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

ІЩАК ОЛЕГ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.17/.5-06:618.11-005.1

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук в галу
зі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук професор **Бойко Володимир Іванович**, Сумський державний університет, завідувач кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї;

доктор медичних наук професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський медичний інститут, завідувач кафедри «Сестринська справа»;

Литвак Олена Олегівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. В даний час проблема апоплексії яєчника (АЯ) є однією з найбільш актуальних в сучасній репродуктології. Не дивлячись на впровадження в медичну практику нових технологій, своєчасна діагностика даної патології нерідко залишається скрутною, а відсутність ефективних реабілітаційних заходів призводить до серйозних порушень репродуктивного здоров'я (Заболотнов В.О. та співавт., 2019; Венцківский Б.М., 2018; Дубчак А.Є. та співавт., 2018).

На сьогоднішній день АЯ є одним з невідкладних станів, що найчастіше зустрічаються в гінекологічній практиці та вимагають термінового хірургічного втручання (Бойко В.І. та співавт., 2019; Паращук Ю.С. та співавт., 2017; Carter J. et al., 2021). Ця патологія зустрічається, переважно, у молодому віці, має не лише медичне, але й соціальне значення, що диктує необхідність пошуку таких методів хірургічного лікування, які б дозволили максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку вираженого спайкового процесу в черевній порожнині і, таким чином, зберегти репродуктивну функцію жінки. Важливе значення для даної категорії пацієнток має і косметичний результат операції.

Впровадження в клінічну практику ендоскопічних методик дозволило істотно змінити діагностичну і лікувальну тактику при багатьох гінекологічних захворюваннях, особливо при станах, що супроводжуються внутрішньочеревними кровотечами – АЯ (Литвак О.О. та співавт., 2020; Гладчук І.З. та співавт., 2021).

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

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

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

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

1. Оцінити вплив апоплексії яєчника на стан оваріального резерву, чинники ризику та корелятивні залежності.
2. Встановити клінічні та дисгормональні прояви гіпофункції яєчників після апоплексії.
3. Показати роль аутоімунного компоненту в ґенезі гіпофункції яєчників після апоплексії.
4. Представити вплив гіпофункції яєчника після апоплексії на функціональний стан щитоподібної залози.
5. З'ясувати результати морфологічних досліджень під час біопсії гіпофункціонуючих яєчників після апоплексії.

6. Провести кореляційний аналіз між показниками стимуляції яєчників після апоплексії.

7. Удосконалити та оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікування безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії.

8. Оцінити перебіг вагітності та пологів у жінок після апоплексії яєчника.

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

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок після апоплексії ячника, які полягають у порушенні оваріального резерву у вигляді зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника. Науково обґрунтовано, що провідною причиною безпліддя після апоплексії яєчника є розвиток оваріальної гіпофункції з відповідними дисгормональними змінами: збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллерова гормону. Крім цього, суттєве значення має й аутоімунний компонент у вигляді гіпогонадізму (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшення об'єму яєчників до 2 $см^3$, наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах (від 11,4 до 17,5 Од/мл), а також розвиток аутоімунного тиреоїдиту.

При кореляційному аналізі стимуляції яєчників після апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією естрадіолу в крові ($p=0,61$), що підтверджує ендогенний ґенез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Показано «помірний» зв'язок між розміром фолікулів ($p=0,040$), а також повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією фолікулостимулюючого гормону після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропінів і тривалістю стимуляції яєчників. Отримані результати дозволили розширити і доповнити теоретичні уявлення про етіопатогенез порушень репродуктивної функції після апоплексії яєчника та виявлені найбільш прогностично значимі клініко-лабораторні чинники гіпофункції яєчників. Показана тенденція до більш обтяженого перебігу вагітностей у вигляді високої частоти загрози переривання; загострення хронічної інфекційної патології; прееклампсії; репродуктивних втрат; аномалій пологової діяльності та гіпотонічних кровотеч.

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

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

Представлені основні клінічні прояви гіпофункції яєчників після апоплексії: у 80,4% олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними матковими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складають 3,3±0,3 року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя – 69,9% відповідно.

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров’я та репродуктивних втрат в жінок після апоплексії яєчника.

Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу репродуктивного періоду, вагітності, пологів і стану новонароджених. На І етапі досліджень в дослідження було включено 140 жінок (1 група), з них 65 хворих з анемічною формою апоплексії яєчника (АФАЯ), що вперше піддалися лапароскопічним операціям (1.1 підгрупа). Цих пацієнток було розподілено на дві підгрупи залежно від використаного під час операції методу гемостазу. У 1.1.1 підгрупу увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювався за допомогою біполярної коагуляції, в 1.1.2 підгрупу – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була зупинена за допомогою накладення швів. Включення хворих до підгрупи відбувалося за допомогою «сліпого» методу. На ІІ етапі було обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників (ГЯ) після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік – 33,1±2,9 року) (2 група). Підгрупу контролю склали: 2.К.1 – 15 здорових фертильних жінок аналогічної вікової групи для оцінки гормональних параметрів; 2.К.2 – 15 жінок зі своєчасною менопаузою для оцінки антиоваріальних антитіл. На ІІІ етапі було проведене при частини досліджень. В першій частині був здійснений ретроспективний аналіз 6 530 історій пологів, з яких виділено 62 історії пологів породіль, що мали в анамнезі оперативне лікування АЯ

(3 група). Контрольна 3 група (n=60) сформована шляхом випадкової вибірки з історій пологів породіль, які не мали в анамнезі АЯ. Друга частина включала лабораторне вивчення параметрів системи гемостазу пацієнток у віці від 18 до 35 років (n=82 – 4 група) в гострий період АЯ до оперативного втручання: протромбіновий час, тромбіновий час, МНВ, фібриноген, АПТЧ, розчинні фібрин-мономерні комплекси, чинник Віллебранда, антитромбін III, агрегатограма. В третій частині проведено клініко-лабораторне обстеження жінок у віці від 18 до 35 років (n=112 – 5 група), що перенесли оперативне лікування з приводу геморагічної форми апоплексії яєчника (ГФАЯ), яких було розподілено на дві підгрупи (в рамках проспективного відкритого рандомізованого порівняльного дослідження в паралельних групах). Підгрупа 5.1 (n=30) – порівняння, представлена хворими, які в периопераційному періоді отримували стандартну терапію: антибіотики в профілактичних дозах під час ввідного наркозу, інфузійну терапію, анальгетики, антианемічні препарати. Підгрупа 5.2 (n=82) – основна, представлена пацієнтками, яким після хірургічного втручання додатково до стандартного лікування проводилися реабілітаційні заходи щодо розробленого алгоритму. На кожному етапі була сформована, відповідно, контрольна група.

Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (21 листопада 2017 року, м. Київ), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький; 7 червня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг; 30 жовтня 2018 року, Київ – Дніпро – Запоріжжя – Кривий Ріг; 21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів; 12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон), науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя; 12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький), науково-практичному школі-семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород; 24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя; 22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир). Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика (2023 р.).

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

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 285 сторінках друкованого тексту (основний текст розташований на 243 сторінках, список використаних джерел розташований на 34 окремих сторінках), складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми репродуктивного здоров’я жінок

після апоплексії яєчника, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів; висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 318 джерел, з яких 134 – кирилицею і 184 – латиною. Робота ілюстрована 52 таблицями та 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

Критеріями виключення з дослідження були: внутрішньочеревна кровотеча унаслідок розриву доброякісної пухлини або ендометріоїдної кісти яєчника; наявність в анамнезі оперативних втручань на яєчниках; прийом комбінованих оральних контрацептивів; вживання методів стимуляції суперовуляції екзогенними гонадотропінами менш ніж за три місяці до операції. Усі хворі давали письмову згоду на участь в дослідженні.

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

Також було проведено вивчення анамнезу, дослідження показників оваріального резерву (антимюллерів гормон (АМГ) і число антральних фолікулів (ЧАФ)) і аналіз віддалених результатів оперативного лікування у 40 жінок (1.3 підгрупа), що неодноразово оперувалися з приводу АФАЯ в попередні роки. З них 21 жінки були віднесені в підгрупу оперованих двічі (1.3.1 група) і 19 – в підгрупу оперованих більше двох разів (1.3.2 підгрупа). Для з'ясування залежності показників оваріального резерву (ОР) після хірургічного лікування від віку, жінок, включених до обох досліджувані підгрупи, групу неодноразово оперованих і підгрупу порівняння, в процесі статистичного аналізу розділяли на 2 вікові підгрупи: від 16 до 35 років і від 36 до 44 років.

Загальноклінічне обстеження здійснювали за схемою, що передбачає з'ясування скарг, збір анамнезу, об'єктивне гінекологічне обстеження, результати клінічного аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза. Були вивчені анамнестичні дані, що включали: особливості преморбідного фону, перенесені супутні гінекологічні і екстрагенітальні захворювання в різні періоди життя, перенесені оперативні втручання. Особливу увагу приділяли вивченню специфічних функцій організму: менструальної (вік менархе, особливості менструального циклу і його порушення), статевої і репродуктивної (число вагітностей, їх перебіг і результат). При вивченні основного захворювання аналізували скарги, історію розвитку захворювання і особливості його перебігу. Клінічне обстеження включало наступне: загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, ендокринної, сечовидільної і травної систем, молочних залоз. Гінекологічний статус визначали на підставі огляду зовнішніх статевих органів, дослідженні піхви і шийки матки за допомогою дзеркал, бімануального вагінального дослідження.

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

Усі пацієнтки перед оперативним лікуванням консультовані анестезіологом і, за необхідності, загальним хірургом. Всіх хворих інформували про необхідність проведення хірургічного лікування, про те, який спосіб здійснення гемостазу буде використаний, про можливе виникнення інтра- і післяопераційних ускладнень. Всі хворі давали поінформовану згоду на оперативне втручання.

У післяопераційному періоді проводили динамічний лабораторний контроль стану хворої на підставі клінічних аналізів крові, аналізів сечі, гемостазіограми і біохімічних показників крові. За показаннями в післяопераційному періоді проводили симптоматичне медикаментозне лікування та інфузійну терапію. Основним напрямом при вивченні віддалених результатів хірургічного лікування було визначення стану генеративної функції жінок.

У роботі були використані наступні лабораторно-інструментальні методи: визначення антимюллерова гормону (АМГ) сироватки венозної крові методом імуноферментного аналізу, трансвагінальне УЗД (ТВУЗД), лапароскопія, патоморфологічне дослідження видалених препаратів (Катеренчук І.П., 2020; Запорожан В.М. та співавт., 2019; Козуб М.М. та співавт., 2017). ТВУЗД здійснювали за допомогою приладу Alpinion E-cube 15 (Південна Корея) з цифровим широкосмуговим формувачем променя, використовуючи датчик з частотою 7,5 Мгц. Підрахунок числа антральних фолікулов (ЧАФ) на третій день першого, третього і шостого менструальних циклів після операції виконував у всіх хворих один і той же фахівець. Дослідження рівня АМГ в сироватці венозної крові вимірювали однократно до операції і на третій день першого, третього і шостого менструальних циклів після операції методом ензиматично посиленого «сендвич» імуноферментного аналізу (ІФА) з чутливістю 0,08 нг/мл; при рівні 0,01-0,9 нг/мл показник АМГ трактували як низький, при рівні 1,0-2,4 нг/мл – як середній, і більше 2,5 нг/мл – як високий (Катеренчук І.П., 2020).

Всім хворим діагностичну лапароскопію виконували в умовах ендотрахеального наркозу, стандартним «закритим» способом з використанням загальноприйнятої методики (Гладчук І.З. та співавт., 2021). При підтвердженні діагнозу АФАЯ й ухваленні рішення про проведення хірургічного втручання встановлювали два вторинних троакара (діаметром 5 і 12 мм) з гвинтовою нарізкою в клубових областях справа і зліва відповідно, латеральніше нижніх епігастральних судин. При проведенні гемостазу використовували сучасні стандартні електрохірургічні генератори і біполярні щипці типа Клеппінгер. Операції проводили в умовах відеоконтролю, використовуючи цифрові телевізійні системи високої чіткості, що дозволяли здійснювати проекцію зображення на екран кольорового рідкокристалічного монітора і реєстрацію відеоматеріалу цифровими носіями. Цифрові записи операцій використовували для визначення тривалості окремих їх етапів.

Операцію починали з виявлення джерела кровотечі і здійснення гемостазу. У випадках наявності спайкового процесу, що не дозволяє візуально визначити джерело кровотечі, спочатку виконували розділення спайок в об'ємі, необхідному для проведення гемостазу. У 1.1.1 підгрупі кровотечу зупиняли за допомогою точкової дії біполярним інструментом з шириною браншів 3 мм безпосередньо на судину, що кровоточить. Потужність струму складала 35 Вт. При неефективності точкової коагуляції капсулу кісти вилущували з подальшим додатковим точковим гемостазом ділянок, що кровоточать, в ложі кісти. У 1.1.2 підгрупі у всіх випадках для зупинки кровотечі виконували енуклеацію кісти і накладення на рану яєчника 1-3 окремих швів №2/0 ниткою, що розсмоктується, з подальшим інтракорпоральним зав'язуванням вузла. Після закінчення проведення гемостазу проводили санацію черевної порожнини фізіологічним розчином. Для видалення згустків крові і рідини з верхніх поверхів черевної порожнини хворого переводили в положення Фоулера (30 градусів). Величину післяопераційної крововтрати визначали шляхом підрахунку різниці між об'ємом введеної в черевну порожнину рідини і об'ємом рідини в банці вакуумного відсмоктування після операції. Видалені макропрепарати у всіх випадках піддавали загальноприйнятому морфологічному дослідженню (Горальський Л.П. та співавт., 2015).

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження на ***другому етапі*** обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік – 33,1±2,9 року, 2 група). Підгрупу контролю склали: 2.К.1 – 15 здорових фертильних жінок аналогічної вікової групи для оцінки гормональних параметрів; 2.К.2 – 15 жінок зі своєчасною менопаузою для оцінки антиоваріальних антитіл.

Хворим, що знаходилися під спостереженням, проводили поглиблене клінічне обстеження за спеціально складеною індивідуальною картою. Клінічне обстеження включало: збір і аналіз скарг, детальне вивчення загального, гінекологічного, акушерського анамнезу, об'єктивне обстеження. Були проаналізовані особливості виникнення і розвитку захворювання, наявність можливих провокуючих чинників початку порушень ритму менструацій – професійних шкідливостей, стресових ситуацій, попередня терапія тощо. Особливу увагу приділяли спадковості і, зокрема, ендокринній патології у найближчих родичів по лінії матері і батька, становленню менструального циклу і репродуктивної функції в матері. При об'єктивному обстеженні оцінювали характер статури, стан шкірних покривів (наявність депігментаних плям), проводили вимір зросту і ваги пацієнток з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою G. Brey: ІМТ=маса тіла (кг) / зріст ($м^2$) (Тронько М., 2020). Оцінку ступеня збільшення чи зниження маси тіла проводили згідно показнику ІМТ (дефіцит маси тіла – ІМТ <18 кг/$м^2$, нормальна вага – ІМТ 19-24 кг/$м^2$, надлишкова вага – ІМТ 25-29 кг/$м^2$, ожиріння І ст. – ІМТ 30-34 кг/$м^2$, ожиріння ІІ ст. – ІМТ 35-39 кг/$м^2$, ожиріння ІІІ ст. – ІМТ >39 кг/$м^2$). Загальноклінічне обстеження включало також огляд і пальпацію молочних залоз.

Гінекологічне дослідження включало огляд зовнішніх статевих органів, огляд шийки матки і піхви в дзеркалах та бімануальне вагінальне дослідження, при цьому оцінювали розвиток великих і малих статевих губ, клітора, при огляді за допомогою дзеркал звертали увагу на ємкість, складчастість і забарвлення слизової оболонки піхви. Оцінювали стан шийки матки: циліндрова, конічна, субконічна, наявність патологічних процесів у вигляді ектопій, цервіцитів, лейкоплакій тощо. При необхідності пацієнткам проводили просту або розширену кольпоскопію і відповідне лікування

у разі потреби. При бімануальному дослідженні визначали положення і розміри, тіла матки, його рухливість і хворобливість при пальпації, розміри яєчників і наявність утворень в області придатків матки.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, надниркoвозалозної і тиреоїдної систем оцінювали за результатами визначення рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів: лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ), естрадіолу (Е2), антимюллерова гормону (АМГ), загального тестостерону (Тзаг.), тестостерон-естрадіол-зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ), дегідроепіандростерона сульфату (ДГА-С), 17-оксипрогестерону (17-ОП), кортизолу (К), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4віл.), а також прогестерону (П) для встановлення овуляції в протоколах стимуляції яєчників. Забір крові виконували з ліктьової вени. Концентрацію гормонів визначали методом загальноприйнятого імуноферментного аналізу (Катеренчук І.П., 2020). При визначенні аутоантитіл до антигенів яєчника (АТ-овар.) використовували метод непрямого ІФА, результати вважали позитивними при рівні аутоантитіл вище 10 Од/мл. Антитіла до антигенів щитовидної залози (антитіла до тиреоглобуліну АТ-ТГ і антитіла до тиреопороксидази АТ-ТПО) визначали методом ІФА за стандартною методикою. Результати вмісту АТ-ТГ і АТ-ТПО виражали в міжнародній системі СІ – МО/л. Для оцінки стану системи гемостазу використовували загальноприйняті показники: протромбіновий час з розрахунком Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), концентрація фібриногену, протромбіновий індекс (ПІ), активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ), тромбіновий час, антитромбін ІІІ і Д-димер за загальноприйнятою методикою. Визначення концентрацію печінкових трансаміназ, загального і непрямого білірубіну здійснювалося на біохімічному аналізаторі з використанням стандартних програм і реактивів.

УЗД органів малого таза здійснювали за допомогою подовжніх і поперечних перетинів апаратом складного сканування Alpinion E-cube 15 (Південна Корея) з використанням трансабдомінального й ендовагінального конвексних датчиків частотою 3,5; 5,0 і 7,5 Мгц за загальноприйнятою методикою (Бабкіна Т.М., 2017; Козуб М.М. та співавт., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2017). В процесі обстеження визначали розташування, розміри і будову матки, структуру міометрія. Вивчали стан серединного показника М-ехо-камера: його ехогенність, структуру, величину передньо-заднього розміру. При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри, оцінювали стан фолікулярного апарату і строми. Об'єм яєчників і матки (V) обчислювали за формулою: V=0,523 × Д × Ш × П/З, де Д – довжина, Ш – ширина, П/З – передньо-задній розмір.

Ехографія щитовидної залози дозволяє оцінити візуально зовнішню і внутрішню будову органу. Для цих цілей використовували прилади, що працюють в реальному масштабі часу з частотою датчиків 5-7 Мгц, Alpinion E-cube 15 (Південна Корея). При ехографії щитовидної залози оцінювали наступні параметри: довжина, ширина і передньо-задній розмір кожної долі, ширина перешийка. Після визначення розмірів оцінювали ехоструктуру щитовидної залози, її однорідність, загальну ехогенність. За наявності осередкованого утворення оцінювали його контури, наявність капсули, гіпоехогенного обідка. На завершення дослідження оцінювали стан регіонарних зон лімфовідтікання. Для точного визначення розмірів щитовидної залози проводили вимір її об'єму. Об'єм кожної долі підраховували шляхом множення її ширини (Ш), довжини (Д) і товщини (Т) з коефіцієнтом поправки на еліпсоїдність: V=0,479 × Д × Ш × Т (Бабкіна Т.М., 2017).

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

Морфологічне дослідження біоптованої тканини яєчників починали з фіксації тканині в 10% розчині нейтрального формаліну (за Ліллі) протягом 24 годин. Після відповідної обробки шматочки тканини яєчників заливали в парафін. З парафінових блоків готували зрізи товщиною 4 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином і піддавали загальноприйнятому гістологічному дослідженню (Горальський Л.П. та співавт., 2017).

Після проведення повного обстеження було відібрано 35 пацієнток з ГЯ після АЯ, що не мають протипоказань до стимуляції овуляції і що бажають настання вагітності (відсутність хронічних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, артеріальної гіпертензії, новоутворень молочних залоз, патології ендометрія і відсутність в родинному анамнезі і анамнезі життя тромбоемболічних ускладнень). Пацієнтки були розділені випадковим (рандомізованим) чином на дві підгрупи: 2.1 підгрупі хворих (n=18) було проведено традиційна схема стимуляції яєчників за допомогою фолітропіна альфа (αФСГ) після попередньої десенситізації гіпофіза препаратом агоністів гонадотропін-релізінг гормону (так званий «довгий» протокол 1); 2.2 підгрупі (n=17) було проведено удосконалену схему стимуляції овуляції також αФСГ, але на тлі прийому високих доз етинілестрадіолу (ЕЕ2) (протокол 2), за удосконаленим алгоритмом.

Впродовж всього періоду прийому ЕЕ2 проводили динамічну оцінку системи гемостазу: за відсутності активації внутрішньосудинного згортання крові – один раз на тиждень в перших 14 днів і надалі кожні три дні; за наявності ознак гіперкоагуляції частота дослідження системи гемостазу розглядалася індивідуально. При розвитку незначної гіперкоагуляції для профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнткам призначали антиагреганти – ацетилсаліцилову кислоту по 50 мг/добу. При подальшій активації внутрішньосудинного згортання крові призначали антикоагулянти – фраксипарин по 0,6 мл/добу, за необхідності збільшуючи їх дозу до 1,2 мл/добу. Враховуючи той факт, що несприятлива дія на печінку синтетичного естрогену в 4-18 разів вище, ніж натуральних (Тронько М., 2020), нами проводився також контроль концентрації печінкових ферментів (АЛТ і АСТ) в сироватці крові один раз на тиждень з початком прийому ЕЕ2.

Для вирішення поставлених завдань на ***третьому етапі*** дослідження було проведене трьома частинами. В першій частині був здійснений ретроспективний аналіз 6 530 історій пологів, з яких виділено 62 історії пологів породіль, що мали в анамнезі оперативне лікування АЯ (3 група). Контрольна 3 група (n=60) сформована шляхом випадкової вибірки з історій пологів породіль, що не мали в анамнезі АЯ. Друга частина включала лабораторне вивчення параметрів системи гемостазу пацієнток у віці від 18 до 35 років (n=82 – 4 група) в гострий період АЯ до оперативного втручання: протромбіновий час, тромбіновий час, МНВ, фібриноген, АПТЧ, розчинні фібрин-мономерні комплекси, чинник Віллебранда, антитромбін III, агрегатограма. У третій частині проведено клініко-лабораторне обстеження жінок у віці від 18 до 35 років (n=112 – 5 група), що перенесли оперативне лікування з приводу

геморагічної форми апоплексії яєчника (ГФАЯ), яких було розподілено на дві підгрупи (в рамках проспективного відкритого рандомізованого порівняльного дослідження в паралельних групах). Підгрупа 5.1 (n=30) – порівняння, представлена хворими, які в периопераційному періоді отримували стандартну терапію: антибіотики в профілактичних дозах під час ввідного наркозу, інфузійну терапію, анальгетики, антианемічні препарати. Підгрупа 5.2 (n=82) – основна, представлена пацієнтками, яким після хірургічного втручання додатково до стандартного лікування проводилися реабілітаційні заходи щодо розробленого алгоритму. Підгрупи хворих були порівнянні за віком, тяжкістю захворювання, основному (стандартному) лікуванню АЯ, що проводиться.

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

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

З метою визначення чинників ризику АЯ і розрахунку відношення шансів клініко-анамнестичні дані пацієнток з вказаною патологією (n=112 – 5 група) порівнювалися з результатами жінок репродуктивного віку в контрольній – 4 групі без нозології, що вивчається (n=40). На етапі стаціонарного лікування пацієнткам обох груп проводилося клінічне обстеження, що включає вивчення анамнезу, оцінювалися менструальна і репродуктивна функції, бімануальне вагінальне дослідження, виконувалися загальноклінічні і лабораторні тести, доплерометричні дослідження кровотоку в яєчниковій артерії, оцінка об’єму оперативного втручання.

Через 2 місяці після оперативного втручання пацієнткам обох груп проводилося УЗД органів малого таза з доплерометрією оваріальних судин, клініко-лабораторне дослідження, що включає дослідження гемостазу, оцінювався гормональний статус, проводилося дослідження на генетичну схильність до тромбоутворення, антифосфоліпідний синдром, обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом (Катеренчук І.П., 2020). У всіх хворих проводилося вивчення анамнезу, виявлення чинників, значимих в розвитку тромбогеморагічних ускладнень. Фізикальне обстеження включало антропометрію, бімануальное вагінальне дослідження, оцінювалися тип статури, тип розподілу підшкірної жирової клітковини. Враховуючи наявність геморагічного синдрому, з метою вивчення особливостей гемостазу оцінювалися параметри згортаючої системи крові: кількість тромбоцитів, час здатності згущуватися, протромбіновий час, ПІ, тромбіновий час, концентрація фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), антитромбін III, МНВ), АЧТЧ, агрегація тромбоцитів, що стимулює ристоцетином, АДФ, колагеном, чинник Віллебранда, гомоцистеїн, Д-димери та рівень фібриногену за загальноприйнятими методиками.

У пацієнток основної групи оцінювалися чинники ризику тромбогеморагічних ускладнень на підставі загальноприйнятих критеріїв (Катеренчук І.П., 2020). Наявність придбаної тромбофілії визначалася шляхом виявлення антифосфоліпідних антитіл (кардіоліпінові антитіла, до фосфатидилсерину, до β2-глікопротеїну I) за до-

помогою твердофазного ІФА (n=56). Для виявлення вовчакового антикоагулянта використовувалися скринінгові (каоліновий, з розведеним тромбопластином, з плателіном LS) і підтверджуючі тести (ехітоксовий індекс, мікрофільтраційний тест). Лабораторний діагноз антифосфоліпідного синдрому (АФС) виставлявся в тому випадку, якщо вміст діагностичних аутоантитіл в сироватці крові, виявлених імуноферментним методом, підтверджував патологію повторно з інтервалом в 6 тижнів. Результати визначення антифосфоліпідних антитіл вважали позитивними лише при їх підвищенні вдвічі й більше порівняно з верхньою межею норми.

УЗД органів малого таза здійснювалося за допомогою серії подовжніх і поперечних перетинів за допомогою ультразвукового апарату Alpinion E-cube 15 (Південна Корея). Застосовувалися трансабдомінальний датчик частотою 3,5 Мгц і трансвагінальний датчик частотою 5,0 Мгц. УЗД проводилося для моніторингу фолікулогенезу, констатації ознак овуляції, що відбулася, оцінки стану жовтого тіла, а також товщини ендометрія у всіх менструальних циклах, що вивчалися (Козуб М.М. та співавт., 2017).

Регіонарний кровообіг у пацієнток оцінювався методом колірного доплерівського картирування. Аналізувалися наступні параметри: максимальна швидкість кровотоку (max V), індекс резистентності (ІР) і індекс пульсації (ІП). Доплерівський аналіз включав визначення характеру колірних сигналів від судин і дослідження кривих швидкостей кровотоку (Бабкіна О.М., 2017).

З метою верифікації двофазного менструального циклу оцінювалися результати виміру базальної температури протягом трьох менструальних циклів через 2 місяці після АЯ. Для з'ясування особливостей гормонального статусу було проведено визначення вмісту гормонів в сироватці крові шляхом ІФА на 2-5-й день менструального циклу: пролактин, ЛГ, ФСГ, естрадіол (Е2), тестостерон (Т), ГЗСГ, 17-ОП, ДГЕА-С, К, ТТГ, тироксин (Т4), АТ-ТПО, розраховувався індекс вільних андрогенів за загальноприйнятою формулою (Катеренчук І.П., 2020).

Для виключення інфекційних захворювань генітального тракту здійснювався інфекційний скринінг. З метою ідентифікації патогенних мікроорганізмів була використана ПЛР-діагностика цервікального вмісту (M.genitalium, Chlamydia trachomatis, герпес 1, 2 типів, цитомегаловірус). M.hominis, Ureaplasma spp. визначалися кількісним методом шляхом бактеріологічного дослідження (Катеренчук І.П., 2020).

На всіх трьох етапах досліджень статистичний аналіз отриманих результатів, представлених як середнє арифметичне, стандартне відхилення (σ), стандартна помилка (m), проведений за допомогою параметричних методів описової статистики з використанням пакету прикладних програм StatSoft Statistica 9,0 (Мінцер О.П., 2019). Для виявлення відмінностей в досліджуваних групах застосовувався параметричний t-критерій Ст'юдента. Критичне значення t-критерію Ст'юдента дорівнювало 1,977 при рівні значущості α=0,05, що є загальноприйнятим в медико-біологічних дослідженнях. Для аналізу таблиць зв'язаності використовували метод Фішера. Визначення чинників ризику АЯ проводилося за допомогою оцінки величини відношення шансів (OR). Для демонстрації сили зв'язку обчислювали 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для OR по загальноприйнятому методу. Якщо довірчий інтервал (ДІ) для OR дорівнював 1,0, то різниці між порівнюваними групами та підгрупами не зафіксоване, такі результати визнавалися статистично недостовірними. Широкий ДІ вказував на низьку точність

результатів і велику вірогідність помилки. Вузький ДІ свідчив про низьку вірогідність помилки і високої достовірності. Автор виражає подяку професору Мінцеру О.П. (завідувач кафедри медичної інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання НУОЗ України імені П. Л. Шупика) за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

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

У сучасній літературі перенесеним гінекологічним захворюванням приділяють особливу увагу (Бенюк В.О. та співавт., 2018; A1-Azemi M. et al., 2020). Так. за нашими даними, найчастіше серед перенесеної гінекологічної патології зустрічалися захворювання запальної етіології. Серед них переважали інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (70%), гострий неспецифічний сальпінгоофорит (45%) і патологія шийки матки (46%). У 1.3.2 підгрупі частота перенесеного запалення придатків матки (63%) була значно вища, ніж в 1.1.1 підгрупі і підгрупі порівняннях (1.2) (p<0,05), а в 1.3.1 підгрупі (76%) вище, ніж у всіх інших підгрупах, окрім 1.3.2 підгрупи (p<0,05). Частота патології шийки матки в 1.3.2 підгрупі статистично значимо перевищувала таку у всіх останніх підгрупах (p<0,01). Близько чверті жінок (23%) була раніше оперована з приводу трубної вагітності, у всіх випадках було вироблено видалення маткової труби лапароскопічним доступом. Жодних інших гінекологічних операцій у хворих 1.1.1 та 1.1.2 підгруп і підгрупи порівняння (1.2) не було, окрім розродження шляхом кесарева розтину, частота якого в підгрупах статистично не відрізнялася і складала від 10,5 до 14,3% (p>0,05). Жінки 1.3.1 підгрупи були двічі оперовані з приводу АФАЯ, з них у більшості – 17 (81%) обидві операції було виконано лапароскопічним доступом. У 3 жінок (14,3%) перше, а в 1 (4,8%) – обидва втручання було виконано шляхом лапаротомії. Серед жінок 1.3.2 підгрупи 16 (84,2%) було оперовано з приводу АФАЯ тричі, всі операції у них виконані лапароскопічним доступом. 2 (10,5%) жінки 1.3.2 груп перенесли по 4 операції у зв’язку з АФАЯ, одна з яких була лапаротомічним доступом. Одну (5,3%) жінку було оперовано 5 разів, з яких 2 рази шляхом череворозтину.

У всіх випадках лапаротомічних втручань зупинка кровотечі була виконана за допомогою накладення швів, а при лапароскопії в 100% випадків була використана біполярна коагуляція.

Оцінка результатів хірургічного лікування хворих з різними формами АЯ проведена на основі порівняльного аналізу передопераційної діагностики і підготовки, основних параметрів операції, клініко-лабораторних показників перебігу раннього післяопераційного періоду, дослідження показників ОР, найближчих і віддалених результатів хірургічного лікування (Булавенко О.В. та співавт., 2016; Amer S. et al., 2019). Додатково проведено дослідження показників ОР і віддалених результатів хірургічного лікування 40 жінок (підгрупа 1.3), що перенесли неодноразові операції з приводу АЯ. Розвиток клінічної картини БФАЯ спостерігався на 12-18-й день менструального циклу (в середньому на 16,3±1,3 день), а АФАЯ на 14-32-й день циклу (в середньому на 20,95±6,34 день) (p>0,05). У 31,1% хворих АЯ була спрово-

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

При оцінці клінічних проявів АЯ встановлено, що будь-яких статистичних відмінностей між підгрупами по частоті тих або інших клінічних проявів виявлено не було (p>0,05). Всі хворі під час вступу пред'являли скарги на болі в нижніх відділах живота з іррадіацією в 57-60% хворих в задній прохід, в 26-33% – в поперекову область і в 10% в область пупка і праве підребер'я. Більше половини хворих (51-57%) відзначали слабкість і запаморочення, а в 5-7% хворих в підгрупах спостерігалися короткочасні непритомні стани. Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр відмічене в 20-23% хворих. В 10-11% хворих досліджуваних підгруп АЯ супроводжувалася ознобом. Нудота, однократна блювання і сухість в роті відмічені в 11-13, 6 і 20-23% спостережень відповідно. Кров'янисті виділення, що виникли в середині циклу, спостерігалися в 9-11% хворих, а в 10-11% кров'янистих виділень виникли після затримки менструації. Ці дані відповідають сучасній літературі по АЯ (Венцківский Б.М., Жегулович Ю.В., 2018; Becker J.H. et al., 2019).

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

Для уточнення попереднього діагнозу АЯ, встановленого на підставі даних анамнезу, фізикального і бімануального дослідження, виконували трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) органів малого таза (Козуб М.М. та співавт., 2014; Маркін Л.Б. та співавт., 2017). У всіх хворих була виявлена вільна рідина в порожнині таза позаду матки. Кількість вільної рідини у хворих 1.1.1 підгрупи коливалась від 150 до 430 мл і, у середньому, складало 300,6±26,9 мл, в 1.1.2 групі – від 250 до 390 мл, і, у середньому, 292,9±24,5 мл (p>0,05). У підгрупі порівняння (1.2) кількість виявленої в порожнині таза рідини коливалась від 50 і до 230 мл і, у середньому, 100,21±12,1 мл було значно меншим, ніж в досліджуваних підгрупах (p<0,05). У хворих підгрупи порівняння середнє значення М-ехо-камера (8,15±0,81 мм) було менше, ніж у хворих 1.1.1 та 1.1.2 підгруп (19,2±0,7 і 9,6±1,0 мм відповідно), але статистичної значущості ці відмінності не мали (p>0,05). Середні ультразвукові показники об'єму ураженого яєчника в досліджуваних підгрупах і підгрупі порівняння були більше норми, але статистично не відрізнялися (p>0,05).

Остаточний діагноз у всіх хворих досліджуваних підгруп і підгрупи порівняння був встановлений в ході діагностичної лапароскопії. Показаннями до проведення діагностичної лапароскопії вважали виражені клінічні ознаки внутрішньочеревної кровотечі (болі, наявність симптомів роздратування очеревини, зниження рівня гемоглобіну в крові); наявність вільної рідини в матково-ректальному поглибленні в кількості, що перевищує 100 мл за даними ТВУЗД; наявність крові в черевній порожнині, підтверджена результатами кульдоцентезу, відсутність ефекту від консервативної гемостатичної терапії, необхідність диференціальної діагностики з іншими захворюваннями черевної порожнини, що виявляються симптоматикою «гострого живота» (Козуб Є., 2022; Benaceraf B.R. et al., 2020).

У більшості хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп були поєднання вище перелічених показань, найчастішою з яких була наявність вираженої симптоматики і більш ніж 100 мл вільної рідини в черевній порожнині за даними ТВУЗД – в 24 (68,6%) і 20

(66,7%) відповідно. В 5 (13,3%) хворих 1.1.1 підгрупи і 4 (14,35%) хворих 1.1.2 виявилася неефективна консервативна гемостатична терапія, з них в 3 (6,7%) і 2 (8,7%) відповідно відмічена негативна динаміка рівня гемоглобіну крові. Більшості хворих підгрупи порівняння 32 (91%) лапароскопія була проведена за рекомендацією загального хірурга у зв'язку з диференціальною діагностикою гострого апендициту (Запорожан В.М. та співавт., 2019).

Підводячи підсумок аналізу результатів передопераційного обстеження, можна сказати, що більш ніж в половини хворих були відсутні будь-які провокуючі чинники АЯ, яка частіше відбувалася в правому яєчнику, що узгоджується з багаточисельними даними в літературі (Паращук Ю.С. та співавт., 2017; Carter J. et al., 2021). Досліджувані підгрупи не відрізнялися по характеру клінічних проявів АФАЯ, частоті анемії, УЗ показникам об'ємів ураженого яєчника і вільної рідини в порожнині таза, параметрам передопераційної підготовки. Підгрупа порівняння відрізнялася від досліджуваних підгруп лише значно меншим об'ємом вільної рідини в порожнині таза, виявленим при ТВУЗД і структурі показань до проведення діагностичної лапароскопії.

Після підтвердження діагнозу АФАЯ всім хворим було здійснено оперативне лікування (Гладчук І.З. та співавт., 2021; Christin-Maitre S. et al., 2021). У більшості 28 (80%) хворих підгрупи порівняння після підтвердження діагнозу БФАЯ і за відсутності в черевній порожнині значної кількості серозної рідини жодних подальших хірургічних маніпуляцій не виконували. 7 (20%) пацієнткам цієї підгрупи з об'ємом серозного ексудату більше 200 мл була виконана його евакуація і промивання порожнині таза фізіологічним розчином. При оцінці тривалості операції, а також тривалість етапу здійснення гемостазу, було виявлено статистично значимі відмінності між досліджуваними підгрупами. Так, тривалість оперативного втручання в 1.1.1 підгрупі варіювала від 20 до 45 хв. і, у середньому, склала 26,9±2,7 хв., тоді як в 1.1.2 вона коливалась від 25 до 60 хв. і, у середньому, була значно більшою – 39,5±3,5 хв. ($p<0,05$). Слід зазначити, що середня тривалість здійснення гемостазу в 1.1.2 підгрупі, що складала 11,3±1,3 хв., також була більшою, ніж в 1.1.1 підгрупі (6,6±0,7 хв.), що і відбивалося на відмінностях в загальній тривалості операції ($p<0,05$). Об'єм операційної крововтрати складав в 1.1.1 підгрупі від 150 до 1800 мл (у середньому – 498,4±38,8 мл) і від 100 до 1900 мл в 1.1.2 підгрупі (у середньому – 415,3± 34,0 мл). У 13 (37,1%) хворих 1.1.1 підгрупи і 11 (36,7%) 1.1.2 операцій зупинки кровотечі з яєчника поєднувалися з іншими втручаннями ($p>0,05$). Так, найчастішою поєднаною операцією було розділення спайок в порожнині малого таза, яке було виконано 8 (23%) хворим 1.1.1 підгрупи і 6 (20%) хворим 1.1.2 ($p>0,05$). 3 (8,6%) хворим 1.1.1 підгрупи і 4 (13,3%) хворим 1.1.2 підгрупи виконана коагуляція вогнищ ендометріозу ($p>0,05$). Двом хворим 1.1.1 підгрупи було вироблено видалення дрібних (до 2 см в діаметрі) субсерозних міоматозних вузлів на ніжці.

Всі макропрепарати, отримані під час операції у 22 (63%) пацієнток 1.1.1 підгрупи і у всіх 30 (100%) хворих 1.1.2 підгрупи, були піддані гістологічному дослідженню. Так, у більшості хворих 1.1.1 і 1.1.2 підгруп діагностовано крововилив в стінку кісти жовтого тіла – в 16 (74,9%) і 24 (79,1%) відповідно. Наступною по частоті, гістологічно підтвердженою причиною АФАЯ, був крововилив в стінку фолікулярної кісти: в 4 (16,8%) хворих 1.1.1 підгрупи і 4 (14,9%) хворих 1.1.2 підгрупи. Найбільш рідким патоморфологічним діагнозом був паренхіматозний крововилив, виявлений в 2 (8,3%) хворих 1.1.1 підгрупи і 2 (6%) хворих 1.1.2 підгрупи. Отримані результати морфоло-

гічних досліджень співпадають з даними сучасної літератури (Кирилов А.В., 2019; Cretel T., 2020).

Тривалість перебування хворих обох досліджуваних підгруп в стаціонарі варіювала від 2 до 6 діб і, у середньому, склала 3,8±0,9 доби в 1.1.1 підгрупі і 4,1±0,5 – в 1.1.2 підгрупі (p>0,05). При виписці зі стаціонару всім хворим рекомендувався прийом комбінованих оральних контрацептивів терміном на 1-3 місяці як для профілактики повторної АЯ, так і в тих, що живуть статевим життям, для запобігання вагітності.

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

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

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

Середній рівень АМГ в першому циклі після операції був статистично значимо нижче в 1.1.1 підгрупі (2,9±0,3 нг/мл), ніж в 1.1.2 підгрупі (3,4±0,3 нг/мл) і підгрупі порівняннях (3,8±0,4 нг/мл) (p<0,05). Надалі відмічено значне зниження рівня АМГ в 1.1.1 підгрупі впродовж шести менструальних циклів до 56,2% від його передопераційного рівня (p<0,05). Так, рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі в третьому циклі складав 2,3±0,3 нг/мл, а в шостому циклі – 2,1±0,2 нг/мл (p<0,05). У 1.1.2 підгрупі середні рівні АМГ були статистично значимо нижче (3,4±0,3 нг/мл в першому циклі після операції; 2,9±0,3 нг/мл – в третьому циклі; 2,6±0,3 нг/мл – в шостому циклі), ніж в підгрупі порівняння, проте перевищували відповідні показники в 1.1.1 підгрупі (p<0,05). Тенденція до значного зниження рівня АМГ, починаючи з третього менструального циклу після операції, в 1.1.2 підгрупі відсутня. До шостого циклу частка втрат середнього рівня АМГ склала в цій підгрупі 34%.

Дані про втрату ОР, отримані в процесі дослідження АМГ, повністю підтвердилися і при дослідженні числа антральних фолікулів (ЧАФ), найменшим цей показник був в 1.1.1 підгрупі – 5,3±0,5 в першому циклі; 4,6±0,5 в третьому циклі; 4,3±0,4 в шостому циклі ($p<0,05$). ЧАФ знизилося в 1.1.1 підгрупі впродовж шести циклів на 19%. У 1.1.2 підгрупі ЧАФ було значно нижче – 6,4±0,6 у першому циклі; 6,2±0,6 в третьому циклі; 5,5±0,5 в шостому циклі, ніж в підгрупі порівняння ($p<0,05$). У 1.1.2 підгрупі зниження ЧАФ до шостого циклу порівняно з передопераційним склало 14%. Зменшення ЧАФ в підгрупі порівняння не мало статистичної значущості. Так, рівень ЧАФ в цій підгрупі в першому циклі складав 6,7±0,7; у третьому циклі – 6,5±0,6; і в шостому циклі – 6,0±0,6 ($p>0,05$). Слід зазначити, що попри значні втрати ОР, визначений в шостому менструальному циклі, рівень АМГ в 1.1.1 підгрупі відповідав середньому рівню, а в 1.1.2 підгрупі – високому. ЧАФ в шостому менструальному циклі в 1.1.1 підгрупі було низьким, а в 1.1.2 підгрупі відповідало середнім показникам (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2020; Cretel T., 2020).

Аналіз даних, отриманих при дослідженні ОР в оперованих хворих, дозволяє зробити деякі висновки. Так, було виявлено зниження середнього рівня АМГ на 8% до шостого менструального циклу після БФАЯ в групі порівняння. Це зниження, що хоча і не має статистичної значущості, дозволяє передбачати, що АЯ, яка супроводжується крововиливом в строму і локальною ішемією паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення і рубцювання, сама по собі є причиною деякої, хоча і невеликої, втрати ОР, що також відмічають і деякі автори (Пахаренко Л.В., 2022; Domniz N., Meirow D., 2019).

Здійснення гемостазу при операціях у хворих з АФАЯ, яким би способом воно не здійснювалося (біполярний струм або накладення швів), призводить до втрати частини ОР. До великих втрат ОР призводить використання для зупинки кровотечі біполярної електрохірургії (Гладчук І.З. та співавт., 2021; Ercan C.M. et al., 2020).

Зважаючи на наявність природної детермінанти, що визначає зменшення пулу премордіальних фолікулів зі збільшенням віку, представляло інтерес вивчення зміни показників ОР після хірургічного лікування хворих з АФАЯ залежно від їх віку (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2019; Ferrero S. et al., 2021). Для цього всіх включених в дослідження хворих розподілили на дві вікові підгрупи. До А підгрупи увійшли 60 хворих у віці від 16 до 35 років (середній вік – 24,0±2,7 року), у Б підгрупу – 40 пацієнток у віці від 36 до 44 років (середній вік – 37,7±1,8 року). Обидві підгрупи були розділені на дві підгрупи. До А.1 та Б.1 підгруп кожної з підгруп увійшли хворі, що оперуються з приводу АФАЯ незалежно від застосованого під час операції методу гемостазу (у А.1 підгрупі – 39 хворих, в А.2 – 26), а в іншу підгрупу (підгрупу Б) – в Б.1 підгрупі – 21 хворих, в Б.2 – 14 жінок. Слід зазначити, що пацієнтки, що оперуються з використанням різних методів гемостазу, розподілилися по вікових групах рівномірно. У 1 підгрупу А підгрупи увійшло 21 (60%) хворих, що оперуються з використанням біполярної коагуляції, і 18 (60%) гемостаз, яким здійснювався шляхом накладення швів. У 1 підгрупі Б підгрупи ці показники склали 14 (40%) і 12 (40%) відповідно.

Дані про стан ОР у хворих різних вікових груп свідчать, що передопераційний рівень АМГ в А.1 підгрупі складав 4,4±0,4 нг/мл, в А.2 підгрупі – 4,3±0,3 нг/мл. У Б.1 і Б.2 підгрупах ці показники склали 3,3±0,3 і 3,3±0,3 нг/мл відповідно. Не дивлячись на те, що передопераційні показники АМГ в Б віковій підгрупі відповідали високому рівню, вони були статистично значимо нижче, ніж в А підгрупі ($p<0,05$). Відмінностей у вихідному рівні АМГ між підгрупами в обох підгрупах виявлено не було ($p>0,05$).

Середні рівні АМГ, визначені в першому, третьому і шостому менструальних циклах після операції, були нижчими за передопераційні в обох досліджуваних підгрупах. У підгрупах порівняння це зниження не мало статистичного значення (p>0,05).

Найбільш низькі середні рівні АМГ відмічені в шостому менструальному циклі. Так, в А.1 підгрупі рівень АМГ на шостому цикл склав 2,8±0,3 нг/мл; а в А.2 підгрупі – 3,9±0,4 нг/мл. У Б.1 підгрупі рівень АМГ на шостому циклі склав 2,0±0,3 нг/мл, а в Б.2 підгрупі – 3,0±0,3 нг/мл. Отже, рівні АМГ в першій підгрупі обох груп статистично значимо знизилися (p<0,05). Як видно з отриманих даних, середній рівень АМГ в А підгрупі залишався впродовж всіх шести циклів в межах високих значень, тоді як в Б.1 підгрупі цей показник в шостому циклі знизився до середнього рівня. Втрати середніх рівнів АМГ в А.1 і Б.1 підгрупах порівняно з вихідними показниками склали 34,7 і 39,0% відповідно.

Середнє ЧАФ як і середній рівень АМГ знижувалися впродовж всіх досліджень в першому, третьому і шостому циклах після операції в обох підгрупах. Так, ЧАФ в першому менструальному циклі після операції склало в А.1 підгрупі 6,5±0,7; в А.2 підгрупі – 6,9±0,7. У 1 і 2 підгрупах Б підгрупи в першому циклі ЧАФ було нижче і складало 5,2±0,5 і 6,4±0,6 відповідно. При цьому, відмінності між першими підгрупами обох підгруп були статистично значимими (p<0,05). При підрахунку в шостому менструальному циклі ЧАФ в А.1 підгрупі варіювало від 5,5±0,5; в А.2 підгрупі – 6,7±0,7; що було значно більше, ніж в Б підгрупі: 3,8±0,4 і 6,0±1,1 відповідно для Б.1 і Б.2 підгруп (p<0,05). Частка втрат середнього ЧАФ впродовж шести менструальних циклів в Б.1 підгрупі склала 27% і була більше, ніж в А.1 підгрупі – 16% (p<0,05).

Підсумовуючи результати, отримані при аналізі впливу хірургічного лікування на ОР у хворих АФАЯ різних вікових груп, можна відзначити, що збільшення віку призводить не лише до природного зниження числа премордіальних фолікулів, але й є причиною великих втрат ОР при хірургічному лікуванні цього захворювання.

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

Досліджуваних було розподілено на дві підгрупи залежно від числа перенесених втручань. В підгрупу склали 21 жінки, оперовані з приводу АФАЯ два рази, Г підгрупу – 19 жінок, оперовані понад двох разів (від трьох до п’яти).

Дані обстеження свідчать, що рівень АМГ у В підгрупі склав 1,6±0,2 нг/мл і був статистично значимо вище, ніж в Г підгрупі – 1,2±0,6 нг/мл (p<0,05). Середні рівні АМГ в обох підгрупах оперованих неодноразово були значно нижче за відміченіх в шостому циклі після операції в підгрупі порівняння і обох підгрупах оперованих вперше (p<0,001). Рівень АМГ у В підгрупі був на 54,5%, а в Г підгрупі – на 66% нижче за такий в підгрупі порівняння. У 6 (28,6%) жінок В підгрупи і 4 (21%) жінках Г підгрупи рівень АМГ був оцінений як низький. Проте, середні показники АМГ в обох підгрупах відповідали його середньому рівню. ЧАФ в обох підгрупах відповідало низькому рівню і у В підгрупі складало 4,1± 0,4; а в Г підгрупі – 3,9±0,4. Ці показники були статистично значимо нижче середнього ЧАФ, визначеного в шостому

менструальному циклі після операції в підгрупах, оперованих однократно (p<0,01), і підгрупі порівняння (p<0,001). ЧАФ в підгрупі порівняння було на 34% вище, ніж у В підгрупі, і на 35% вище, ніж в Г підгрупі. Отже, отримані дані вказують на те, що повторні операції з приводу АФАЯ мають наслідком ще більші втрати ОР, які збільшуються із зростанням кількості перенесених втручань.

Для визначення впливу повторного хірургічного лікування жінок різного віку, що перенесли два і більше втручань на яєчниках з приводу АФАЯ, було розподілено на дві підгрупи. У Д підгрупу були включені 28 жінок у віці від 18 до 35 років (середній вік – 28,4±3,0), в Е підгрупу – 12 жінок у віці від 36 до 44 років (середній вік – 37,9±2,5 років). Слід зазначити, що в Е підгрупі частка жінок, яких було прооперовано більше двох разів – 5 (42%), виявилася дещо меншою, ніж в Д підгрупі – 14 (50%). Відомості про показники ОР свідчать, що рівень АМГ у жінок Д підгрупи був 1,9±0,2 нг/мл. Цей показник був значно нижчий за визначений у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому менструальному циклі після операції (p<0,0001). У жінок Е підгрупи рівень АМГ (0,9±0,08 нг/мл) був статистично значимо нижчим, ніж в Д підгрупі і у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому циклі (p<0,0001). ЧАФ у жінок Д підгрупи складало 4,9±0,5, що відповідало низькому рівню, і було значно нижче, ніж у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому менструальному циклі після операції (p<0,0001). У Е підгрупі ЧАФ становило 2,9±0,3 і було значно нижче, ніж в Д підгрупі і у відповідній віковій підгрупі підгрупи порівняння в шостому циклі (p<0,0001).

Підводячи підсумок порівняльному аналізу впливу неодноразових хірургічних втручань з приводу АФАЯ на ОР у хворих різних вікових груп, слід зазначити, що найбільші втрати ОР були виявлені в жінок у віці старше 36 років. Середні показники АМГ і ЧАФ в цій віковій підгрупі жінок були оцінені як низькі. Рівень АМГ складав лише 30%, а ЧАФ – менше 50% від цих показників ОР у хворих старше 36 років підгрупи порівняння. Можна вважати, що у жінок у віці старше 36 років поєднання втрат фолікулярного пулу відбувається як унаслідок природних причин, так і обумовлене багатократними операціями на яєчниках з приводу АЯ, та є негативним для ОР.

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

На ІІ етапі було обстежено 100 пацієнток з гіпофункцією яєчників після оперативного лікування АЯ у віці від 18 до 40 років (середній вік – 33,1±2,9 року, 2 група). Період після перенесеної АЯ період складав від 7 місяців до 16 років. У середньому тривалість по 2 групі до моменту обстеження склала 3,9±0,5 року.

При оцінці структури гінекологічних захворювань у пацієнток 2 групи звертає на себе увагу, крім АЯ, висока частота хронічного запального процесу яєчників (26,6%, 38/140) і рецидивуючого вульво-вагінального кандидозу (23,1%, 33/140). Що стосується оперативних втручань, то до включення в протокол дослідження АЯ була виконана лапароскопічно в 110 з 140 хворих (78,6%); лапаротомічно – в 30 з 140 (21,4%), при цьому ушивання/коагуляцію яєчника проводили в 115 з 140 (82,1%)

випадків, резекцію – відповідно в 24 з 140 (17,9%); гістероскопія з діагностичним вискоблюванням була виконана 19 пацієнткам (13,3%) з огляду на патологію ендометрія або слизової оболонки цервікального каналу. Одній пацієнтці (0,7%) була виконана операція по видаленню кісти бартолінової залози, у 13 жінок (9,1%) в анамнезі мала місце лапароскопія з приводу безпліддя (4/140), з метою міомектомії (5/140), коагуляції вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу очеревини (2/140), видалення сактосальпінгсу (2/140).

Враховуючи, що основним клінічним проявом ГЯ після АЯ є припинення менструацій у молодому віці, при зборі анамнезу особливу увагу ми приділяли оцінці характеру становлення і особливостям виникнення порушень ритму менструацій до розвитку стійкої вторинної аменореї (Пахаренко Л.В., 2022; Güler Y. et al., 2021).

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

Тривалість регулярного менструального циклу мала великий розкид (від 4 місяців до 27 років) і, у середньому, склала 12,6±0,9 року. При цьому, період від початку порушень менструального циклу до повного їх припинення в 65,4% хворих (85/130) був менше двох років, а в 34,6% хворих (45/130) – понад трьох років і, у середньому, склав 3,3±0,3 року. Порушення менструального циклу, у середньому, відмічені у віці 27,5±2,1 року, тоді як середній вік настання аменореї склав 29,8±2,4 року. Репродуктивна функція до АЯ успішно (хоч би одні пологи здоровою дитиною) встигла реалізуватися лише в 35,7% (51/140) хворих. Одні пологи мали місце в 26,6% (38/140), двоє – у 8,4% (12/140) жінок, троє – у однієї пацієнтки (0,7%). На підставі вивчення даних репродуктивного анамнезу, до початку розвитку захворювання фертильність була збережена у 51,7% (74/140) пацієнток. Так, основною скаргою у всіх хворих було порушення менструального циклу у вигляді вторинної аменореї. «Припливи жару» відзначали 70,6% (101/143) пацієнток, при цьому частота їх коливалась від одного рази на декілька днів до одного рази на годину і, у середньому, склала 8,7±0,8 припливів в добу. Однією з частих скарг було безпліддя (69,9%, 100/140), у тому числі на первинне безпліддя скаржилися 42,7% жінок (61/140), на вторинне безпліддя – 27,3% пацієнток (39/140).

При гінекологічному обстеженні у жодної пацієнтки не було виявлено аномалій розвитку зовнішніх статевих органів. При огляді за допомогою дзеркал і кольпоскопії ектопія шийки матки виявлена в 25,2% (36/140) хворих. При бімануальному гінекологічному обстеженні у 35,6% (51/140) жінок тіло матки було нормальної величини, проте у більшості жінок (62,9%, 90/140) відмічено зменшення розмірів матки, а у 1,4% жінок (2/140) воно було збільшене за рахунок міоматозних вузлів. Сухість в піхві і зменшення складчастості слизової оболонки піхви виявлено у 21,8% (31/140) пацієнток, а ознаки атрофії піхви – у 2,8% (4/140). У 5/140 (3,5%) пацієнток в області вульви виявлені загострені кондиломи.

Нами встановлено, що рівень ФСГ і ЛГ у хворих з 2 групи був значно вищий, ніж в 2.К.1 підгрупі, і склав для ФСГ 105,7±10,9 МО/л і ЛГ 66,0±4,7 МО/л, що статистично значимо перевищувало дані жінок 2.К.1 підгрупи ($p<0,001$). Концентрація Е2 (79,1±5,9 пмоль/л) у жінок 2 групи була нижче, ніж у жінок з регулярним менструальним циклом ($p<0,001$). У середньому, по 2 групі рівень Тзаг. склав 1,0±0,1 нмоль/л,

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

З 140 жінок 2 групи рівень АМГ був досліджений у 58 (41,4%) пацієнток, при цьому у 79,3% (46/58) хворих рівень АМГ був нижчий за чутливість методу (менше 0,05 нг/мл). У пацієнток з концентрацією АМГ вище за це значення (20,7%, 12/58) його рівень складав 0,26±0,02 нг/мл, що статистично значимо (p<0,001) нижче, ніж в 2.К.1 підгрупі у жінок з регулярним менструальним циклом (2,72±0,27 нг/мл).

Нами встановлено, що в 2 групі у 21,2% (14/66) жінок були виявлені позитивні яєчникові антитіла, концентрація яких знаходилася на рівні від 11,4 до 17,5 Од/мл. Зразки крові у жінок контрольних груп були в 100% випадків негативні по наявності яєчникових антитіл (p<0,005). «Великими» діагностичними критеріями, що підтверджують аутоімунний генез ГЯ після АЯ вважають поєднання гіпогонадизму (ФСГ > 40 МО/л, Е2 < 80 пмоль/л), зменшення об’єму яєчників до 2 см і менше, присутність аутоантитіл до антигенів яєчників в діагностично значимих титрах (Катеренчук І.П., 2020; Hellmut G., Augustin P.D., 2020). Враховуючи, що всі пацієнтки з високими титрами аутоантитіл до яєчникових антигенів відповідали даним критеріям, аутоімунна природа ГЯ після АЯ була підтверджена у 21,2% пацієнток. Поглиблений аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання у пацієнток з аутоімунною формою ГЯ показав, що у цих хворих значно частіше зустрічалася супутня аутоімунна патологія інших органів порівняно з пацієнтками без наявності антиоваріальних аутоантитіл (71,4%, 10/14 проти 36,5%, 19/52, відповідно, p=0,02). Серед супутніх аутоімунних захворювань у хворих з позитивними антиоваріальними антитілами виявлений системний неорганоспецифічний аутопроцес – еозинофільний гранульоматозний геморагічний васкуліт в одному випадку і органоспецифічна патологія – АІТ в 7 і ревматоїдний артрит в двох випадках.

Для оцінки стану тиреоїдної системи в 140 хворих були визначені рівні Т4віл. і ТТГ, а також показники вмісту АТ-ТПО і АТ-ТГ (Тронько М., 2020). Згідно отриманих результатів, рівень ТТГ, у середньому, по 2 групі склав 1,9±0,2 мМО/л, що не відрізнялося від середніх значень концентрації ТТГ в групі контролю (p>0,05). Проте у 18/140 (12,6%) пацієнток його величина була вища 3,5 мМО/л і знаходилася в інтервалі від 3,6 до 12,3 мМО/л, склавши, у середньому, 5,0±0,5 мМО/л, що вказує на зниження функції щитовидної залози у цих хворих, з них у 3 пацієнток рівень ТТГ коливався від 10 до 12,3 мМО/л, що свідчить про високу вірогідність розвитку у них маніфестної форми гіпотиреозу. Концентрація Т4віл. загалом по 2 групі склала 15,2±1,4 пмоль/л, що відповідає нормативним показникам (Катеренчук І.П., 2020), проте в 5,6% (8/140) випадків концентрація Т4віл. була нижча за нормативні показники (10-25 пмоль/л), і, у середньому, склала 8,2±0,5 пмоль/л. У 4 з цих пацієнток рівень ТТГ був вищий за норму і знаходився в межах 4,9-12,3 мМО/л. Тобто, згідно сучасним переконанням, маніфестна форма гіпотиреозу (одночасне підвищення ТТГ і зниження Т4 віл.) нами виявлена в 4 з 140 пацієнток, що складає 2,8% обстежених.

Субклінічна форма гіпотиреозу (підвищення рівня ТТГ поєднано з нормальним рівнем Т4 віл. в крові) виявлена у 9,8% (14/140) пацієнток. Згідно отриманим нами даним можна вважати, що у 12,6% (18/140) пацієнток 2 групи виявлені істотні зміни функції щитовидної залози, що також було відмічені у сучасній літературі (Тронько М., 2020; Huang Q.Y., 2022).

Ураховуючи, що ГЯ після АЯ є одній із складових аутоімунного полігландулярного синдрому, нами було проведено дослідження, направлене на виявлення частки жінок з наявністю підвищених рівнів антитиреоїдних антитіл. Середній рівень антитіл до ТГ по 2 групі склав 104,0±10,4 МО/л, що виявилося достовірно вище, ніж в 2.К.1 підгрупі (11,1±1,1 МО/л), $p<0,005$. При цьому, в 29,4% (42/140) випадків концентрація АТ-ТГ була вища за нормативні дані (35 МО/л) і склала 325,4±82,3 МО/л, АТ-ТПО, у середньому, по 2 групі склали 101,7±10,1 МО/л, що також виявилося достовірно ($p<0,005$) вище, ніж в 2.К.1 підгрупі (10,1±1,1 МО/л). Вище за нормативні значення АТ-ТПО виявлені у 30,8% (44/140) пацієнток, при цьому їх рівень склав 290,7±29,8 МО/л. Проте, згідно сучасним підходам до постановки діагнозу АІТ, наявність лише тиреоїдних аутоантитіл є недостатнім критерієм постановки діагнозу (Семенюк Л.М., 2019; Huang Q.Y., 2022).

«Суттєвими» діагностичними критеріями АІТ є поєднання маніфестного або стійкого субклінічного гіпотиреозу, збільшення об’єму щитовидної залози більше 18 мл, наявність антитіл до тканини щитовидної залози в діагностично значимих титрах та ультразвукові ознаки аутоімунної патології (Бабкіна Т.М., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2017). У 10,4% (15/140) пацієнток було виявлено поєднання маніфестного або субклінічного гіпотиреозу і наявність аутоантитіл до тканини щитовидної залози. Для уточнення діагнозу всім пацієнткам проведено УЗД щитовидної залози.

Результати ехографічного дослідження геніталій у хворих з ГЯ після АЯ відображали гіпопластичні зміни, що відбуваються внаслідок вираженого естрогенного дефіциту (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2019; Jiao X. et al., 2021).

Згідно з отриманими даними виявлено значне зменшення розмірів яєчників. Так, об’єм правого яєчника, у середньому, склав 2,4±0,6 см^3, лівого – 2,4±0,8 см^3, що за даними сучасної літератури (Козуб М.М. та співавт., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2017) розцінюється як, безумовно, зменшені, оскільки в репродуктивному віці об’єм яєчників повинен складати 5,7±0,4 см^3. Потрібно відзначити, що у 69 (48,3%) пацієнток з 2 групи об’єми правих, а у 83 (58,0%) жінок лівих яєчників не перевищували 2 см^3, складаючи, у середньому, 1,2±0,2 і 1,2±0,2 см^3, відповідно. У правому яєчнику фолікули виявлялися в 52,9% (74/140) випадків, в лівому яєчнику – в 47,9% (66/140) випадків, при цьому лише в одному яєчнику фолікули візуалізувалися у 25,2% (36/140) пацієнток, в двох яєчниках – в 39,1% (56/140), афолікулярний тип яєчників виявлений в 35,7% (51/140) випадків.

Дані ехографічного дослідження щитовидної залози дозволяли визначити збільшення або зменшення розмірів і об’єму залози, а також оцінити її ехогенність, оскільки останнє є одним з провідних ультразвукових діагностичних критеріїв розвитку аутопроцесу (Бабкіна Т.М., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2017). Згідно з результатами проведеного дослідження, об’єм щитовидної залози по 2 групі, у середньому, дорівнював 14,3±1,4 мл, проте у 18,9% (27/140) пацієнток він був більше 18 мл, склавши 22,3±1,9 мл, що є ультразвуковим критерієм, який входить до складу «великих» ознак діагностування АІТ (Козуб М.М. та співавт., 2017). Отже, не дивля-

чись на те, що 30,8% (44/140) жінок вказували на наявність в анамнезі раніше виставленого діагнозу АІТ, згідно сучасним підходам нам удалося лабораторно підтвердити його лише у 10,4% (15/140) жінок. У 2,8% (2/72) хворих одна доля щитовидної залози (у однієї хворої права, в іншої – ліва) не візуалізувалася, оскільки була оперативно видалена. Вузлова гіперплазія щитовидної залози була виявлена в 30,1% (43/140) випадках. У 3,5% (5/140) пацієнток згідно ультразвукових критеріїв (наявність ділянок зниженої ехогенності) був виставлений попередній ультразвуковий діагноз АІТ, який, проте, не був підтверджений лабораторними дослідженнями. В той же час, у 1,4% (2/140) хворих за наявності гормональних ознак клінічного і субклінічного гіпотиреозу об'єм щитовидної залози був в межах норми. Ці жінки вимагають подальшого спостереження з щорічним ультразвуковим контролем, оскільки, згідно сучасних даних, ризик формування АІТ у пацієнток з наявністю антитіл до щитовидної залози складає 2,1% на рік (Тронько М., 2020).

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

Після ретельного огляду яєчників виконували біопсію обох яєчників за допомогою щипців біопсії (Кирилов А.В., 2016; Kranke P. et al, 2020). Згідно отриманих даних встановлено, що, не дивлячись на стійку гіпергонадотропну аменорею, примордіальні фолікули були збережені в 36,6% (26/71) хворих. Одне або декілька жовтих тіл на різних стадіях регресу виявлено у 7,0% (5/71) пацієнток, фолікулярні кісти – у 5,6% (4/71) хворих.

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

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

Перед описом результатів проведеного лікування представляється необхідним проаналізувати основні клініко-лабораторні показники хворих, включених в протоколи стимуляції, що вважається обов'язковим за рекомендаціями провідних репродуктологів (Семенюк Л.М., 2019; Lambrinoudaki I. et al., 2021).

Так, пацієнтки з 2.1 і 2.2 підгруп були ідентичні за віком (32,6±3,5 і 32,8±3,7 року, p>0,05) і середньою тривалістю аменореї (3,9±0,4 і 5,3±0,8 років, p>0,05).

Супутня аутоімунна патологія була представлена ревматоїдним артритом поза загостренням в одному випадку (2,9%), вузлуватою еритемою також поза загостренням в іншому випадку (2,9%) і АІТ у 12 (34,3%)пацієнток. Більшість пацієнток як з першої, так і з другої підгрупи ніколи не мали вагітностей (72,2%, 13/18 і 70,6%, 12/17, відповідно, p>0,05), що, проте, в деяких наших хворих було пов'язано із застосуванням контрацепції до настання аменореї, тому важко сказати, чи було у них первинне безпліддя достеменним або до дебюту захворювання їх фертильність залишалася нормальною (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2019; Li C.Z. et al., 2019).

Гормональне обстеження, що включає визначення концентрації ФСГ, ЛГ, Е2, Тзаг., ТЕЗГ, тиреоїдних гормонів було проведено у всіх 35 жінок, оцінка сироваткової концентрації АМГ мала місце лише у 28 пацієнток (80%).

Звертає на себе увагу достовірно нижча середня концентрація ФСГ (p=0,002) і ЛГ (p=0,023), а також достовірно вищі концентрації Е2 (p=0,003) у жінок в 2.1 підгрупі. Проте, враховуючи той факт, що ці хворі на момент обстеження отримували ЗГТ, відмінності сповна з'ясовні. Середні значення сироваткового рівня АМГ у пацієнток в 2.1 підгрупі склали 0,43±0,04 нг/мл і в 2.2 підгрупі – 0,10±0,01 нг/мл (p=0,029), при цьому в 2.1 підгрупі концентрація АМГ була в межах норми (1,0-2,5 нг/мл) у 3 пацієнток (25%) і в межах від 0,1 до 0,9 нг/мл – в інших 3 (25%) пацієнток, що також однозначно розцінюється як висока для пацієнток з ГЯ після АЯ. У другій підгрупі в 2 (12,5%) хворих рівень АМГ знаходився в межах від 0,1 до 0,9 нг/мл, а у решти жінок (87,5%, 14/16) він був менше 0,09 нг/мл.

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

До початку терапії за даними УЗД у всіх хворих виявлено зменшення об'єму обох яєчників (правий – 2,2±0,5 і 1,8±0,2 $см^3$, лівий – 1,7±0,2 $см^3$ і 1,8±0,2 $см^3$ в 2.1 і 2.2 підгрупах, відповідно, p>0,05). У більшості жінок за даними УЗД в яєчниках були виявлені фолікули, проте у всіх пацієнток їх число не перевищувало 5. Лапароскопія з гістологічним дослідженням біоптованої яєчникової тканини раніше була виконана 28 хворим (80%). Фолікули в біоптатах були виявлені у 57,1% (8/14) пацієнток з 2.1 підгрупи і у 28,6% (4/14) пацієнток з 2.2 групи (p>0,05).

Виходячи з вище представлених даних, можна дійти висновку про рівнозначність пацієнток, включених в даний етап дослідження, як по клінічних, так і по лабораторних характеристиках, що є обов'язковим з позицій доказової медицини (Мінцер О.П., 2019).

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

У результаті проведення 18 хворим традиційної схеми стимуляції яєчників за «довгим» протоколом у 2 пацієнток (11,1%) по одному фолікулу досягли діаметру 18 мм, після чого їм була введена овуляторна доза ХГЛ. У однієї хворої була зафіксована овуляція, підтверджена даними УЗД (зникнення домінантного фолікула, поява вільної рідини в позаматковому просторі) і рівнем П в крові (31,2 нмоль/л). Пацієнтка була виписана додому для природного зачаття. Іншій пацієнтці була виконана TVP фолікула і отриманий один ооцит, який надалі був запліднений. Проте через те, що після запліднення не відокремилося друге полярне тільце, програма була перервана до етапу перенесення ембріона в порожнину матки. В інших 4 хворих (22,2%) в процесі стимуляції було відмічені зростання фолікулів (по одному фолікулу у кожної пацієнтки), які досягли діаметру 11-15 мм, проте в подальшому зазнали атрезію.

В результаті проведення в 17 хворих удосконаленої схеми стимуляції яєчників з попередньою терапією високими дозами ЕЕ2 у 4 пацієнток (23,5%) був досягнутий позитивний ефект. З них у однієї пацієнтки 2 фолікули і у 2 інших пацієнток по одному фолікулу досягли середнього діаметру 18 мм, і їм була введена овуляторна доза ХГЛ. Одній пацієнтці була виконана TVP фолікула, проте ооциту отримано не було. У 3 інших хворих була зафіксована овуляція, підтверджена як за допомогою УЗД, так і по сироватковій концентрації П (29,7-38,5 нмоль/л). Одній з них була виконана штучна інсемінація спермою мужа двічі з перервою у 48 годин, а дві інші були виписані із стаціонару для природного зачаття. Ще в двох хворих (11,8%) з 2.2 підгрупи у відповідь на індукцію овуляції по одному фолікулу досягли діаметру 11 і 15 мм, проте в подальшому зазнали атрезію. На жаль, жодної вагітності не настало.

Зважаючи на те, що в 2.2 підгрупі овуляція була досягнута в 4 хворих (23,5%, 4/17), а в 2.1 підгрупі – лише в двох (11,1%, 2/18), різниця виявилася статистично не значимою ($p>0,05$). Число жінок без активації фолікулогенезу в обох групах не відрізнялося (66,7%, 12/18 і 64,7%, 11/17/$p>0,05$), проте в тієї, що залишилася, одній третині хворих спостерігалося зростання фолікулів. При цьому, в 2.1 підгрупі у 22,2% (4/18) пацієнток, а в 2.2 підгрупі лише в 11,8% (2/17) в подальшому сталася атрезія фолікулів.

Звертає на себе увагу, що при порівняльній оцінці динаміки зростання концентрації Е2 в двох протоколах були виявлені статистично значимо нижчі середні значення Е2 у пацієнток в 2.1 підгрупі, не дивлячись на додаткову терапію натуральним естрогеном в 77,8% (14/18) хворих. При цьому слід пам’ятати, що на тлі прийому натурального естрогену, на відміну від ЕЕ2, їх концентрація визначається при лабораторному дослідженні, тим самим підвищуючи реальний рівень ендогенного Е2 (Тронько М., 2020). При порівняльному аналізі середніх максимальних концентрацій Е2 у пацієнток із зафіксованою овуляцією вона виявилася в 1,5 рази вище у пацієнток в 2.2 підгрупі, ніж в 2.1 підгрупі (1160,8±114,9 і 724,5±78,2 пмоль/л, $p=0,016$). Індивідуальний аналіз максимальних концентрацій Е2 на тлі використання натурального естрогену або без таких у пацієнток з 2.1 підгрупи показав, що високі концентрації Е2 (більше 500 пмоль/л) були відмічені в 50% (2/4) хворих без вживання натурального естрогену і в 57,1% (8/14) випадків при їх використанні.

Отже, вживання натурального естрогену у пацієнток з 2.1 підгрупи в даному випадку не впливало на отриману залежність тому, що як мінімум в половині всіх випадків їх прийом не змінив дійсну картину функціональної активності яєчників, що побічно дозволяє судити про ендогенний ґенез рівня лабораторно певного Е2. Це твердження також підтверджує той факт, що у хворих з 2.1 підгрупи середні рівні Е2

в процесі стимуляції овуляції значимо не відрізнялися між пацієнтками з наявністю та без активації фолікулогенезу згідно УЗД. В той же час, у 2.2 підгрупі у пацієнток з візуалізацією зростання фолікулів по УЗД рівень Е2 в сироватці крові статистично значимо був вище, ніж у жінок без відміченого зростання фолікулів при сонографіїи.

Зважаючи на те, що до початку протоколу товщина ендометрія в двох підгрупах хворих не відрізнялася (0,34±0,04 і 0,30±0,03 см, p>0,05), враховуючи двотижневий прийом високих доз ЕЕ2, що продовжується в процесі стимуляції яєчників, максимальна товщина ендометрія у хворих в2.2 підгрупі статистично значимо була більше, ніж у пацієнток в 2.1 підгрупі (1,1±0,1 і 0,9±0,06 см, відповідно, p=0,03). При порівняльній оцінці динаміки зростання ендометрія в процесі дослідження, товщина М-ехокамера за даними УЗД стала значимо більше у пацієнток в 2.2 підгрупі, ніж в 2.1 підгрупі, вже після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза. Використовувана в протоколі 1 середньодобова доза αФСГ була в 1,5 рази вище, ніж в протоколі 2 (328,5±29,5 і 264,0±21,1 МО/добу, відповідно, p=0,003), проте, у середньому, менше число днів стимуляції в протоколі 1 (11,2±2,3 і 13,8±1,9 дня, p=0,020) призвело до однакової курсової дози препарату (3613,9±388,7 і 3889,7±160,8 МО, p>0,05) на цикл стимуляції. При порівнянні тривалості стимуляції і сумарної дози αФСГ у пацієнток з овуляцією і без такої достовірних відмінностей виявлено не було.

Для встановлення можливого зв’язку зростання фолікулів з деякими лабораторними показниками ми провели кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R) (Мінцер О.П., 2019). При кореляційному аналізі була виявлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією Е2 в крові (p=0,61), що підтверджує ендогенний генез високих рівнів Е2, що свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Також був виявлений «помірний» зв’язок між розміром максимального фолікула в процесі стимуляції з розміром фолікулів до початку протоколу (p=0,40), і повна відсутність будь-якого взаємозв’язку з концентрацією ФСГ після пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропінів, що вводяться, і тривалістю стимуляції яєчників.

Використання ЕЕ2 тривалий період (близько 4-5 тижнів) у високих дозах сприяло виникненню значимого числа (76,5%, 13/17) побічних реакцій. Зважаючи на той факт, що одним з критеріїв включення в 2.2 підгрупу дослідження була відсутність змін показників гемостазіограми, в 70,6% (12/17) хворих на тлі прийому високих доз ЕЕ2 була відмічена гіперкоагуляція різного ступеня тяжкості, що також відмічено у сучасній літературі (Катеренчук І.П., 2020; Scheffer G.J. et al., 2019).

Встановлено, що вже після двох тижнів прийому ЕЕ2 було виявлено статистично значиме підвищення в крові фібриногену і Д-димера та зниження концентрації антитромбіну III, що вказує на активацію внутрішньосудинного згортання крові. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень це зажадало додаткового призначення пацієнткам антиагрегантів – ацетилсаліцилової кислоти і антикоагулянтів – надропарина кальцію (фраксипарин). Надалі в процесі стимуляції овуляції було відмічено значиме подовження середніх значень АПТЧ (активованого парціального тромбопластинового часу) і тромбінового часу, що, мабуть, пов’язано з використанням прямих антикоагулянтів. Динаміка зміни гемостазіограми у пацієнток, що проходили стимуляцію яєчників по другому протоколу, свідчить, що навіть не дивлячись на використання антикоагулянтної і антиагрегантної терапії, повна нормалізація гемостазіограми мала місце лише через місяць після повної відміни ЕЕ2.

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

Другою частиною аналізу проведених протоколів стимуляції яєчників стало виявлення можливих прогностичних критеріїв досягнення у них індукованої овуляції. Для цього після завершення протоколів, незалежно від використовуваної схеми стимуляції, пацієнток було розподілено, відповідно до результатів опитування щодо проведеного лікування, на три підгрупи: підгрупа 2.А – пацієнтки без активації фолікулогенезу (23/35), підгрупа 2.Б – пацієнтки із зростанням фолікулів більше 10 мм, але подальшою їх атрезією (6/35), і підгрупа 2.В – хворі із зафіксованою овуляцією (6/35). Надалі серед виділених підгруп ми провели порівняльний аналіз показників, які найчастіше обговорюються в літературі як можливі прогностичні критерії успіху індукції овуляції (Пахаренко Л.В., 2022; Murdoch W.J. et al., 2019).

Для розрахунку відносного ризику (ВР) неефективної індукції овуляції ми порівняли пацієнток без активації фолікулогенезу (підгрупа 2.А) з пацієнтками з позитивною відповіддю на стимуляцію (підгрупа 2.В) в спробі виключити вплив хворих, в яких було відмічено зростання фолікулів, але не сталося овуляції, оскільки не ясно, чи сталося це внаслідок незалежних ендогенних причин або вплинула схема стимуляції. Було виявлено, що за наявності будь-якої супутньої аутоімунної патології ВР погана відповідь яєчника на стимуляцію була в 7 разів вище, ніж у пацієнток без цієї патології (ВР=6,91). За наявності SXCI даний показник склав ВР=4,15, а при виявленні періоофориту по гістології – ВР=3,60. Враховуючи відсутність хворих з даними параметрами в підгрупі хворих з овуляцією, розрахувати 95% довірчих інтервалів для даних ризику не представлялося можливим.

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

як показав проведений аналіз, не можуть розглядатися як значимі (Булавенко О.В, Коцюбська І.Ю., 2016; Pulappadi V.P. et al., 2021). Враховуючи, що на сьогодні основним способом подолання безпліддя у хворих з ГЯ залишається програма ЕКЗ з використанням донорських ооцитів (ЕКЗ-ДО), ми оцінили частоту настання вагітності та її результати при реалізації даної програми у наших хворих. Методика виконання донації ооцитів в даний час добре розроблена. Донори ооцитів відбираються відповідно до наступних вимог: вік від 20 до 35 років, наявність власної здорової дитини, а також психічне і соматичне здоров'я. У нашому дослідженні юридичне оформлення програм з використанням ооцитів донора проводили згідно положення про використання методів, допоміжну репродукцію, коли жінка-донор піддавалася повному обстеженню і підписувала добровільну поінформовану згоду, в якій описувалися суть програми, що проводилася, і попередження про можливі ускладнення.

У нашому дослідженні 18 хворим з ГЯ у віці від 22 до 40 років (середній вік 32,4±3,6 року) з тривалістю аменореї від 7 місяців до 19 років (в середньому 6,5±0,5 року) було проведено від 1 до 11 спроб ЕКЗ-ДО, всього 32 спроби. У 13 пацієнток був проведений один цикл донації ооцитів, у 4 хворих – два цикли і у однієї пацієнтки – 11 циклів. Вагітність настала в 10 циклах донації, в 9 випадках була зафіксована одноплідна вагітність і у однієї пацієнтки – двійнята. Отже, частота настання вагітності на цикл донації ооцитів склала 31,3% (10/32). У більшості хворих (50%, 9/18) вагітність настала з першої спроби ЕКЗ-ДО, з них у однієї і тієї самої пацієнтки обидва цикли донації закінчилися вагітностями. У іншої хворої вагітність настала з другої спроби ЕКЗ-ДО (5,5%, 1/18). Проте варто відзначити, що у однієї пацієнтки, зважаючи на адекватне зростання ендометрія, було 11 безуспішних циклів донації ооцитів. У решти хворих (44,4%, 8/18) програма ЕКЗ-ДО виявилася неефективною. Дев'ять вагітностей закінчилися народженням здорових дітей, у тому числі й вагітність двійнятами. У однієї пацієнтки в терміні 8 тижнів була діагностована вагітність, що завмерла.

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

Для вирішення поставлених завдань III етапу проведено аналіз 6 635 історій пологів, з яких 62 випадки породіль, що мали в анамнезі оперативне втручання з приводу АЯ, що склало 0,9% суцільної вибірки. Отже, частота зустрічання в популяції породіль, прооперованих з приводу АЯ, не перевищила 1%. Вік пацієнток знаходився в межах від 18 до 32 років (у середньому, 26,1±2,3 року). Інтервал часу від епізоду АЯ до вагітності становив 5,4±0,7 року. Повторна АЯ спостерігалася в двох випадках (3,2%).

У сучасній літературі приділяють значну увагу ускладненням вагітності у жінок після АЯ (Жабченко І.А., 2019; Scheffer G.J. et al., 2019). Отримані результати демонструють обтяжений акушерський анамнез породіль 3 групи: репродуктивні втрати на ранніх термінах гестації, переважно у вигляді вагітності, що не розвивається. Перебіг вагітності ускладнювався загрозою переривання вагітності в першому триместрі в 3 групі (54,8%) втричі частіше, ніж в 4 контрольній, що свідчило про недостатню функцію жовтого тіла при ще несформованій плаценті. Крім того, звертає на себе увагу високий відсоток інфекційної патології (51,6%) у пацієнток 3 групи внаслідок розвитку гострих або загострення хронічних процесів під час вагітності, що мало

місце в 3 групі в 4,4 рази частіше порівняно з 4 групою контролю. Висока частота зустрічання прееклампсії (38,7%) в 3 групі може бути асоційована з патологією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнток, що мали в анамнезі АЯ.

Отже, представлені дані відображають проблеми гестації переважно в ранніх термінах у вигляді репродуктивних втрат (29,0%) або симптомів мимовільного аборту (54,8%). У пізніх термінах ускладнення вагітності зумовлені екстрагенітальною патологією. Крім того, перебіг пологів у пацієнток з досліджуваною патологією частіше ускладнювався такими станами, як передчасний розрив плодових оболонок (40,3%), обвивання пуповини – в 2,0 рази, розвиток дискоординованої пологової діяльності (11,2%) – в 9,6 рази, ніж в 4 групі контролю. Крововтрата в післяпологовому періоді склала в 3 групі 380,2±40,1 мл, в 4 контрольній групі – 280,3±20,6 мл, що мало статистично значиму відмінність ($p<0,05$). При цьому звертає на себе увагу, що гіпотонічні кровотечі в ранньому післяпологовому періоді (14,5%) мали місце в 3 групі в 8 разів частіше, ніж в 4 групі контролю. Отже, аномалії пологової діяльності в сукупності з дисбалансом фібринолітичних і прокоагулянтних властивостей системи гемостазу призводили до патологічної крововтрати в пологах, гіпотонічним кровотечам, що ще більше посилювало існуючі гемостазіологічні порушення.

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

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

Отримані результати свідчать про необхідність розробки удосконаленого алгоритму прегравідарної підготовки жінок із АЯ в анамнезі.

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

У ранньому післяопераційному періоді в підгрупі 5.2 використовувався еноксапарин натрію як антикоагулянт прямої дії в дозі 20 мг/добу підшкірно з огляду на виявлені тромбофілічні порушення в системі гемостазу. При виявлених порушеннях агрегаційних властивостей тромбоцитів призначалися препарати, що впливають на їх адгезію і агрегацію: ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 мг/добу в прегравідарному періоді впродовж не менше одного місяця, діпірідамол – 25 мг тричі на день під час вагітності. У першу добу післяопераційного періоду оцінка больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою склала 7,7±0,4 бали, що було порівнянне з підгрупою 5.1 ($p>0,05$). Температура тіла в післяопераційному періоді мала середнє значення 36,8±0,1 °С ($p>0,05$). Артеріальний тиск був в межах від 100/65 до 120/75 мм рт. ст. Пульс мав значення 74,6±8,7 уд./хв. Загоєння післяопераційної рани відбувалося первинним натягненням. Протягом перших двох-трьох діб після хірургічного втручання помірні кров’янисті виділення зі статевих шляхів спостерігалися у 10 пацієн-

ток, незначні – у 72 жінок. Затримки дефекації, газів, сечі не спостерігалося у жодної пацієнтки. Середня тривалість стаціонарного лікування становила 5,1±0,3 дня.

При виписці із стаціонару бальна оцінка больового синдрому в підгрупі 5.2 була достовірно нижчою, ніж в 5.1: 1,4±0,4 проти 4,1±0,7 бали відповідно ($p<0,01$), причому зменшення інтенсивності болю до вказаних значень спостерігалося вже на 4,0±0,5 доби післяопераційного періоду в підгрупі 5.2 і лише на 7,1±0,5 доби в підгрупі 5.1 ($p<0,05$).

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

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

Перед випискою із стаціонару пацієнткам було проведено повторне дослідження параметрів згортаючої системи крові. Як свідчать отримані дані, тенденція до нормокоагуляції спостерігалася в підгрупі 5.2 після застосування удосконаленого алгоритму: зниження кількості РФМК і фібриногену, нормалізація концентрації антитромбіну III, чинника Віллебранда та агрегаційної здібності тромбоцитів. Безумовно, позитивна динаміка в післяопераційному періоді спостерігалася внаслідок дії низькомолекулярних гепаринів на систему гемостазу (Катеренчук І.П., 2020).

Наведені доплерометричні дані показують значиме поліпшення показників кровотоку в a.ovarica у пацієнток в підгрупи 5.2 в результаті застосування удосконаленого алгоритму. Так, в підгрупі 5.2 значення ІР було статистично нижчим, ніж в підгрупі 5.1: 0,5±0,02 і 0,62±0,04 відповідно ($p<0,05$), а показники максимальної швидкості кровотоку наближалися до групи здорових жінок: 20,9±0,4 – в підгрупі 5.1, 19,9±0,3 – в підгрупі 5.2 ($p<0,05$), 22,9±0,5 – в групі здорових жінок. Отже, удосконалений алгоритм у пацієнток підгрупи 5.2 призвів до зниження інтенсивності больового синдрому, стабілізації параметрів системи гемостазу, поліпшення локального (оваріального) кровотоку.

При бімануальному вагінальному дослідженні обмеження в рухливості тіла матки, об’ємні утворення в області придатків не визначалися. Зникнення болів внизу живота відзначали 79 (96,3%) жінок. Лише 3 пацієнтки, які в анамнезі мали оперативні втручання на органах малого таза і апендектомію, скаржилися на незначні тягнучі болі в нижніх відділах живота (3,7%). За візуальною аналоговою шкалою больовий синдром у них складав 1,2±0,2 бали ($p<0,05$).

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

При оцінці стану гемостазу були виявлені гіперкоагуляційні зміни: підвищення концентрації Д-димерів до 335,8±42,9 нг/мл (при нормі 0-250 нг/мл), укорочення АЧТЧ до 21,3±0,9 с (при нормі 24-34 с), укорочення тромбінового часу до 13,4±2,8 с (при нормі 14-20 с). В результаті застосування удосконаленого алгоритму нормокоагуляція була досягнута у пацієнток підгрупи 5.2 на етапі прегравідарної підготовки.

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

Ефективність дії удосконаленого алгоритму на стан органів малого таза була оцінена за допомогою ультразвукового дослідження і доплерометрії. Отримані дані продемонстрували достовірне збільшення довжини, товщини і ширини тіла матки в референтному діапазоні в 5.2 підгрупі. Крім того, діагностовано статистично значиме збільшення М-ехо-камера до 9,5 мм, що має тришарову будову і відповідного периовуляторному періоду. Після удосконаленого алгоритму ехо-ознак зниженого оваріального резерву не були зафіксовані у жодної пацієнтки 5.2 підгрупи. Гіпоплазія матки і «тонкий» ендометрій не виявлялися в жодному випадку після застосування удосконаленого алгоритму.

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

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

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

Отже, удосконалений нами алгоритм дозволяє вливати на гіперкоагуляційні зміни в системі гемостазу, дозволяє нормалізувати оваріальну функцію, мікроциркуляцію в оперованому яєчнику, підготувати матку до планованої вагітності, призвести згортаючу систему крові до нормокоагуляції.

Проведено проспективне спостереження 23 пацієнток 6 групи, в яких вагітність настала, у середньому, через 7,3±0,8 місяців після АЯ. Перебіг першого триместру ускладнювався загрозою мимовільного аборту з відшаруванням хоріону в 4,3% випадків, що в 13 разів менше порівняно з ретроспективною 3 групою (54,8%). Репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації не було у жодної вагітної.

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

Передчасній розрив плодових оболонок мав місце в одному випадку (4,3%) проти 18 випадків (29,0%) в ретроспективній 3 групі. Крім того, спостерігалося

зниження в 4 рази частоти зустрічання аномалії пологової діяльності у вигляді швидкого перебігу пологів (4,3 і 16,1% відповідно). Післяпологовий період мав фізіологічний перебіг в 95,6% випадків. У 1 пацієнтки з ускладненим перебігом вагітності (відшарування хоріону) була патологічна крововтрата в об'ємі 550 мл в ранньому післяпологовому періоді, що зажадало ручного контролю порожнини матки і додаткового введення утеротонічних засобів. Дана жінка за результатами анкетування не мала в прегравідарному періоді чинників ризику тромбогеморагічних ускладнень. Усіх пацієнток своєчасно розроджено через природні пологові шляхи живим доношеним плодом. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар склала 7,4±0,4 бали на першій і 8,7±0,4 бали на п'ятій хвилинах. Крововтрата в післяродовому періоді була в межах 296,5±30 мл.

Отже, удосконалений алгоритм ведення жінок після оперативного лікування АЯ забезпечив у всіх 23 пролікованих пацієнток народження здорових дітей і відсутність акушерських ускладнень в 22 з них.

Отримані результати дають нам право рекомендувати удосконалений алгоритм для використання в закладах практичної охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлене теоретичне обґрунтування і практичне впровадження вирішення наукової проблеми сучасної гінекології та акушерства щодо підвищення ефективності діагностики й лікування безпліддя у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі, а також зниження частоти репродуктивних втрат в цих жінок на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що частота порушень репродуктивного здоров'я у жінок з апоплексією яєчника в анамнезі залишається достатньо високою, а загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи є недостатньо ефективними в аспекті зниження лікування безпліддя та зниження репродуктивних втрат.

2. Апоплексія яєчника чинить негативний вплив на стан оваріального резерву: зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника.

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

4. Гіпофункція яєчників після їх апоплексії клінічно проявляється у 80,4% випадків олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними матковими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складають 3,3±0,3 року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя становить 69,9% відповідно.

5. Дисгормональні зміни гіпофункції яєчників після їх апоплексії характеризувалися збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллерова гормону.

6. У 21,2% жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії має місце аутоімунний ґенез, що підтверджується гіпогонадізмом (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшенням об'єму яєчників до 2 $см^3$; наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах – від 11,4 до 17,5 Од/мл.

7. У 10,4% жінок з гіпофункцією яєчників після апополексії мають місце діагностичні критерії аутоімунного тиреоїдиту у поєднанні з маніфестним або стійким субклінічним гіпотиреозом, збільшенням об'єму щитоподібної залози та ехографічними ознаками (зниження ехогенності).

8. При оцінці результатів біопсії гіпофункціонуючих яєчників після апоплексії встановлено збереження примордіальних фолікулів у 36,6% випадках, наявності одного або декількох жовтих тіл – у 7,0% та фолікулярних кіст – у 5,6% випадках.

9. При кореляційному аналізі стимуляції яєчників після апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією естрадіолу в крові (p=0,61), що підтверджує ендогенний ґенез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Встановлено «помірний» зв'язок між розміром фолікулів (p=0,040), а також повна відсутність будь-якого взаємозв'язку з концентрацією фолікулостимулюючого гормону після пригнічення гонадтропної функції гіпофіза, дозою екзогенних гонадотропінів і тривалістю стимуляції яєчників.

10. Ефективність удосконаленого алгоритму лікування безпліддя у жінок з гіпофункцією яєчників після апоплексії становить 31,3%, при цьому у 50,0% пацієнток вагітність настає після першої спроби екстракорпорального запліднення з донацією ооцитів.

11. Перебіг вагітності та пологів у жінок після апоплексії яєчника характеризується високою частотою загрози переривання вагітності (54,8%), загострення хронічної інфекційної патології (51,6%), прееклампсії (38,7%), репродуктивних втрат (29,0%), аномаліями пологової діяльності (11,2%) та гіпотонічними кровотечами (14,5%).

12. Використання удосконаленого нами алгоритму прегравідарної підготовки дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат (з 29,0 до 8,6%), аномалій пологової діяльності (з 11,2 до 4,3%) та акушерських кровотеч (з 14,5 до 4,3%), а також попередити розвиток середньотяжких та тяжких форм прееклампсії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки стану оваріального резерву у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно проводити динамічну оцінку вмісту антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів впродовж шести менструальних циклів після операції.

2. З метою ранньої діагностики гіпофункції яєчників після апоплексії необхідна динамічна оцінка клінічних (характер менструальної функції), ендокринологічних (функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, надниркововазалозної і тиреоїдної систем), рівня аутоантіл до антигенів яєчників, гемостазіологічних (стан системного гемостазу) та ехографічних (об'єм яєчників та стан ендометрія).

3. При необхідності стимуляції овуляції у жінок із гіпофукцією яєчників після апоплексії слід додатково (крім агоністів гонадтропін-рилізинг гормону) використовувати високі дози етинілестрадіолу (в залежності від рівня естрадіолу) у поєднанні з антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота – 75 мг/добу та еноксапарин натрію – 20 мг/добу).

4. До комплексу прегравідарної підготовки у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно додатково включати ацетилсаліцилову кислоту – 75 мг/добу, еноксапарин натрію – 20 мг/добу та аргінін – 400 мг/добу протягом двох-трьох циклів до настання вагітності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Іщак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017;10:119–22.

2. Іщак ОМ. Віддалені наслідки апоплексії яєчника. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):92–7.

3. Іщак ОМ. Клінічні аспекти різних форм апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2018;1:92–5.

4. Іщак ОМ, Семків МР. Репродуктивна функція жінок з апоплексією яєчника. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1(21):80–3. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

5. Іщак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2(22):48–51. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

6. Іщак ОМ, Семків МР, Хміль МС. Вплив хірургічного втручання на пацієнток з апоплексією яєчника в аспекті збереження оваріального резерву та поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;3(92):66–9. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, узагальнення даних)*

7. Іщак ОМ. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2018;4:75–7.

8. Іщак ОМ. Анемічна форма апоплексії яєчника: діагностика та тактика ведення. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(1):108–16.

9. Іщак ОМ. Апоплексія яєчника як фактор ризику порушень репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(2):87–92.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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

28. Іщак ОМ. Тактика ведення жінок з різними формами апоплексії яєчників. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні

стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 20 березня 2018 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький. 2018;31(1):203.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування безпліддя та зниження частоти репродуктивних втрат у жінок із апоплексією яєчника в анамнезі на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Результати проведених досліджень свідчать, що апоплексія яєчника негативно впливає на стан оваріального резерву: зниження рівня антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів, що відбувається за рахунок крововиливу у строму, і локальної ішемії паренхіми яєчника з подальшим розвитком запалення та рубцювання. У порівняльному аспекті зниження оваріального резерву більше виражено (на 8%) у жінок із больовою формою апоплексії яєчника. Серед провідних чинників негативного впливу апоплексії яєчника на стан оваріального резерву є вік жінок (старше 35 років), повторні оперативні втручання з приводу апоплексії яєчника та використання ушивання яєчника під час зупинки кровотечі. Встановлено пряму корелятивну залежність між станом оваріального резерву та віком жінок (p=0,73); кількістю оперативних втручань (p=0,84) та обсягом ушивання яєчника (p=0,79). Для оцінки стану оваріального резерву у жінок після оперативного лікування апоплексії яєчника необхідно проводити динамічну оцінку вмісту антимюллерова гормону та числа антральних фолікулів впродовж шести менструальних циклів після операції. Гіпофункція яєчників після їх апоплексії клінічно проявляється у 80,4% олігоменореєю; у 10,5% – дисфункціональними матковими кровотечами та у 9,1% – вторинною аменореєю. Середні терміни виникнення гіпофункції яєчників складають 3,3±0,3 року після оперативного лікування апоплексії яєчника, а частота розвитку безпліддя – 69,9% відповідно. Дисгормональні зміни гіпофункції яєчника після їх апоплексії характеризуються збільшенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на фоні зменшення вмісту естрадіолу, загального тестостерону та антимюллерова гормону. У 21,2% жінок з гіпофункцією яєчників після їх апоплексії має місце аутоімунний ґенез, що підтверджується гіпогонадізмом (фолікулостимулюючий гормон > 40 МО/л; естрадіол < 80 пмоль/л), зменшенням об'єму яєчників до 2 $см^3$; наявністю аутоантитіл до антигенів яєчників у діагностичних титрах (від 11,4 до 17,5 Од/мл). У 10,4% жінок з гіпофункцією яєчників після їх апоплексії мають місце діагностичні критерії аутоімунного тиреоїдиту у поєднанні з маніфестним або стійким субклінічним гіпотиреозом, збільшенням об'єму щитоподібної залози і ехографічними ознаками (зниження ехогенності). При оцінці результатів біопсії гіпофункціонуючих яєчників після їх апоплексії встановлено збереження примордіальних фолікулів у 36,6%; наявності одного або декількох жовтих тіл – у 7,0% та фолікулярних кіст – у 5,6% випадках. При кореляційному аналізі стимуляції яєчників після їх апоплексії встановлена «сильна» залежність між діаметром максимального фолікула і максимальною концентрацією естрадіолу в крові (p=0,61), що підтверджує ендогенний ґенез високих рівнів естрадіолу та свідчить про нормальну функцію отриманих фолікулів. Встановлено «помірний» зв'язок між

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

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

ANNOTATION

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

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

Dissertation work is devoted to the increase of efficiency of diagnostics and treatment of infertility and decline of frequency of genesial losses for women with the apoplexy of ovary in anamnesis on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

The results of the conducted researches testify that ovarian apoplexy turns out negative influence on the state of ovarian reserve: decline of level of antimullerian hormone and number of antral follicles, which takes place due to a hemorrhage in strome and local ischemia of parenchima of ovary with subsequent development of inflammation and scarring. In the comparative aspect of decline of ovarian reserve anymore expressed (on 8%) for women with the pain form of apoplexy of ovary. Among the leading factors of negative influence of ovarian apoplexy there is age of women (more senior 35 years) on the state of ovarian reserve, repeated operative interferences concerning the apoplexy of ovary

and use of inseaming of ovary during the stop of bleeding. Direct correlative dependence is set between the state of ovarian reserve and age of women (p=0.73); by the amount of operative interferences (p=0.84) and volume of inseaming of ovary (p=0.79). For the estimation of the state of ovarian reserve for women after operative treatment of ovarian apoplexy it is necessary to conduct the dynamic estimation of content of antimullerian hormone and number of antral follicles during six menstrual cycles after an operation. Hypofunction of ovaries after their apoplexy clinically shows up in by a 80.4% oligomenorrhea; in 10.5% – disfunctial uterine bleeding and in 9.1% – second amenorrhea. Makes the middle terms of origin of hypofunction of ovaries 3.3±0.3 after operative treatment of ovarian apoplexy, and frequency of development of infertility – 69.9% respectively. The dishormonal changes of hypofunction of ovaries after their apoplexy are characterized by the increase of level of follicle-stimulating and luteinizing hormones on a background diminishing of content of estradiol, general terstosterone and to the antimullerian hormone. In 21.2% women with hypofunction of ovaries autoimmune genesis which is confirmed hypogonadism (follicle-stimulating hormone > 40 IU/l; estradiol < 80 pmole/l) takes place after their apoplexy, diminishing of volume of ovaries of to 2 $см^3$; by the presence of autoantibodies to the antigens of ovaries in diagnostic titles (from 11.4 to 17.5 U/ml). In 10.4% women with hypofunction of ovaries after their apoplexy the diagnostic criteria of autoimmune thyroiditis take place in combination with manifest or by a proof subclinical thyroprivia, increase of volume of thyroid and echographic signs (decline of echognicity). At the estimation of results of biopsy of hypofunctioning ovaries after their apoplexy the maintainance of primordial follicles is set in 36.6%; to the presence of one or a few yellow bodies – in 7.0% and follicle cysts – in 5.6% cases. At the cross-correlation analysis of stimulation of ovaries after their apoplexy «strong» dependence is set between the diameter of maximal follicle by the maximal concentration of estradiol in blood (p=0.61) which confirms endogenous genesis of high levels of estradiol and testifies to the normal function of the got follicles. «Moderate» connection is set between the size of follicles (p=0.040), and also complete absence of any intercommunication with the concentration of follicle-stimulating hormone after suppression of gonadotropic function of hypophysis, by the dose of exogenous gonadotropins and duration of stimulation of ovaries. With the purpose of early diagnostics of hypofunction of ovaries after their apoplexy it is necessary dynamic estimation of clinical (character of menstrual function); endocrinology (functional state of hypothalamo-pituitary-ovarian, adrenal gland and thyroid systems); a level of autoantibodies is to the antigens of ovaries; hemostasiological (state system to hemostasis) and echographic (volume of ovaries and state to endometrium). At a necessity stimulation of ovulation for women from hypofunction ovaries after their apoplexy it follows additionally (except for the agonists of gonadotropin-releasing hormone) to use the high doses of ethinylestradiol (depending on the level of estradiol) in combination from antiplatelet agents (acetylsalicylic acid – 75 mg/day and to enoxaparin sodium – 20 mg/day). Efficiency of the improved algorithm of treatment of infertility for women with hypofunction of ovaries after their apoplexy is 31.3%, here in 50.0% patients pregnancy comes after the maiden attempt in vitro fertilization from oocytes donation. Motion of pregnancy and births for women after the ovarian apoplexy is characterized by high-frequency of threat of breaking (54,8%); sharpening of chronic infectious pathology (51.6%); preeclampsia (38.7%); genesial losses (29,0%); by the anomalies of childbirth (11.2%) and low blood pressure bleeding (14.5%). To the complex of pregravid preparation for women after operative treatment of ovarian apoplexy it is necessary additionally to

include acetylsalicylic acid – 75 mg/day, enoxaparin sodium – 20 mg/day and arginine – 400 mg/day during 2-3 cycles to the offensive of pregnancy. The use of the algorithm of pregravid preparation improved by us allows to reduce frequency of genesial losses (from 29.0 to 8,6%); anomalies of childbirth (from 11.2 to 4.3%) and obstetric bleeding (from 14.5 to 4.3%), and also to warn development middling heavy and heavy forms of preeclampsia.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

17-ОП – 17-оксипрогестерон
АІТ – аутоімунний тиреоїдит
АМГ – антимюллерів гормон
АТ-овар. – аутоантитіла до антигенів яєчника
АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО – антитіла до тиреопороксидази
АФАЯ – анемічна форма апоплексії яєчника
АФС – антифосфоліпідний синдром
АЯ – апоплексія яєчника
БФАЯ – больова форма апоплексії яєчника
ВР – відносний ризик
ГФАЯ – геморагічна форма апоплексії яєчника
ГЯ – гіпофункція яєчників
ДІ – довірчий інтервал
Е2 – естрадіол
ЕЕ2 – етинілестрадіол
ІМТ – індекс маси тіла
ІП – індекс пульсації
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР – індекс резистентності
ІФА – імуноферментний аналіз
К – кортизол
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ОР – оваріальний резерв
П – прогестерон
ПІ – протромбінів індекс
РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси
Т – тестостерон
Т4 – тироксин
Т4 віл. – вільний тироксин
ТВУЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження
ТЕЗГ – тестостерон-естрадіол-зв’язуючий глобулін
Тзаг. – тестостерон загальний
ТТГ – тиреотропний гормон
УЗД – ультразвукове дослідження
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ЧАФ – число антральних фолікулів
OR – відношення шансів