9 (18,0)* 2 (4,0)	5 (10,0) 3 (6,0) 2 (4,0)
Багатоводдя	1 (2,0)	1 (2,0)
Маловоддя	19 (38,0)*	11 (22,0)

Примітка. Достовірність * відносно групи 5 для $p<0,05$.

ПД в ІІ триместрі виявлялася у вагітних 4 групи частіше, ніж у пацієнток 5 групи: 13 (26,0 %) проти 6 (12,0 %) ($p<0,05$), переважно за рахунок гіперплазії плаценти (12 (22,0 %) проти 4 (8,0 %), $p<0,05$). Низька плацентація визначалася у кожної п'ятої (9 (18,0 %)) вагітної 4 групи і лмше у 3 (6,0%) у пацієнток 5 групи ($p<0,05$).

При подальшому розвитку гестаційного періоду ознаки загрози передчасних пологів зберігалося у кожної п'ятої пацієнтки 4 групи і лише в 5 – у групі 5: 11 (22,0 %) проти 5 (10,0 %) ($p<0,05$) (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Перебіг ІІІ триместру вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група 5, n=50
Загроза передчасних пологів	11 (22,0)*	5 (10,0)
Дисбіоз	9 (18,0)	5 (16,7)
Набряки	37 (74,0)*	20 (40,0)
Прееклампсія: - легка - середня - тяжка	9 (18,0)* 6 (12,0) 2 (4,0) 1 (2,0)	5 (10,0) 5 (10,0) - -
Передчасний розрив плодових оболонок	4 (8,0)	2 (4,0)

Примітка. Достовірність * відносно групи 5 для $p<0,05$.

У ІІІ триместрі, на відміну від ІІ, значимо зросла частота загострення хронічних захворювань у жінок 4 групи ($p<0,05$), що пов'язане з наявністю у них обтяженого соматичного анамнезу і порушенням адаптаційних механізмів під час вагітності.

Анемія виявлялася в кожної другої з обстежуваних жінок (у групі 4 – 25 (50,0%) і в групі 5 – 15 (30,0 %) випадків відповідно ($p<0,05$).

У переважної більшості вагітних в групі 4, порівняно з групою 5, зафіксовані набряки (37 (74,0%) проти 20 (40,0%), $p<0,05$) з подальшою реалізацією в кожної третьої з них прееклампсії (9 (18,0%) проти 5 (10,0%), $p<0,05$).

Згідно даним ультразвукового дослідження, ПД була виявлена у кожної третьої пацієнтки 4 групи, переважно за рахунок передчасного дозрівання і гіперплазії плаценти: 6 (12,0%) і 7 (14,0 %). У 5 групи ПД була виявлена лише в 7 випадках (14,0%) у вигляді гіперплазії плаценти (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Особливості ультразвукової картини акушерських ускладнень

Показник	Група 4, n=50	Група 5, n=50
УЗД-ознаки відшарування плаценти	1 (2,0)	0
ПД	14 (28,0)*	7 (14,0)
Гіпоплазія плаценти	1 (2,0)	1 (2,0)
Передчасне дозрівання плаценти	6 (12,0)	3 (6,0)
Гіперплазія плаценти	7 (14,0)	3 (6,0)
ЗРП - I ступінь - II ступінь	4 (8,0) 2 (4,0) 4 (8,0)	2 (4,0) 2 (4,0) 0
Порушення в системі МППК: - 1А ст. - 1Б ст. - 2 ст.	5 (10,0) 2 (4,0) 2 (4,0) 1 (2,0)	2 (4,0) 2 (4,0) 0 0
Аномалії розташування плаценти	5 (10,0)	0
Низька плацентація	2 (4,0)	1 (2,0)
Передлежання плаценти	2 (4,0)	1 (2,0)
Маловоддя	1 (2,0)	0
Багатоводдя	8 (16,0)	4 (8,0)

Примітка. Достовірність * відносно групи 5 для $p<0,05$.

Порушення в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку (МППК) і ЗРП частіше визначалися лише в 4 групі: 5 (10,0%) і 4 (8,0%). При цьому, середнє значення біофізичного профілю плода у вагітних групи 4 склало 7,3±0,7 (7-8) балів і 7,7±0,7 (7-8) балів – у пацієнток групи 5 ($p<0,05$).

Зміна об'єму навколоплідних вод виявлена частіше у вагітних групи 4, переважно за рахунок багатоводдя – 8 (16,0 %).

При аналізі результатів вагітності репродуктивні втрати частіше зафіксовані у пацієнток 4 (11 (22,0%)), за рахунок вагітності (3 (6,0%)), що завмерла, раннього (5 (10,0%)) і пізнього (3 (6,0%)) мимовільного аборту (таблиця 5.9). У жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм, репродуктивні втрати мали місце у 5 жінок (10,0%) за рахунок вагітності, що завмерла 2 (4,0%); раннього (2 (4,0%) та пізнього (1 (2,0%) мимовільного аборту.

Таблиця 5.9

Наслідки вагітності (абс., %)

Показник	Група 4, n=50	Група 5, n=50
Репродуктивні трати: - завмерла вагітність - ранній мимовільний аборт - пізній мимовільний аборт	11 (22,0) * 3 (6,0) 5 (10,0) * 3 (6,0) *	5 (10,0) 2 (4,0) 2(4,0) 1 (2,0)
Пологи передчасні	6 (12,0) *	3 (6,0)
Пологи патологічні: - кесарів розтин - вакуум екстракція плода - ручна ревізія порожнини матки	28 (56,0)* 24 (48,0)* 1 (2,0) 4 (8,0) *	15 (30,0) 13 (26,0) 0 2 (4,0)

Примітка. Достовірність * відносно групи 5 для $p<0,05$.

Отже, гестація завершилася пологами у 39 (78,0 %) пацієнток групи 4 і у 40 жінок (90,0 %) групи 5 ($p<0,05$). Відмічено, що в 12,0% жінок 4 групи пологи були передчасними, тоді як в 5 групі цей показник був у 2 рази нижче (3 (6,0%)).

Значимі відмінності виявлені і в характері пологового процесу між групами: у породіль групи 4 в 1,9 рази частіше були патологічні пологи (28 (56,0%) проти 15 (30,0%), $p<0,05$), в структурі яких вагому частку

займало оперативне розродження шляхом операції кесарева розтину (24 (48,0%) проти 13 (26,0%), p<0,05). У 18,0% випадках пологи у жінок групи 4 ускладнювалися слабкістю пологової діяльності. Об'єм загальної крововтрати в пологах у породіль групи 4 був значимо вище, ніж в групі 5: 357,1±34,2 проти 251,7±22,9 мл (p<0,05).

Середня маса дитини при народженні склала 3137,8±296,4 г в групі 4, в групі 5 – 3359,3±329,3 г (p<0,05). Середній зріст, відповідно, 51,4±1,3 і 52,9±0,8 см (p<0,05). Стан новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині в групі 4 оцінено в 7,2±0,2 балу, а в групі 5 – у 7,7±0,3 балу (p<0,05), на п'ятій хвилині – у групі 4 оцінено в 7,8±0,3 бали, а в групі 5 – у 8,1±0,3 бали (p<0,05)

У 6,0% випадків діти породіль групи 4 потребували реанімаційних заходів, і в 2,0% випадків були виявлені вади внутрішньоутробного розвитку.

Перинатальні втрати встановили 2 випадки на 39 пологів (51,3‰) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, а у групі 5 були відсутні. Причинами перинатальних втрат у групі 4 було по 1 випадку респіраторного дистрес-синдрому і поліорганна недостатність на фоні внутрішньоутробного інфікування.

Ускладнення післяпологового періоду спостерігалися в групі 4 жінок: у 2 (4,0%) випадках виявлені післяпологові кровотечі і в 1 (2,0%) породілі зафіксована гематометра. У групі 5 мав місце 1 випадок (2,0%) післяпологової кровотечі.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє суттєво знизити частоту репродуктивних втрат, передчасних пологів, кесарських розтинів, перинатальної патології та попередити випадки плодових втрат. Отримані дані дають нам право рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров’я.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях.

1. Шостак Ю.М. Оптимізація тактики ведення пацієнток с ановуляторним безпліддям на фоні оперованих яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 165-170.

2. Salmanov A. G., Shostak Y. M., Rud V. O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021.Vol. 74, No. 6. 1355-1359.

3. Шостак Ю. Н. Особливості лікування безпліддя у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 261.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В рамках І етапу згідно дизайну дослідження проведений аналіз перебіг вагітності і пологів 200 жінок, яким було проведено оперативне лікування в зв'язку з патологією яєчників, розподіл на відповідні групи представлено в другому розділі.

Показник середнього віку у пацієнток з патологією яєчників складав загалом 30,2±2,9 року. Вікові показники жінок 1 і 3 груп були порівняні (відповідно 29,5±3,1 і 29,1±2,3 ($p>0,05$)), а в 2 групі – достовірно вище (31,8±2,8 років ($p<0,001$)).

Перебіг вагітності у жінок із гінекологічною патологією в анамнезі широко обговорюється у сучасній літературі [11, 139]. За нашими даними, найбільш поширеними ускладненнями гестаційного періоду у жінок з оваріальною патологією в анамнезі були анемія, порушення мікробіоценозу статевих шляхів, загроза переривання до 12 тижнів і до 22 тижнів, загострення хронічних захворювань, прееклампсія, ПД. Репродуктивні втрати були представлені в основному мимовільними абортами. Менш частими ускладненнями гестации були: ЗРП, блювота вагітних, зміна обсягу навколоплідних вод.

При вивченні перебігу вагітності у пацієнток, залежно від виду патології яєчників в анамнезі, достовірні відмінності були виявлені в показниках загрози переривання вагітності, ПД, прееклампсії, загострення хронічних захворювань, анемії, безсимптомної бактеріурії.

Так, в жінок групи 1 усі показники були менше відносно груп 2 та 3 відповідно. В жінок групи 2 (ПКЯ в анамнезі) частіше зустрічалися репродуктивні втрати (18,0%, з яких 12,0% – мимовільні аборти та 6,0% – завмерла вагітність); загроза переривання до 12 тижнів (50,0%); до 22 тижнів (38,0%); ПД (34,0%); загострення хронічної соматичної патології

(40,0%) та анемії (52,0%). У групі 3 (АЯ в анамнезі) частіше мали місце прееклампсія (38,0%); анемія (52,0%); дизбіоз піхви (48,0%) та безсимптомна бактеурія (28,0%).

Аналіз особливостей пологового періоду у пацієнток з патологією яєчників в анамнезі показав, що патологічний характер пологів максимально часто виявлявся в групі 2 (ПКЯ), на відміну від груп 1 (ДНЯ/ПНЯ) і 3 (АЯ): 36 (72,0 %) проти 37 (37,0 %) і 15 (30,0 %), відповідно ($p<0,001$); у тому числі, шляхом операції кесарева розтину: 31 (62,0 %) проти 34 (34,0 %) і 13 (26,0 %), відповідно ($p<0,05$). По частоті передчасних пологів, групи були рівнозначними.

Відомо, що ускладнення пологів впливає на стан здоров'я новонароджених [57, 142]. Відмічено, що у породіль групи 1, середній показник оцінки стану дитини за шкалою Апгар був вищий, ніж в групах 2 і 3, однак без достовірних відмінностей ($p>0,05$).

Отже, достовірно значимі відмінності в показниках гестаційних ускладнень, особливостей перебігу пологів, стану новонароджених у пацієнток з хірургічним лікуванням різної патології яєчників в анамнезі, доводять негативний вплив оперативного втручання на перебіг і результат вагітності, збільшують ризики ускладнень пологів, підвищеної крововтрати, відносно низької оцінки новонародженого за шкалою Апгар.

З метою визначення чинників ризику розвитку репродуктивних втрат та перинатальної патології у пацієнток з оперативним лікуванням патології яєчників (ДНЯ/ПНЯ; ПКЯ; АЯ) в анамнезі, на II етапі були обстежені 50 вагітних жінок з хірургічним втручанням на яєчниках (група 4) і 30 умовно здорових пацієнток (без операції на яєчниках в анамнезі, К (контрольна) група).

Серед вивчаємої патології яєчників в групі 4 в 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ

відповідно. Середній вік пацієнток в групі 4 склав 29,8±2,2 року, а в групі К – 28,3±2,5 року (p>0,05). При оцінці зросто-вагових показників між групами не виявлено значних відмінностей, при цьому, переважали вагітні, переважно з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-25,0: 36 (78,0%) пацієнток в групі 4 і 21 (70,0%) жінка в групі К (p>0,05).

Вивчення екстрагенітальної патології в обстежуваних групах дозволило виявити відмінності лише в частоті захворювань ендокринної системи у 12 (24,0%) пацієнток в групі 4 і 1 (3,3%) вагітна в групі К (p<0,001), а по інших нозологічних патологіях значимих відмінностей між групами виявлене не було.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що порушення менструальної функції (ПМФ) в анамнезі відмічені кожній другій вагітній в групі 4 і в 8 разів рідше в групі К (p<0,001). При цьому у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі ПМФ були представлені гіперменореєю (11 (22,0%), p<0,01), гіпоменореєю (8 (16,0%), p>0,05), альгодисменореєю (10 (20,0%), p<0,01), поліменореєю (9 (18,0%), p<0,01) і олігоменореєю (8 (16,0%), p>0,05), тоді як лише у 3 (6,0%) жінок в групі К наголошувалася поліменорея. Ендометріоз був виявлений лише у жінок групи 4 з оперованими яєчниками в анамнезі (15 (30,0%)) відповідно. Отримані дані підтверджують думку ряду авторів [65, 160] про високий рівень ПМФ у жінок із оваріальною патологією, яка потребує хірургічного лікування.

Тобто, переважання дисгормональних порушень (ПМФ і ендометріозу) у пацієнток з оперованими в анамнезі яєчниками служать несприятливим фоном для подальшої реалізації репродуктивної функції жінок.

Серед вивчаємої патології яєчників в 4 групі в 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно. Серед різних варіантів ДНЯ/ПНЯ (20 випадків) – в 10 (50%)

були цистоаденоми; в 5 (25%) – дермоїдні кісти та в 5 (25%) – муцинозні.

Рівень лапароскопічних операцій був 46 (92,0%) і тільки 4 (8,0%) була виконана лапаротомія (спайковий процес та великий розмір пухлини).

У кожному другому випадку операція виконана в об'ємі цистектомії (50,0%), причому локалізація в 28,0% випадків була правостороння, в 18,0% – лівостороння і в 4,0% – двостороння.

З 40,0% випадків резекції яєчників в 20,0% спостерігався правосторонній, в 18,0% – лівосторонній і в 2,0% – двосторонній процес. У 10,0% випадків у пацієнток була виконана вимушена аднексектомія.

Протирецидивну і реабілітаційну гормональну терапію в післяопераційному періоді отримали 15 (30,0%) жінок, при цьому комбіновані оральні контрацептиви приймали 10 з 15 (66,7%) і прогестагени – 5 (33,3%).

Проведений аналіз оперативного анамнезу пацієнток відповідає даним сучасної літератури [48, 166] та свідчить, що хоча в більшості випадків використовувався щадний метод хірургічного лапароскопічного лікування, низький відсоток вживання замісної гормональної терапії вказує на відсутність диспансеризації даної категорії жінок, що в подальшому веде до погіршенню показників їх репродуктивного здоров'я.

Таким чином, вивчення клініко-анамнестичних даних вагітних з хірургічним лікуванням на яєчниках дозволило виявити наявність обтяженого соматичного (переважно за рахунок патології ендокринної системи), гінекологічного (ПМФ, ендометріоз) і акушерського (невиношування вагітності) анамнезу, що служить несприятливим фоном для перебігу і результату подальшої вагітності.

Особливості анамнезу пацієнток з оперативними втручаннями на яєчниках вказують на необхідність вивчення у вагітних гормонального і гемостазіологічного статусу, а також пошуку можливих предикторів розвитку ускладнень гестаційного періоду [9, 166].

Важливим етапом в розвитку гестації є I триместр, під час якого закладається фундамент реалізації дітородного процесу, а гормональний статус пацієнток в цей період є ключовим чинником для сприятливого перебігу вагітності [87, 174].

Одним з основних гормонів вагітності є ХГЛ [85]. При вивченні даного показника в терміні 6-8 тижнів гестації виявлено його зниження на 40,0% у вагітних з оперованими яєчниками відносно жінок без оперованих яєчників в анамнезі ($p<0,001$). Значимі відмінності в даному параметрі між вагітними порівнюваних груп вказують на ризик виникнення порушень процесів імплантації, інвазії трофобласта і, надалі, плацентації.

Важливу роль у фізіологічному перебігу гестації має П [38, 174], вивчення його рівня в обстежуваних групах проводилося в I триместрі, як чинника функціональної здатності яєчників, в II і III – як маркера можливої ПД [100, 183]. Так, середнє значення даного показника в I триместрі у жінок з оперованими яєчниками свідчило про функціональну недостатність оперованого органу. Ця тенденція до зниження П у жінок з оперованими яєчниками відносно пацієнток без операцій на яєчниках зберігалася і в II триместрі ($p<0,05$), але в III триместрі дані були рівнозначними ($p>0,05$). Нижчий рівень П в II половині вагітності вказує на розвиток компенсаторно-пристосувальних процесів плацентарної тканини для збереження вагітності [78, 190].

Вивчення в I триместрі рівня Е2 дозволило оцінити функціональну здатність яєчників у обстежуваних вагітних, яка була понижена у жінок з оперованими яєчниками ($p<0,001$).

В той же час, концентрація ДГЕА-С в обстежуваних групах не мала значимих відмінностей (p>0,05).

Таким чином, отримані результати вивчення гормонального статусу пацієнток в порівнюваних групах вказують на дисбаланс гормонів у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, що обгрунтовує необхідність лікувальних коректувань з врахуванням отриманих лабораторних даних.

Аналіз гемостазіологічних параметрів у пацієнток в порівнюваних групах виявив тенденцію до гіперкоагуляційних процесів у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, що також відмічають деякі автори [29, 195].

Так, в I триместрі вагітності у жінок 4 групи, порівняно з групою К виявлені значимі відмінності в показниках коагулограми: зниження ПІ, АЧТЧ (p<0,05); підвищення рівня фібриногену і РФМК (p<0,05).

У II триместрі гестації у пацієнток з оперованими яєчниками зберігалися зміни в коагулограмі: понижений АЧТЧ (p<0,05) і кількість тромбоцитів (p<0,05), підвищений рівень фібриногену і РФМК (p<0,05), істотно понижена активність АТ III (p<0,05).

У III триместрі дисбаланс в параметрах коагулограми у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі був менш виражений і виявлявся в незначному підвищенні рівня фібриногену і РФМК (p<0,05) на тлі зниження кількості тромбоцитів і активності АТ III (p<0,05).

При аналізі середніх значень ГЦ у обстежуваних вагітних по триместрах вагітності виявлені його істотно вищі значення у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі, а в кожної третьої з них (15 (30,0%)) в I триместрі рівень ГЦ в крові був вищий 7,8 мкмоль/л, тоді як в К групи не спостерігався жодного аналогічного випадку.

Таким чином, вивчення гормонального і гемостазіологічного статусу, а також показників фолатного метаболізму показало наявність

ряду відхилень в лабораторних показників у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі порівняно з групою контролю. Так, гормональне зрушення убік гіпопрогестеронемії і гіпоестрогенемії, а також зниження продукції ХГЛ в I триместрі вагітності указує на функціональну недостатність яєчників і на порушення процесів імплантації і інвазії трофобласта у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі. Схильність до гіперкоагуляції у жінок групи з оперованими яєчниками багато в чому обумовлена частотою виявлення підвищеного рівня ГЦ.

Слід зазначити, що всі викладені зміни в лабораторних показниках, особливо в I триместрі, визначають подальший перебіг гестаційного періоду і пологів [12, 208].

Найбільш значимим ускладненням I триместру вагітності у жінок є загроза аборту, частота якої у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі в три рази перевершує аналогічний показник в групі без операцій на яєчниках у минулому: 20 (40,0%) проти 4 (13,3%) ($p<0,05$); що виявляється як больовим синдромом (24 (48,0%) проти 4 (13,3%) ($p<0,05$), так і наявністю кров'яних виділень зі статевих шляхів (10 (20,0%) проти 1 (3,3%), $p<0,05$).

Перебіг II триместру вагітності у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі також достовірно ускладнювався загрозою пізнього аборту і передчасних пологів: 16 (32,0%) проти 1 (6,7), $p<0,001$ і 12 (24,0%) проти 2 (6,7%) ($p<0,05$). Анемія серед вагітних з оперованими яєчникам в анамнезі фіксувалась частіше, ніж в групі К: 19 (38,0%) проти 3 (10,0%) ($p<0,05$). ПД в II триместрі виявлялася у вагітних з оперованими яєчниками частіше, ніж у пацієнток К групи: 13 (26,0%) проти 2 (6,7%) ($p<0,05$), переважно за рахунок гіперплазії плаценти (12 (22,0%) проти 2 (6,7%), $p<0,05$). Низька плацентація визначалася у кожної п'ятої (9 (18,0%)) вагітної з оперованими яєчниками і відсутня у пацієнток К групи.

При подальшому розвитку гестаційного періоду ознаки загрози передчасних пологів зберігалося у кожної п'ятої пацієнтки з оперованими яєчниками і лише в двох – у групі К: 11 (22,0%) проти 2 (6,7%) ($p<0,05$).

У III триместрі, на відміну від II, значимо зросла частота загострення хронічних захворювань у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі ($p<0,05$), що пов'язане з наявністю у них обтяженого соматичного анамнезу і порушенням адаптаційних механізмів під час вагітності [50, 212]. Анемія виявлялася в кожної другої з обстежуваних жінок (у 4 групі – 25 (50,0%) і в групі К – 6 (20,0%) випадків відповідно, $p<0,05$. У переважної більшості вагітних в групі з оперованими яєчниками, порівняно з К групою, зафіксовані набряки (37 (74,0%) проти 10 (33,3%), $p<0,05$) з подальшою реалізацією в кожної третьої з них прееклампсії (9 (18,0%) проти 2 (6,7%), $p<0,05$).

Згідно даним ультразвукового дослідження ПД була виявлена у кожної третьої пацієнтки групи з оперованими яєчниками в анамнезі, переважно за рахунок передчасного дозрівання і гіперплазії плаценти: 6 (12,0%) і 7 (14,0%). У К групи ПД була виявлена лише в 1 випадку (3,3%) у вигляді гіперплазії плаценти. Порушення в системі МППК і ЗРП визначалися лише в групі пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі: 5 (10,0%) і 4 (8,0%). При цьому, середнє значення біофізичного профілю плода у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, склало 7,3±0,7 (7-8) балів і 7,8±0,6 (7-8) балів – у пацієнток К групи ($p<0,05$). Зміна об'єму навколоплідних вод виявлена лише у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі, переважно за рахунок багатоводдя – 8 (16,0%).

При аналізі результатів вагітності репродуктивні втрати зафіксовані лише у пацієнток з оперованими яєчниками (11 (22,0%)), за рахунок вагітності (3 (6,0%)), що завмерла, раннього (5 (10,0%)) і пізнього (3 (6,0%)) мимовільного аборту.

Отже, гестація завершилася пологами у 39 (78,0%) пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі і у всіх жінок (100%) без операції в анамнезі ($p<0,05$). Відмічено, що в 12,0% жінок 4 групи пологи були передчасними, тоді як в К групи всі пологи були в строк.

Значимі відмінності виявлені і в характері пологового процесу між групами: у породіль 4 групи в 2,5 разу частіше були патологічні пологи (28 (56,0%) проти 6 (20,0%), $p<0,05$), в структурі яких вагому частку займало оперативне розродження шляхом операції кесарева розтину (24 (48,0%) проти 4 (13,3%), $p<0,05$). У 18,0% випадках пологи у жінок групи 4 ускладнювалися слабкістю пологової діяльності. Об'єм загальної крововтрати в пологах у породіль групи з оперованими яєчниками в анамнезі була значимо вище, ніж в К групи: 357,1±34,2 проти 151,7±12,7 мл ($p<0,05$).

Середня маса дитини при народженні склала 3137,8±296,4 г в 4 групі, в К групи – 3378,3±331,5 г ($p<0,05$). Середній зріст, відповідно, 51,4±1,3 і 53,1±0,9 см ($p<0,05$). Стан новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині в групі 4 оцінено в 7,2±0,2 балу, а в К групи – у 7,8±0,4 балу ($p<0,05$), на п'ятій хвилині – у групі 4 оцінено в 7,8±0,3 балу, а в групи К – у 8,2±0,2 балу ($p<0,05$). У 6,0% випадків діти породіль групи з оперованими яєчниками в анамнезі потребували реанімаційних заходів, і в 2,0% випадків були виявлені вади внутрішньоутробного розвитку.

Отже, перебіг гестаційного періоду у жінок з оперованими в анамнезі яєчниками, на відміну від пацієнток без операцій на яєчниках, частіше ускладнювався загрозою переривання вагітності в різні терміни, ПД і аномаліями розташування плаценти, прееклампсією; пологи частіше були передчасними, мали патологічний характер, в основному, за рахунок операції кесарева розтину. Діти породіль групи 4 при народженні мали більш низькі зросто-вагові показники і оцінку за

шкалою Апгар; мали потребу у проведенні реанімаційних заходів і постнатальної адаптації.

У сучасній літературі велика увага приділяється наявності кореляційних взаємозв’язків між лабораторними та клінічними показниками [85, 100]. Згідно отриманих нами результатів, у вагітних з оперованими яєчниками в I, II і III триместрі відповідно виявлений позитивний взаємозв'язок рівня ХГЛ з концентрацією:

- АТ III: $\rho = 0,3$ ($p<0,001$); $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); $\rho = 0,5$ ($p<0,001$);
- тромбоцитів: $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); $\rho = 0,3$ ($p<0,01$);
- П: $\rho = 0,9$ ($p<0,001$); $\rho = 0,5$ ($p<0,001$); $\rho = 0,4$ ($p<0,001$);

і негативний взаємозв'язок з рівнем:

- ГЦ: $\rho = -0,9$ ($p<0,001$); $\rho = -0,5$ ($p<0,001$); $\rho = -0,4$ ($p<0,001$),
- РФМК: $\rho = -0,4$ ($p<0,001$); $\rho = -0,4$ ($p<0,001$); $\rho = -0,4$ ($p<0,001$),

а також середній зв'язок з рівнем фібриногену в I і в II триместрі відповідно: $\rho = -0,4$ і $\rho = -0,4$ ($p<0,001$).

Відмічено, що у жінок з оперованими яєчниками між рівнем П в I триместрі і концентрацією АТ III і тромбоцитами протягом всієї вагітності був прямий взаємозв'язок: $\rho = 0,4$; $\rho = 0,4$; $\rho = 0,5$ ($p<0,001$) і $\rho = 0,4$; $\rho = 0,3$; $\rho = 0,3$ ($p<0,001$).

Виявлений зворотний взаємозв'язок у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі між рівнем П в I триместрі і концентрацією ГЦ впродовж всієї вагітності: $\rho = -0,8$; $\rho = -0,7$; $\rho = -0,6$ ($p<0,001$). Позитивний взаємозв'язок між рівнем П в I триместрі і довжиною шийки матки в II триместрі $\rho = 0,4$ ($p<0,001$), а також з біофізичним профілем плода $\rho = 0,3$ ($p<0,01$).

При кореляційному аналізі лабораторних показників у вагітних з оперованими яєчниками відмічений прямий взаємозв'язок рівня Е2 в I триместрі з рівнем АТ III в I триместрі $\rho = 0,4$; II $\rho = 0,5$ і III триместрі $\rho = 0,6$ ($p<0,001$) і концентрацією тромбоцитів $\rho = 0,5$; $\rho = 0,4$; $\rho = 0,4$ ($p<0,001$) відповідно впродовж всієї вагітності.

Зворотна кореляційна залежність рівня Е2 в І триместрі з концентрацією в І, ІІ і ІІІ триместрі відповідно:

- ГЦ: ρ = -0,8; ρ = -0,7; ρ = -0,7 (p<0,001),

- рівнем фібриногену: ρ = -0,4; ρ = -0,5; ρ = -0,3 (p<0,001),

- РФМК: ρ = -0,5; ρ = -0,5; ρ = -0,5 (p<0,001), а також сумою мутацій: ρ = -0,6 (p<0,001).

За результатами кореляційного аналізу наголошується зворотний середній зв'язок між рівнем ГЦ в І триместрі і кількістю тромбоцитів в І триместрі ρ = -0,5, у ІІ ρ = -0,5 і в ІІІ триместрі ρ = -0,5 (p<0,001).

Аналогічна тенденція була відмічена між вихідним рівнем ГЦ і АТ ІІІ протягом всього періоду гестації, проте до ІІІ триместру зв'язку посилювалася: ρ = -0,5; ρ = -0,7 і ρ = -0,8 (p<0,001).

Прямий взаємозв'язок наголошується між рівнем ГЦ в І триместрі і концентрацією фібриногену і РФМК впродовж всієї вагітності: ρ = 0,5; ρ = 0,5 і ρ = 0,4 (p<0,001); і ρ = 0,5; ρ = 0,6 і ρ = 0,5 (p<0,001) відповідно. Окрім цього, між рівнем ГЦ в І триместрі і тривалістю АЧТВ протягом гестації визначалася зворотний середньо-слабкий зв'язок: ρ = -0,3;, ρ = -0,3; ρ = -0,3 (p = 0,005).

При кореляційному аналізі показників І триместру вагітності значимі коефіцієнти рангової кореляції отримані між ГЦ і гормонами крові: з П протягом всієї вагітності (ρ = -0,8; ρ = -0,5; ρ = -0,6; p<0,001), а в І триместрі – з Е2 (ρ = -0,8; p<0,001) і ХГЧ (ρ = -0,8; p<0,001).

Між параметричними показниками і оцінкою стану дитини при народженні з рівнем ГЦ в І триместрі визначається зворотний взаємозв'язок середньої сили: по зросту ρ = -0,4, по вазі ρ = -0,4 і за оцінкою стану при народженні ρ = -0,3 (p<0,001). Негативний середній зв'язок між ГЦ в І триместрі і довжиною шийки матки в ІІ триместрі ρ = -0,4 і БПП ρ = -0,4 (p<0,001).

Отже, проведений кореляційний аналіз дозволив встановити взаємозв'язок ГЦ з гормонами, показниками системи гемостазу, що передбачає їх участь в реалізації як акушерських, так і перинатальних ускладнень.

На ІІІ етапі проведених досліджень, з метою визначення ефективності удосконаленого нами алгоритму у пацієнток з оперативним лікуванням патології яєчників (ДНЯ/ПНЯ; ПКЯ; АЯ) в анамнезі, на ІІІ етапі були обстежені 50 вагітних жінок з хірургічним втручанням на яєчниках (група 4), які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи і 50 пацієнток з аналогічними операціями на яєчниках, які отримували удосконалений нами алгоритм (група 5).

Серед вивчаємої патології яєчників в 4 групі в 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно. У 5 групі – у 19 жінок (38,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 16 (32,0%) – ПКЯ та в 15 (30,0%) – АЯ відповідно.

Середній вік пацієнток в 4 групі склав 29,8±2,2 року, а в групі 5 – 28,4±2,6 року ($p>0,05$). При оцінці зросто-вагових показників між групами не виявлено значних відмінностей, при цьому, переважали вагітні, переважно з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-25: 39 (78,0%) пацієнток в групі 4 і 38 (76,0%) жінка в групі 5 ($p>0,05$).

Вивчення екстрагенітальної патології в обстежуваних групах дозволило виявити відмінності лише в частоті захворювань ендокринної системи (12 (24,0%) пацієнток в групі 4 і 11 (22,0%) в групі 5, ($p>0,05$), а по інших нозологічних патологіях значимих відмінностей між групами також виявлене не було.

ПМФ в анамнезі відмічені у кожної другої вагітної в групі 4 і групі 5; ($p>0,05$). При цьому у пацієнток з оперованими яєчниками в анамнезі ПМФ були представлені гіперменореєю – 22,0%, гіпоменореєю – 16,0%, альгодисменореєю – 20,0%, поліменореєю – 18,0% і олігоменореєю –

16,0%. Ендометріоз був виявлений у кожному третьому випадку – у 30,0% жінок з оперованими яєчниками в анамнезі.

Серед вивчаємої патології яєчників в групі 4 в 20 жінок (40,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 15 (30%) – ПКЯ та в 15 (30%) – АЯ відповідно. У групі 5 – у 19 жінок (38,0%) мали місце в анамнезі ДНЯ/ПНЯ; в 16 (32,0%) – ПКЯ та в 15 (30,0%) – АЯ відповідно. Серед різних варіантів ДНЯ/ПНЯ в 50,0% були цистоаденоми; в 25,0% – дермоїдні кісти та в 25,0% – муцинозні кісти яєчників.

Рівень лапароскопічних операцій був 92,0% і тільки 8,0% була виконана лапаротомія (спайковий процес та великий розмір пухлини). У кожному другому випадку операція виконана в об'ємі цистектомії (50,0%), причому локалізація в 28,0% випадків була правостороння, в 18,0% – лівостороння і в 4,0% – двостороння.

З 40,0% випадків резекції яєчників в 20,0% спостерігався правосторонній, в 18,0% – лівосторонній і в 2,0% – двосторонній процес. У 10,0% випадків у пацієнток обох груп була виконана вимушена аднексектомія.

Протирецидивну і реабілітаційну гормональну терапію в післяопераційному періоді отримали 30,0% жінок, при цьому комбіновані оральні контрацептиви приймали 66,0% і прогестагени – 34,0% відповідно.

Проведений аналіз оперативного анамнезу пацієнток показав, що хоча в більшості випадків використовувався щадний метод хірургічного лапароскопічного лікування, низький відсоток вживання замісної гормональної терапії вказує на відсутність диспансеризації даної категорії жінок, що в подальшому веде до погіршення показників їх репродуктивного здоров'я [24, 139].

При вивченні гормонального профілю в I триместрі у вагітних жінок в клінічних групах визначено, що рівень П був значимо нижче

у пацієнток групи 4 в порівнянні із 5: 23,4±2,5 нг/мл та 31,2±1,8 нг/мл ($p< 0,001$). Рівень ДГЕА-с в І триместрі був рівнозначним у пацієнток груп 4 та 5 ($p>0,05$).

Концентрація ХГЛ у обстежуваних вагітних в терміні 6-8 тижнів гестації склала: у групі 4 – 48551,6±5121,1 МОд/л, в групі 5 – 54909,9±3244,2 МОд/л ($p>0,05$).

Рівень Е2 в І триместрі у жінок з оперованими яичниками в анамнезі визначався значимо нижче при використанні загально-прийнятого алгоритму – 806,7±36,5 пг/мл проти 1693,1±147,1 пг/мл в групі 5 ($p<0,001$).

У ІІ триместрі вагітності найбільш низький рівень П був відмічений в групі 4 – 46,2±1,5 нг/мл при показнику в групі 5 49,7±1,3 нг/мл ($p< 0,05$).

У ІІІ триместрі зберігалися значимі відмінності в концентрації П між групами 5 і 4 (128,2±2,2 і 119,3±5,5 нг/мл, $p<0,05$).

Факт значимої різниці в концентрації П в групах 4 і 5 в ІІ половині вагітності вказує, що на фоні удосконаленого алгоритму у вагітних з оперованими яєчниками гормональний статус був значимо краще, що служить сприятливим фоном для пролонгації вагітності.

Рівень ГЦ в крові у обстежуваних вагітних жінок протягом І триместра був значимо вище в групі 4 порівнянj із 5: 9,9±0,9 мкмоль/л проти 6,4±0,6 мкмоль/л; ($p< 0,05$).

У ІІ триместрі динаміка рівня ГЦ в групі 5 значимо змінилася у бік зниження показника порівняно з групою 4 – 6,0±0,6 мкмоль/л проти 8,5±1,0 мкмоль/л ($p<0,05$). Концентрація ГЦ у пацієнток в ІІІ триместрі була найбільш високою в групі 4 та достовірно нижче в 5 групі – 6,5±0,7 та 4,6±0,5 мкмоль/л ($p< 0,05$).

Аналізуючи показники системи гемостазу в І триместрі у обстежуваних пацієнток виявлено, що рівень АТ ІІІ і тромбоцитів в групі 4 був

значимо нижче, ніж в групі 5: 90,2±2,2% і 94,9±1,8% ($p<0,05$) і 203,8±10,4 х 10^9/л і 229,5±8,8 х 10^9/л ($p<0,05$). Крім того, в групі 4 наголошувався вищий рівень фібриногену і РФМК, чим в групі 5: (3,3±0,3 проти 2,6±0,2 г/л і 3,9±0,3 мг% проти 3,3±0,3 мг% ($p< 0,05$).

Відмічено значиме укорочення тривалості АЧТЧ та ТЧ в групі 4 порівняно з групою 5: 31,3±1,8 сек. проти 35,8±1,5 сек. ($p< 0,05$) і 12,4±1,1 сек. проти 15,6±0,5 секунд ($p<0,05$).

У II триместрі параметри системи гемостазу у вагітних також мали ряд відмінностей. Так, рівень АТ III у обстежуваних пацієнток склав в групі 4 92,8±1,4% і 96,8±1,6% – у групі 5 ($p<0,05$). Показник тромбоцитів в групі 4 був понижений порівняно із 5 групою: 215,9±14,1 х 10^9/л і 234,8±12,8 х 10^9/л ($p<0,05$). Концентрація фібриногену і РФМК була значимо вище в 4 групі порівняно з 5 групою: 3,7±0,3 проти 2,9±0,2 г/л, ($p<0,05$) і 4,2±0,3 г/л проти 3,3±0,3 г/л ($p< 0,05$). Аналогічна тенденція зберігалася и для показника АЧТЧ: 33,2±1,4 проти 34,6±0,9 секунд ($p<0,05$).

У III триместрі під впливом удосконаленого нами алгоритму показники системи гемостазу зазнали істотні зміни у бік поліпшення. Так, рівень АТ III у обстежуваних вагітних склав: 97,9±1,3% у групі 5 і 86,9±1,7% у групі 4 ($p< 0,05$). Схожа тенденція наголошувалася відносно концентрації тромбоцитів: 208,4±10,8 х 10^9/л – у групі 4 і 224,2±10,5 х 10^9/л в групі 5 $p<0,01$).

Рівень ПІ відрізнявся між групами 4 і 5 (90,3±1,9 проти 93,2±2,1%) ($p<0,05$). Така ж тенденція спостерігалася відносно тривалості ТЧ – 13,4±0,6 і 15,5±0,6 секунд ($p<0,05$).

Концентрація фібриногену у пацієнток в 5 групі склала: 4,1±0,2 г/л і 3,6±0,3 г/л у групі 4 ($p<0,05$). Рівень РФМК в клінічних групах зазнавав схожі зміни: 4,5±0,2 г/л в 4 групі і 3,9±0,2 г/л – у групі 5 ($p<0,05$).

Таким чином, проведений аналіз показників гормонального статусу, системи гемостазу і рівня ГЦ в порівнюваних групах свідчив про ефективність удосконаленого нами алгоритму введення вагітних з оперованими яєчниками, на відміну від показників, отриманих в результаті загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Найбільш значимим ускладненням I триместру вагітності у жінок є загроза аборту, частота якої у вагітних групи 4 складала 20 (40,0%) проти 10 (20,0%) у групі 5 ($p<0,05$); що виявляється як больовий синдром (24 (48,0%) проти 10 (20,0%) ($p<0,05$), так і наявністю кров'яних виділень зі статевих шляхів (10 (20,0%) проти 6 12,0%), $p<0,05$).

Перебіг II триместру вагітності у пацієнток групи 4 у порівнянні із групою 5, також достовірно ускладнювався загрозою пізнього аборту і передчасних пологів: 16 (32,0%) проти 10 (20,0%), $p<0,05$ і 12 (24,0%) проти 7 (14,0%) ($p<0,05$). Анемія серед вагітних, які отримували загальноприйнятий алгоритм, фіксувалась частіше, ніж в групі 5: 19 (38,0%) проти 10 (20,0%) ($p<0,05$).

ПД в II триместрі виявлялася у вагітних групи 4 частіше, ніж у пацієнток групи 5: 13 (26,0%) проти 6 (12,0%) ($p<0,05$), переважно за рахунок гіперплазії плаценти (12 (22,0%) проти 4 (8,0%), $p<0,05$). Низька плацентація визначалася у кожної п'ятої (9 (18,0%)) вагітної групи 4 і лише у 3 (6,0%) у пацієнток групи 5 ($p<0,05$).

При подальшому розвитку гестаційного періоду ознаки загрози передчасних пологів зберігалося у кожної п'ятої пацієнтки групи 4 і лише в 5 – у групі 5: 11 (22,0%) проти 5 (10,0%) ($p<0,05$).

У III триместрі, на відміну від II, значимо зросла частота загострення хронічних захворювань у жінок 4 групи ($p<0,05$), що пов'язане з наявністю у них обтяженого соматичного анамнезу і порушенням адаптаційних механізмів під час вагітності. Анемія виявлялася в кожної

другої з обстежуваних жінок (у групі 4 – 25 (50,0%) і в групі 5 – 15 (30,0%) випадків відповідно (p<0,05). У переважної більшості вагітних в групі 4, порівняно з групою 5, зафіксовані набряки (37 (74,0%) проти 20 (40,0%), p<0,05) з подальшою реалізацією в кожної третьої з них прееклампсії (9 (18,0%) проти 5 (10,0%), p<0,05).

Згідно даним ультразвукового дослідження ПД була виявлена у кожної третьої пацієнтки групи 4, переважно за рахунок передчасного дозрівання і гіперплазії плаценти: 6 (12,0%) і 7 (14,0%). У групі 5 ПД була виявлена лише в 7 випадках (14,0%) у вигляді гіперплазії плаценти. Порушення в системі МППК і ЗРП частіше визначалися лише в групі 4: 5 (10,0%) і 4 (8,0%). При цьому, середнє значення біофізичного профілю плода у вагітних групи 4 склало 7,3±0,7 (7-8) балу і 7,7±0,7 (7-8) балу – у пацієнток групи 5 (p<0,05). Зміна об'єму навколоплідних вод виявлена частіше у вагітних групи 4, переважно за рахунок багатоводдя – 8 (16,0%).

При аналізі результатів вагітності репродуктивні втрати частіше зафіксовані у пацієнток 4 (11 (22,0%)), за рахунок вагітності (3 (6,0%)), що завмерла, раннього (5 (10,0%)) і пізнього (3 (6,0%)) мимовільного аборту. У жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм, репродуктивні втрати мали місце у 5 жінок (10,0%) за рахунок вагітності, що завмерла 2 (4,0%); раннього (2 (4,0%) та пізнього (1 (2,0%) мимовільного аборту.

Отже, гестація завершилася пологами у 39 (78,0%) пацієнток групи 4 і у 40 жінок (90,0%) групи 5 (p<0,05). Відмічено, що в 12,0% жінок 4 групи пологи були передчасними, тоді як в 5 групі цей показник був у 2 рази нижче (3 (6,0%)).

Значимі відмінності виявлені і в характері пологового процесу між групами: у породіль групи 4 в 1,9 рази частіше були патологічні пологи (28 (56,0%) проти 15 (30,0%), p<0,05), в структурі яких вагому частку

займало оперативне розродження шляхом операції кесарева розтину (24 (48,0%) проти 13 (26,0%), p<0,05) . У 18,0% випадках пологи у жінок групи 4 ускладнювались аномаліями пологової діяльності. Об'єм загальної крововтрати в пологах у породіль 4 групи був значимо вище, ніж в групі 5: 357,1±34,2 проти 251,7±22,9 мл (p<0,05).

Середня маса дитини при народженні склала 3137,8±296,4 г в групі 4, в групі 5 – 3359,3±329,3 г (p<0,05). Середній зріст, відповідно, 51,4±1,3 і 52,9±0,8 см (p<0,05). Стан новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині в групі 4 оцінено в 7,2±0,2 балу, а в групі 5 – у 7,7±0,3 балу (p<0,05), на п'ятій хвилині – у групі 4 оцінено в 7,8±0,3 балу, а в групі 5 – у 8,1±0,3 бала (p<0,05). У 6,0% випадків діти породіль 4 групи потребували реанімаційних заходів, і в 2,0% випадків були виявлені вади внутрішньоутробного розвитку.

Перинатальні втрати встановили 2 випадки на 39 пологів (51,3‰) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, а у групі 5 – були відсутні. Причинами перинатальних втрат у групі 4 було по одному випадку респіраторного дистрес-синдрому і поліорганна недостатність на фоні внутрішньоутробного інфікування.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму дозволяють суттєво знизити частоту репродуктивних втрат, передчасних пологів, кесарських розтинів, перинатальної патології та попередити випадки плодових втрат. Отримані дані дають нам право рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров’я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і дано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі на підставі вивчення клініко-лабораторних та інструментальних, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту акушерської та перинатальної патології в жінок із оперованими яєчниками в анамнезі, а також недостатню ефективність використовуваних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. В структурі операцій на яєчниках у жінок із подальшою вагітністю переважають доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення (50,0%) порівняно з полікістозними яєчниками (25,0%) та їх апоплексією (25,0%). Провідним методом оперативного лікування є лапароскопія (92,0%), при цьому частіше виконуються цистектомії (50,0%) та резекції (40,0%) порівняно з вимушеною аднексектомією (10,0%).

3. Жінки з оперованими яєчниками в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку репродуктивних втрат (15,0%, з яких мимовільні аборти складають 63,3% і завмерла вагітність – 36,7%); загрози переривання у I триместрі (34,5%); у II (27,0%) та передчасних пологів (17,0%); плацентарної дисфункції (24,5%); прееклампсії (29,0%); гестаційної анемії (45,0%); передчасних пологів (13,5%); патологічних пологів (44,0%) та кесаревих розтинів (39,0%). У порівняльному аспекті в жінок із полікістозними яєчниками в анамнезі вище рівень загрози переривання у I та II триместрах (на 19,0%); плацентарної дисфункції (на 12,0%); патологічних пологів (на 38,5%) та абдомінальних розроджень (на 32,0% відповідно).

4. Провідними причинами високого рівня гестаційної патології в жінок з оперованими яєчниками в анамнезі є дизгормональні порушення (зниження рівня прогестерону та естрадіолу); зміни системного гемостазу (підвищений рівень фібриногену та розчинних фібрін-мономерних комплексів на тлі зниження кількості тромбоцитів і антитромбіну III), а також збільшення концентрації гомоцистеїну. Ці зміни починаються з I триместру та зберігаються до розродження.

5. При оцінці основних кореляційних залежностей між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі найбільш виражені встановлені у наступних випадках:

- зворотний взаємозв'язок між рівнем прогестерону в I триместрі і концентрацією гомоцистеїну впродовж всієї вагітності: $\rho = -0,8$; $\rho = -0,7$; $\rho = -0,6$ ($p<0,001$);

- зворотна кореляційна залежність рівня естрадіолу в I триместрі з концентрацією в I, II і III триместрі відповідно з рівнем гомоцистеїну: $\rho = -0,8$; $\rho = -0,7$; $\rho = -0,7$ ($p<0,001$);

- зворотний середній зв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і кількістю тромбоцитів в I триместрі $\rho = -0,5$, у II $\rho = -0,5$ і в III триместрі $\rho = -0,5$ ($p<0,001$).

- прямий взаємозв'язок наголошується між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і концентрацією фібриногену і розчинних фібрін-мономерних комплексів впродовж всієї вагітності: $\rho = 0,5$; $\rho = 0,5$ і $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); і $\rho = 0,5$; $\rho = 0,6$ і $\rho = 0,5$ ($p<0,001$);

- значимі коефіцієнти рангової кореляції отримані між гомоцистеїном і гормонами крові: з прогестероном протягом всієї вагітності ($\rho = -0,8$; $\rho = -0,5$; $\rho = -0,6$; $p<0,001$), а в I триместрі – з естрадіолом ($\rho = -0,8$; $p<0,001$) і хоріонічним гонадотропіном людини ($\rho = -0,8$; $p<0,001$).

6. Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності (на 20,0%); загрози передчасних пологів (на 10,0%); гестаційної анемії (на 20,0%); плацентарної дисфункції (на 14,0%); прееклампсії (на 8,0%); репродуктивних втрат (на 12,0%); передчасних пологів (на 6,0%); касаревих розтинів (на 22,0%), а також попередити перинатальні втрати.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної діагностики гестаційних ускладнень у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі з І триместру та протягом вагітності необхідно проводити контроль рівня гормонів крові (прогестерон та естрадіол), гомоцистеїну, системи гемостазу, матково-плацентарно-плодового кровотоку та внутрішньоутробного стану плода.

2. Для зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі необхідно додатково використовувати антиагреганти (ацетілсаліцилова кислота 75 міліграм на добу); мікронізований прогестерон 400 міліграм на добу до 28 тижнів гестації і 200 міліграм на добу з 28 до 34 тижнів; при концентрації гомоцистеїну в І триместрі >7,8 мкмоль/л – додатково призначали 800 мкг фолатів/ добу, а якщо рівень гомоцистеїну менше 7,8 мкмоль/л, то дозування фолатів скаладає 400 мкг/добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абжаилова А. Р. Анализ причин неразвивающейся беременности. Новые задачи современной медицины. *Материалы междунар. науч. конф.* 2015. С. 52–57.

2. Авраменко Н. В., Гридина И. Б., Ломейко Е. А. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин. *Запорожский медицинский журнал.* 2015. № 6. С. 92–97.

3. Адамовська Т. М. Оцінка овaріального резерву шляхом визначення рівня секреції антимюлерівського гормону. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2012. № 1. С. 89–90.

4. Адамян А. В. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез: (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2013. № 6. С. 7–13.

5. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. *Акушерство. Национальное руководство.* Москва, 2014. 1200 с.

6. Акобирова С. А. Сравнительная эффективность хирургического лечения опухолевидных образований яичников различными доступами. *Доклады академии наук республики Таджикистан.* 2014. С. 2–8.

7. Аполихина И. А. и др. Причины невынашивания беременности. *Гинекология.* 2013. Т. 15, № 5. С. 60–65.

8. Бабкина Т. М. Эхографические методы исследования в акушерстве. *Клиничесая медицина.* 2016. № 3. С. 56–62.

9. Бенюк В. А., Винярский Я. М., Гончаренко В. Н. Внутриматочная патология. *Библиотека «Здоровье Украины».* Киев, 2018. 47 с.

10. Богатирьова Р. В., Линчак О. В., Тимченко О. І. Генетико-демографічні процеси серед населення України. *Журнал НАМН України.* 2012. Т. 18, № 1. С. 81–91.

11. Бойчук А. В., Курило О. Ю. Оваріальний резерв жінок з ендометріоїдними кістами. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2016. № 2 (38). С. 60–66.

12. Булавенко О. В., Мунтян О. А., Коньков Д. Г., Фурман О. В. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в І триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2018. №1 (22). 72 с.

13. Васина А. Н. Хрестоматия по перинатальной психологии: Психология беременности, родов и послеродового периода. 2005. 512 с.

14. Венцківський Б. М., Костюк А. Л., Бєлов О. О. Прогнозування невиношування вагітності шляхом комплексної оцінки соматотипологічного та психологічного статусу вагітної. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2011. №6. С. 70–72.

15. Веропотвелян П. Н. Взгляд практического врача на воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2016. № 4. С. 46–53.

16. Вдовиченко Ю. П., Гопчук Е. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии. *Здоровье женщины.* 2012. № 4. С. 102–108.

17. Вдовиченко Ю. П., Бегліце Д. А. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після медикаментозної корекції гормональної дисфункції яєчників. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2013. № 6. С. 84–87.

18. Вдовиченко Ю. П., Волошин О. А. Діагностика і профілактика ускладнень при лапароскопічних гінекологічних операціях. *Здоровье женщины.* 2015. № 4. С. 72–75

19. Вдовиченко Ю. П., Голяновський О. В., Лепушин В. І. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування. *Здоровые женщины.* 2015. № 3 (69). С. 52–61.

20. Висоцький М. М., Орленко Е. И. Fast track хірургія – система оптимальної реабілітації в оперативній гінекології. *Сборник материалов Второй конференции Междисциплинарного научного хирургического общества «ФАСТ ТРАК».* Москва: МНХО «ФАСТ ТРАК», 2016. С. 27–28.

21. Вовк І. Б., Вдовиченко Ю. П., Трохимович О. В., Задорожна Т. Д., Горовенко Н. Г. Ранні репродуктивні втрати. Київ, 2016. 253 с.

22. Вовк І. Б., Кондратюк В. К., Трохимович О. В., Коваленко А. І. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2012. №5 (71). С. 50–56.

23. Вовк І. Б., Жилка Н. Я., Захаренко Н. Ф. та ін. Генітальний ендометріоз: метод. рек. 2012. 34 с.

24. Вовк І. Б., Кондратюк В. К., Трохимович О. В., Коваленко А. І. Сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування загрози переривання вагітності в ранні терміни. *Здоров'я України.* 2018. С. 20–23.

25. Вовк І. Б., Кондратюк В. К., Подоляка Д. В. Пухлиноподібні ураження яєчників: етіологія, патогенез, діагностика та лікування. *Здоровье женщины.* 2013. №2. С. 112–118.

26. Волошин А. А. Прогнозирование спаечного процесса у гинекологических больных с различным объемом оперативного вмешательства в анамнезе. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 1. С. 21–24.

27. Волошин О. А. Найближчі та віддалені ускладнення ендоскопічного лікування генітального ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2014. Вип. 23, кн. 6, ч. 1. С. 140–146.

28. Волошин А. А. Профилактика послеоперационных осложнений при эндоскопическом лечении сочетанной патологии матки и яичников. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. Вип. 22, кн. 5, ч. 2. С. 182–186.

29. Воробйова І. І., Живецька А. А., Денисова В. Б. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). *Здоровье женщины.* 2017. №3 (119). С.113–117.

30. Воробйова І. І., Живецька А. А., Денисова В. Б., Рудакова Н. В. Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням. *Перинатология и педиатрия. Украина.* 2017. №4 (72). С. 49–53.

31. Воронкова Н. М. Лікування хронічного ендометриту на етапі прегравідарної підготовки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2018. № 4 (68). С. 81.

32. Газиева И. А. Прогностическая значимость клинико-анамнестических, микробиологических и биохимических факторов в генезе ранних репродуктивных потерь, не связанных с хромосомными аномалиями плода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014. №5. С. 54–59.

33. Гаспарян С. А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2015. № 4. С. 66-72.

34. Гвинджилия Л. Э. Подготовка к беременности и основные принципы ее ведения у женщин с синдромом задержки внутриутробного роста плода в анамнезе и тромбофилией. 2005. 26 с.

35. Герасимова Т. В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників. *Мед. аспекты здоровья женщины.* 2014. №5 (80). С. 65–73.

36. Гілязутдинов И. А. Нейроендокринна патологія в гінекології і акушерстві. 2016. 416 с.

37. Гокоєва Е. А. Стан імунологічної реактивності організму вагіт-

них при невиношуванні та шляхи її корекції: *дис. канд. мед. наук:* 14.01.01. 2006. 135 с.

38. Голяновський О. В., Рубінштейн А. М. Бачинська М. А. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. №1(27). С. 41–46.

39. Гомболевская Н. А., Марченко Л. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита: обзор литературы. *Проблемы репродукции.* 2016. Т. 18, № 1. С. 42–46.

40. Горбань Н. Є. Клінічні та анатомо-функціональні особливості ретенційних кіст яєчників у жінок репродуктівного віку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2014. № 23(3). С. 191–197.

41. Горбунова О. В. Оптимизация лечения бесплодия у женщин с доброкачественными новообразованиями яичников и ановуляцией. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2013. Вип. 25, кн. 5, ч. 1. С. 336–339.

42. Гордієнко О. В. Урогенітальна інфекція при вагітності і прогнозування невиношування: Дис. канд. мед. наук: 14.01.01. 2014. 180 с.

43. Дикке Г. Профилактика потери беременности и преждевременных родов у женщин групп риска. *З турботою про жінку.* 2014. № 2. С. 28–32 с.

44. Доброхотова Ю. Э. Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Свитич О. А. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 7. С. 5–10.

45. Добряков И. В. Перинатальная психология. 2010. 416 с.

46. Добряков И. В. Перинатальная семейная психотерапия. *Системная семейная психотерапия*. 2002. С. 265–285.

47. Дола Л. Л. Профілактика гестаційних ускладнень у жінок з синдромом втрати плода на фоні тромбофілії. Дисертація. 2017; 167 с.

48. Дронова В. Л., Луценко Е. В., Теслюк Р. С. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости. *Эндокринология.* 2014. № 3 (17). С. 22–28.

49. Дубинская Е. Д., Гаспаров А. С., Хачатрян А. Н. Диагностические возможности эхографического исследования в определении распространенности спечного процесса в малом тазу. *Врач.* 2016. № 1. С. 84–87.

50. Дубоссарська Ю. О., Пузій О. М., Губар І. О. Клініко-гормональні особливості та овариальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України.* 2016. № 2 (38). С. 183–188.

51. Дубоссарская З. М., Пузий О.М. Пути оптимизации диагностического алгоритма при эндометриоидных кистах у пациенток с замершей беременностью. *Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя».* С. 298–299.

52. Дубоссарська Ю. О., Пузій О.М., Щепанкова Н.Ф. Сучасні технології в діагностиці доброякісних кістозних утворень яєчників. *Медичні перспективи.* 2012. Т. 17, № 3. С. 88–90.

53. Дубоссарська З. М., Пузій О. М., Щепанкова Н. Ф. Оваріальний резерв у пацієнток з органозберігаючими операціями на яєчниках. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012. Т.75, № 6. С. 80–81.

54. Дубчак А. Е. Вплив гепаргіну на реалізацію репродуктивної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів. *Здоров'я України.* Київ, 2015. С. 42–43.

55. Дубчак А. Є., Нижник-Шкіряк З. А. Сучасні тенденції формування репродуктивного потенціалу в дівчат-підлітків (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2012. № 4. С. 41–43.

56. Живецька-Денисова А. А., Воробйова І. І., Ткаченко В. Б., Рудакова Н. В. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. *Перинатология и педиатрия.* 2017. №2 (70). С. 91–98.

57. Жук С. И., Калинка Я., Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему. *Здоровье Украины*. 2017. № 5/1. 35 с.

58. Жук С. І. Ефективне попередження передчасних пологів: від науки до практики. *Жіночий лікар*. 2013. № 1 (45). С. 16–20.

59. Запорожан В. М. Акушерство та гінекологія: національний підручник. Акушерство. 2013. 568 с.

60. Зварич Л. І., Луценко Н. С. Частота функціональних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної патології. *Сучасні медичні технології.* 2015. № 2 (3). С. 79–83.

61. Кавтеладзе Е. В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций: *автореф. дис. на соискание учен. степени. канд. мед. наук: 14.00.01.* 2014. 21 с.

62. Капустін Е. В., Геревич Г. Й. Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні неплідця та збереженні фертильності . *Акушерство. Гінекологія. Генетика.* 2016. Т. 2, № 2. С. 30–33.

63. Кишакевич І. Т., Коцабин Н. В., Радченко В. В. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017. № 2. С. 24–27.

64. Колесник Г. В. Сучасна тактика органозберігаючих операцій на органах малого тазу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 25, кн. 6, ч. 1. С. 192–196.

65. Корнацька А. Г., Чубей Г. В., Бражук М. В. Нові технології в профілактиці спайкової хвороби у гінекологічних хворих. *Хірургія України.* 2015. № 2. С. 74–78.

66. Корнацька А. Г., Ракша І. І., Колесніченко І. С., Чубей Г. В. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). *Здоровье женщины.* 2015. № 1. С. 10–13.

67. Кравченко О. В. Особливості формування судинного компонента хоріона при невиношуванні вагітності у І триместрі гестації. *Здоров'я жінки.* 2016. № 8 (114). С. 72–74.

68. Кравченко О. В. Роль комплексної терапії у гемостазі та ефективному відновленні матково-хоріального кровообігу при кровотечах в І триместрі гестації. *Медичні аспекти здоров'я жінки.* 2016. № 3 (100). С. 50–54.

69. Кривопустов О. С., Досенко В. Є. Алельний поліморфізм гена рецептора прогестерону та його значення при невиношуванні вагітності. *Фізіол. журн.* 2015. Т. 61. № 2. С. 111–119.

70. Кривопустов О. С. Звичний аборт: дискусійні питання етіології та патогенезу. *Запоріжський медицинский журнал.* 2016. № 1 (94). С. 85–90.

71. Кулаков В. И., Гатаулина Р. Г., Сухих Г. Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. 2005. 256 с.

72. Литвин Н. В., Геник Н. І. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017. № 1. 85 с.

73. Ліхачов В. К. Гінекологія: керівництво для лікарів. Підручник для студентів вищих навчальних закладів. 2018. 687 с.

74. Лукьянова О. М., Качалина Т. С., Воловик В. М. Перинатальная психология: Хрестоматия. 2002. 476 с.

75. Манкевич Я. Б., Аксененко В. А., Нежданов И. Т. Некоторые аспекты привычного невынашивания беременности. *Вестник Российского университета РУДН*. 2015. № 5. С. 231–235.

76. Малачинська М. Й. Функціональний стан яєчників після лапароскопічних втручань. *Здоровье женщины.* 2015. №1 (97). С. 158–159.

77. Маркін Л. Б., Кунинець Г. Я. Ефективність профілактичних заходів з використанням вітамінів та мінералів у осіб з ідіопатичним звичним невиношуванням вагітності. *Львівський клінічний вісник.* 2014. № 1 (5)–2 (6). С. 39–41.

78. Маркін Л. Б., Семенина Г. Б. Терапія невиношування вагітності з ендокринним безпліддям в анамнезі. *Репродуктивная эндокринология*. 2018. № 2. С. 110–111.

79. Машкина Е. В. Молекулярно-генетические предикторы репродуктивных потерь. Белгород, 2015. 205 с.

80. Медведев М. В. Пренатальная ехография. М.: Реал Тайм. 2016. 279 с.

81. Мельник Ю. М., Шляхтіна А. О. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. *Здоровье женщины.* 2016. № 8. С. 25–28.

82. Мінцер О. П. Статистичні методи досліджень при виконанні наукових досліджень. *Практична медицина*. 2017. № 7. С. 43–50.

83. Мінцер О. П., Сердюк В. Г., Денисенко С. В. Інформаційна платформа забезпечення безпеки пацієнтів. *Медична інформатика та інженерія*. 2012. № 4. С. 5–11.

84. Мінцер О. П., Вороненко Ю. В. Нові аспекти використання інформаційних технологій в процедурах захисту дисертаційних робіт. *Збірник наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*». 2012. Вип. XXII. С. 18 – 24.

85. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2016. 540 с.

86. Наказ МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги ″Невиношування вагітності″». Доступно: https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2008/11/Daygest_N9-11sR.pdf

87. Носенко О. М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції. *Медико-соціальні проблеми сім'ї.* 2013. Т. 18. № 2. С. 51–55.

88. Орлов А. В., Кудинова Е. И. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016. № 4. С. 4–10.

89. Паращук Ю. С., Каліновська О. І., Грищенко М. Г., Паращук В. Ю. Безплідність у шлюбі. *Навч.посібник.* Харків. 2014. 124 с.

90. Павлюченко М. І. Тактика вибору обсягу оперативного втручання при діагностиці об’ємних утворень маткових труб у жінок репродуктивного віку. *Запорожский медицинский журнал.* 2017. Т. 19, № 3 (102). С. 332–336.

91. Пиневич Д. Л., Суконко О. Г., Поляков С. Л. и др. Принципы «хирургии ускоренного выздоровления. *Здравоохранение.* 2014. № 5. С. 34–48.

92. Пирогова В. І., Козловський І. В. Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом. *Здоров’я жінки.* 2015. № 2. С. 94–96.

93. Пирогова В. І., Шурпяк С. О. Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров’я з позицій подолання оксидативного стресу. *Здоровье женщины.* 2019. № 6 (102). С. 60–64.

94. Попов А. А., Мананникова Т. Н., Колесник Н. А. Применение противоспаечных препаратов в программе хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012. № 4. С. 97–103.

95. Пузий А. Н. Состояние эндокринного гомеостаза у больных после гинекологических операций. *Репродуктивное здоровье Восточная Европа.* 2013. № 4 (28). С.33–39.

96. Радзинский В. Е. Прегравидарная подотовка: клинический протокол. *Status Praesens.* 2016. 80 с.

97. Рыбалка А. Н., Егорова Я. А. Морфологическое обоснование патогенеза и терапии фолликулярных кист яичников. *Мед. аспекты здоровья женщины.* 2015. № 7(35). С. 44–47.

98. Рыкова О. В. Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики: мнение Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproduction Medicine). *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 98–100.

99. Рожковська Н. М., Степановичус О. М. Особливості функціонального стану антигенпрезентуючих клітин ендометрія у хворих із глибоким інфільтративним ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія.* 2015. № 1. С. 44–46.

100. Романенко Т. Г., Суліменко О. М. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в I триместрі вагітності. *Репродуктивна ендокринологія.* 2018. № 4 (42). С. 60–65.

101. Росюк Е. А. Совершенствование тактики ведения женщин с поздними самопроизвольными выкидышами в анамнезе. Омск, 2015. 118 с.

102. Савельева Г. М., Соломатина А. А., Степанов К. И. Диагностика и терапия яичниковых образований. Практическая гинекология. Москва, 2016. С. 75–90.

103. Савельева Г. М., Соломатина А. А. Функциональное состояние яичников до и после операций по поводу доброкачественных образований . *Материалы 11-го Рос. форума «Мать и дитя».* 2017. С. 493–494.

104. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология.* 2014. № 8/2. С. 4–10.

105. Савельева Е. М., Федорова М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Е. Плацентарная недостаточность. 2005. 272 с.

106. Сегедій Л. І. Сучасний стан проблеми безпліддя та невиношування вагітності: перспективи поліпшення ситуації за умов запліднення in vitro. *Здоровье женщины.* 2014. № 8. С. 159–163.

107. Серов В. Н. Овариальная резервометрия у женщин, перенесших аутоимунный оофорит, в оценке эффективности восстановительной терапии. *Журнал РОАГ.* 2016. № 1. С. 23–26.

108. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. 2010. 536 с.

109. Сидоров П. И. Перинатальная психология. 2015. 387 с.

110. Скрипніков А. М., Герасименко Л. О., Ісаков Р. І. *Перинатальна психологія.* 2017. С. 15–50.

111. Снопкова Л. В.,Черепова В. І., Кандиба Л. І., Сикал І. М. Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту. *Проблеми безперервної освіти і науки.* 2019. №3 (35) С. 68–72.

112. Соснова Е. А., Гасымова У. Р. Изменения функционального состояния яичников у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих хирургических вмешательств на органах малого таза. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* 2014. № 2. С. 32–36.

113. Сумеди Т. Н. Содержание цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием бере-

менности инфекционного генеза. *Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец.* 14.01.01. 2009. 23 с.

114. Суханова А. А., Мельник Ю. М. Особливості клінічного перебігу та ультразвукова діагностика муцинозних пухлин яєчників. *Здоровье женщины.* 2015. № 10 (106). С. 135–138.

115. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012. 7 с.

116. Ткач І. Р., Гулеюк Н. Л., Заставна Д. В., Безкоровайна Г. М., Федишин Т. В. Внесок хромосомних аномалій у генез спорадичних та звичних ранніх репродуктивних втрат. *Фактори експериментальної еволюції організмів.* 2017. Т. 21. С. 340–344.

117. Толстанова Г. О. Патологія ендометрія різного генезу – як причина порушень репродуктивної. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2017. Вип. 28, ч. 1. С.212–217.

118. Торчинов А. В., Умаханова М. М., Доронин Г. Л., Джонбобоева Г. Н. Проблемы потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2013. № 9. С. 85–91.

119. Хонина Н. А., Пасман Н. М., Останин А. А. и др. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. *Акушерство и гинекология.* 2016. № 2. С. 11–15.

120. Чернобай Л. В., Тищенко А. Н., Лазуренко В. В. и др. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. *Міжнародний медичний журнал.* 2016. № 2. С. 38–43.

121. Шаповал О. С. Кісти яєчників. Аналіз структури патології у жінок репродуктивного віку. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. 2016. № 9(5). С. 75–79.

122. Шостак Ю. М. Особливості перебігу вагітності у жінок з оперованими яєчниками та матковими трубами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 2. С. 61-65.

123. Шостак Ю. М. Особливості плацентарної дисфункції у жінок з оперованими яєчниками з приводу ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 196-199.

124. Шостак Ю.М. Оптимізація тактики ведення пацієнток с ановуляторним безпліддям на фоні оперованих яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 165-170.

125. Шостак Ю. Н. Тактика восстановления репродуктивной функции у женщин с оперированными яичниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 173-177.

126. Яроцький М. Є. Особливості стану гіпофізарно-яєчникової системи жінок після гістероваріоектомії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2014. № 2. С. 63–64.

127. Afors K., Murtada R., Centini G. Employing laparoscopic surgery for endometriosis. *Women's Health.* 2014. Vol. 10, № 4. P. 431–443.

128. Akira I., Tomoko N., Tatsuo N. Assessment of ovarian reserve using anti-Mullerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reproductive Biol. Endocrinol.* 2014. № 12. P. 125.

129. Alborzi S., Keramati P., Younesi M. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 2014. № 101. P. 427–434.

130. Alecsandru D., García-Velasco J. A. Immunology and human reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015. № 27 (3). P. 231-234.

131. Alexander G. Prematurity at birth: determinants, consequences and geographic variation. *National Academies Press. W.* 2014. P. 607–608.

132. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 132. P. 1311.

133. ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. *Obstet Gynecol.* 2013. Vol. 121. P. 1394.

134. Anum E. A., . Springel E. H. et al. Genetic contributions to disparities in preterm birth . *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 65. № 1. P. 1–9

135. Arias F. Practical guide to high risk pregnancy and delivery. Ed.2. *St. Louis, Missuri*. 2016. P. 385–412.

136. Atasever M., Soyman Z., Demirel E., Gencdal S., Kelekci S. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril.* 2016. Vol.105. P. 1236–1240.

137. Balasch J., Vanrell J. A. Luteal phase deficiency: An inadequate endometrial response to normal hormone stimulation. *Int J Fertil.* 2015. № 31. P. 368

138. Barbosa M. W., Silva L. R., Navarro P. A., Ferriani R. A., Nastri C. O., Martins W. P. Dydrogesteronevs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 48. P. 161–170.

139. Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S. A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 125. P. 1313–1320.

140. Baris A., Bulent U. Endometrioma excision and ovarian reserve; do assessments by antral follicle count and anti-Mullerian hormone yield contradictor results? *Human reproduction.* 2014. Vol. 29. № 12. P. 2852- 2854.

141. Baris A. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar dessication. A systematic review and meta-analysis. *J. Minimally Invasive Gynecol.* 2015. Vol.22. N3. P. 363-372.

142. Beaman K. D., Ntrivalas E., Mallers T. M., Jaiswal M. K., Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019. V. 67 (4). P. 319-325.

143. Bhadra B., Deb T. Role of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *J. Indian Med. Assoc.* 2013. Vol. 111. № 10. P. 689–691.

144. Bifulco A. Maternal attachment style and depression associated with childbirth: preliminary results from a European and US crosscultural study. 2014. Suppl. 46. S. 31-37.

145. Bouet P. E., El Hachem H., Monceau E., Gariepy G., Kadoch I. J., Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2020. Vol. 105. P. 106–110.

146. Bourdel N., Canis M. Treatment strategies in presumed benign ovarian tumors. *J. Gynecol., Obstetr. Biol. Reproduction.* 2013. Vol. 42, N 8. P. 802–815.

147. Bruckner T. A., Mortensen L. H., Catalano R. A. Spontaneous Pregnancy Loss in Denmark Following Economic Downturns. *Am J Epidemiol.* 2016. Vol. 183. P. 701.

148. Calleja-Agius J. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 349–357.

149. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol. Endocrinol*. 2015. Vol. 31. №6. P. 422–430.

150. Carvalho B. R., Rosa e Silva A.C.J.S. et al. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *Assisted Reproduction and Genetics.* 2015. Vol. 25. P. 311–322.

151. Cayrol M., Ouldamer L., Marret H. Ovarian tumors. *La Revue Praticien.* 2013. Vol. 63, N 2. P. 259–265.

152. Cha J., Sun X., Dey S. K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature Medicine*. 2012. Vol. 18. №12. P. 1754–1767.

153. Chan S., Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015. Vol. 82. P. 313–326.

154. Chamberlain D. Babies Remember Birth. *J. Psychosom Obstet Gynaecol.* 2013. Vol. 24. № 5. P. 111–116.

155. Chatterjee P, Chiasson V. L, Bounds K. R, Mitchell B. M. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin 4 and interleukin 10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014. № 27(5). P.253.

156. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2019. Vol. 21. P. 640–647.

157. Clement E. G., Horvath S., McAllister A. et al. The Language of First-Trimester Nonviable Pregnancy: Patient-Reported Preferences and Clarity. *Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 133. P. 149.

158. Cook R., Thomas V., Taft R., NIHR Dissemination Centre. Routine use of progesterone does not prevent miscarriage. *BMJ.* 2019. Vol. 367. P. l5721.

159. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P. T., Small R., Quenby S., Gupta P., Dawood F., Koot Y. E., Bender Atik R. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373. P. 2141–2148.

160. Edwards S., Birks M., Chapman Y., Yates K. Miscarriage in Australia: The geographical inequity of healthcare services. *Australas Emerg Nurs J.* 2020. Vol. 19 (2). P. 106–111.

161. Egerup P., Kolte A. M., Larsen E. C., Krog M., Nielsen H. S., Christiansen O. B. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod.* 2016. Vol. 31. P. 2428–2434.

162. Escribe-Aguir V., Gonzalez-Galarzo M. C., Barona-Vilar C. et al. Factors related to depression during pregnancy: are there gender differences? *J. Epidemiol Community Health.* 2014. № 62 (5). 2008. Vol. 62. P.71–75.

163. Farghaly S. A. Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin. Experim. Obstetr. Gynecol* . 2014. Vol. 41. № 6. P. 609– 612.

164. Gaity A., O'Flynn H. et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015. N 4. P. CD000475.

165. Grimbizis G. F., Di Spiezio Sardo A., Saravelos S. H., Gordts S., Exacoustos C., Van Schoubroeck D., Bermejo C., Amso N. N., Nargund G., Timmerman D. et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod.* 2016. Vol. 31. P. 2–7.

166. Hegaard H. K., Ersboll A. S., Damm P. Exercise in Pregnancy: First Trimester Risks. *Clin Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 59. P. 559–567.

167. Horta J.L.H., Fernandez J.G., Cortes-Gallegos V: Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet Gynecol.* 2010. № 49. P. 705.

168. Iliodromiti S., Nelson S. M. Biomarkers of ovarian reserve. Biomarkers Medicine. 2013. Vol. 7. № 1. P. 147–158.

169. Jang W. K., Lim J.C., Park J.C. Surgical impact on serum anti-Mu¨llerian hormone in women with benign ovarian cyst: a prospective study. *Obstet Gynecol Sci.* 2014. № 57. P. 121–127.

170. Jaleel R., Khan A. Paternal factors in spontaneous first trimester miscarriage. Pak. *J. Med. Sci.* 2013. Vol. 29. № 3. P. 748–752.

171. Jason G. efining the Proliferative Phase Endometrial Defect. *Fertil Steril.* 2009. № 91. P. 698– 704.

172. Kaandorp S. P., van Mens T. E., Middeldorp S., Hutten B. A., Hof M. H., van der Post J. A., van der Veen F., Goddijn M. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2014. Vol. 29. P. 1146–1152.

173. Kagami M., Maruyama T., Koizumi T., Miyazaki K., Nishikawa-Uchida S., Oda H., Uchida H., Fujisawa D., Ozawa N., Schmidt L. et al. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 787–794.

174. Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res*. 2020. Vol. 6. P. 79–83.

175. Kazerooni T., Ghaffarpasand F., Asadi N., Dehkhoda Z., Dehghankhalili M., Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc*. 2013. Vol. 76. P. 282–288.

176. Ke R. W. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. Vol. 41. P. 103–112.

177. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al.Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and Sterility.* 2018. Vol. 110 (3). P. 344–350.

178. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1156–1158.

179. Kling C., Magez J., Hedderich J., von Otte S., Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet*. 2016. Vol. 293. P. 1113–1123.

180. Kolte A. M., Bernardi L. A., Christiansen O. B., Quenby S., Farquharson R. G., Goddijn M., Stephenson M. D. Eshre Special Interest Group EP. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015. Vol. 30. P. 495–498.

181. Kolte A. M., Olsen L. R., Mikkelsen E. M., Christiansen O. B., Nielsen H. S. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2015. Vol. 30. P. 777–782.

182. Kolte A. M., van Oppenraaij R. H., Quenby S., Farquharson R. G., Stephenson M., Goddijn M., Christiansen O. B. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014. Vol. 29. P. 931–937.

183. Kolte A. M., Bernardi L. A., Christiansen O. B. et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2019. Vol. 30. P. 495.

184. Krieg S., Westphal L. Immune function and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2015. Vol. 33. P. 305–312.

185. Lavrie T. A, Nordin A et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. P.164–193.

186. Lee G. S., Park J. C., Rhee J. H., Kim J. I. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci.* 2016. Vol 59. P. 379–387.

187. Lek S. M., Ku C. W., Allen J. C. Jr. et al. Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. Vol. 17. P. 78.

188. Li S.Z, Liu B, Wen Z.Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril.* 2015. № 92(4). P. 1428–35.

189. Li W., Newell-Price J., Jones G. L., Ledger W. L., Li T. C. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2012. Vol. 25. P. 180–189.

190. Li W., Ma N., Laird S. M., Ledger W. L., Li T. C. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol*. 2018. Vol. 33. P. 285–288.

191. Li Y., Margerison-Zilko C., Strutz K. L., Holzman C. Life Course Adversity and Prior Miscarriage in a Pregnancy Cohort. *Womens Health Issues.* 2018. Vol. 28. P. 232.

192. Li D. K., Ferber J. R., Odouli R., Quesenberry C. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 219. P. 275.

193. Lund M., Kamper-Jorgensen M., Nielsen H. S., Lidegaard O., Andersen A. M., Christiansen O. B. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 119. P. 37–43.

194. Magnus M. C., Wilcox A. J., Morken N. H. et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019. Vol. 364. P. l869.

195. McNamee K. M., Dawood F., Farquharson R. G. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020. Vol. 41. P. 87.

196. McPherson E. Recurrence of stillbirth and second trimester pregnancy loss. *Am J Med Genet*. 2016. Vol. 170A. P. 1174.

197. McQueen D. B., Bernardi L. A., Stephenson M. D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014. Vol. 101. P. 1026–1030.

198. McQueen D. B., Perfetto C. O., Hazard F. K., Lathi R. B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015. Vol. 104. P. 927–931.

199. Moore K. L., Persuad T. V. The beginning of human development: the first week . *Developing Human: Clinically oriented Embriol, 6th ed.* – Philadelphia: WB Saunders company. 2016. P. 34–46.

200. Moore K.L., Persuad T.V. Formation of bilaminar embrionic disk and chorionic sac: The second week. Developing Human: *Clinically oriented Embriol.* 2017. P. 47–62.

201. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I. et. al. The diagnosis of chronic endometritis in infertility asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018. № 218 (6). P. 602–602.

202. Morley at al. Preventing recurrent miscarriage of unknown aetiology. *The Obstetrician & Gynaecologists*. 2013. Vol.15. P. 99–105.

203. Musters A. M., Koot Y. E., van den Boogaard N. M., Kaaijk E., Macklon N. S., van der Veen F., Nieuwkerk P. T., Goddijn M. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 398–405.

204. Ngo T. D., Park M. H., Free C. Safety and effectiveness of termination services performed by doctors versus midlevel providers: a systematic review and analysis. *Int. J. Womens Health.* 2013. Vol. 5. P. 9–17.

205. Nur N. Association between domestic violence and miscarriage: a population-based cross-sectional study among women of childbearing ages, Sivas, Turkey. *Women Health.* 2014. Vol. 54. P. 425.

206. Palomba S., Santagni S., La Sala G. B. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res*. 2015. Vol. 8. P. 77.

207. Pils S., Promberger R., Springer S., Joura E., Ott J. Decreased Ovarian Reserve Predicts Inexplicability of Recurrent Miscarriage? A Retrospective Analysis. *PLoS One.* 2016. Vol. 11.

208. Plana-Ripoll O., Parner E., Olsen J., Li J. Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a

population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2019. Vol. 70. P. 424–429.

209. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.

210. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013. Vol. 99. P. 63.

211. Qu F., Wu Y., Zhu Y. H. et al. The association between psychological stress and miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1731.

212. Rasti S., Ghasemi F. S., Abdoli A. et al. ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women. *Congenit Anom (Kyoto).* 2019. Vol. 56. P. 73.

213. Salmanov A. G., Shostak Y. M., Rud V. O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021.Vol. 74, No. 6. 1355-1359

214. Stephenson M. D., McQueen D., Winter M., Kliman H. J. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2017. Vol. 107. P. 684–690.

215. Sugiura-Ogasawara M., Suzuki S., Ozaki Y., Katano K., Suzumori N., Kitaori T. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan. *J. Obstet Gynaecol Res*. 2013. Vol. 39. P. 126–131.

216. Toffol E., Koponen P., Partonen T. Miscarriage and mental health: results of two population-based studies. *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 205. P. 151–158.

217. Triggianese P., Perricone C., Perricone R., De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women

with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2015. Vol. 73. P. 56–65.

218. Troedsson M. H., Woodward E. M. Our current understanding of the pathophysiology of eguine endometritis with an emphasis on breeding-induced endometritis. *Reprod. Biol.* 2016. Vol. 16 (1). P. 8–12.

219. Sobel J. D. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013. № 15(2). P. 104-108.

220. Wu J., Viguera A., Riley L. Mood disturbance in pregnancy and the mode of delivery. *J. Obstet. Gynecol*. 2012. P. 52–61.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шостак Ю. Н. Тактика восстановления репродуктивной функции у женщин с оперированными яичниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 173-177.

2. Шостак Ю. М. Особливості плацентарної дисфункції у жінок з оперованими яєчниками з приводу ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 196-199.

3. Шостак Ю. М. Особливості перебігу вагітності у жінок з оперованими яєчниками та матковими трубами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 2. С. 61-65.

4. Шостак Ю.М. Оптимізація тактики ведення пацієнток с ановуляторним безпліддям на фоні оперованих яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 165-170.

5. Salmanov A. G., Shostak Y. M., Rud V. O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. Vol. 74, No. 6. 1355-1359. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

6. Шостак Ю. Н. Особливості лікування безпліддя у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінеколо-

гічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 261.

7. Шостак Ю. М. Репродуктивні наслідки у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 233.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ), тема «Особливості лікування безпліддя у жінок з оперованими яєчниками» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ), тема «Репродуктивні наслідки у жінок з оперованими яєчниками» (доповідь, тези).