

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЯКУНЧАК ЮЛІЯ РОМАНІВНА

УДК: 618.1- 036.11-089.888-089.168.1-06-02-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОЦІНКА РИЗИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКА РАННІХ І ПІЗНІХ
ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ
УРГЕНТНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ**

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Дякунчак Ю.Р.

Науковий керівник:

Пирогова Віра Іванівна,

доктор медичних наук, професор

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

Дякунчак Ю.Р. Оцінка ризику та профілактика ранніх і пізніх порушень репродуктивного здоров'я жінок після ургентних гінекологічних втручань. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання сучасної гінекологічної науки і практики, яке полягає у зниженні частоти порушень репродуктивного здоров'я в жінок, які перенесли ургентні гінекологічні втручання, шляхом удосконалення лікувальних і профілактичних заходів на основі визначення патогенетичних ланок репродуктивних порушень, клінічних, біохімічних, мікробіологічних і гормональних особливостей пацієнток.

Мета дослідження – знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я після ургентних гінекологічних операційних втручань у жінок репродуктивного віку шляхом удосконалення диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу раннього та пізнього післяопераційного періоду.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження: провести ретроспективний аналіз менеджменту жінок репродуктивного віку, що перенесли ургентні гінекологічні операції, в умовах реальної клінічної практики; дослідити клініко-параклінічні особливості раннього та віддаленого післяопераційного періоду в жінок репродуктивного віку після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника; визначити частоту і тип репродуктивних порушень в жінок репродуктивного віку після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого

утворення яєчника; вивчити метаболічні, імуно-гормональні зміни, стан мікробіоти піхви в післяопераційному періоді у жінок після ургентних гінекологічних операцій; науково обґрунтувати диференційовані лікувально-реабілітаційні заходи для відновлення та збереження репродуктивного здоров'я жінок після ургентних операційних втручань; удосконалити та оцінити ефективність комплексу диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів у жінок із ургентною гінекологічною патологією.

Відповідно до дизайну та методології дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації 200 жінок репродуктивного віку після невідкладних операцій, на другому етапі проведено проспективне дослідження за участі 135 жінок репродуктивного віку, оперованих в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника, 35 жінок після планових операцій на придатках матки та 30 умовно здорових жінок, які звертались для проведення профілактичних оглядів.

Встановлено нові аспекти патогенезу порушень репродуктивної функції у пацієток, які перенесли операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології (апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнене утворення яєчника), що полягають у дисгормональних і метаболічних порушеннях, активації прозапальних цитокінів, дисбіотичних порушеннях мікробіоти нижніх відділів статевих органів.

Реабілітаційна терапія в умовах реальної клінічної практики проводиться щодо обмеженого контингенту пацієток, які перенесли невідкладні операційні гінекологічні втручання. Відсутність патогенетично обґрунтованих інтра- та післяопераційних заходів після ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології зумовлює високий ризик безпліддя (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–13,612); нециклічного хронічного

тазового болю (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513).

Значна частота запальної і дисгормональної патології, репродуктивних втрат, штучного переривання вагітності до ургентного операційного втручання, рецидиви ургентної гінекологічної патології зумовлюють низький рівень реалізації репродуктивної функції у пацієнок досліджуваної когорти (37,7 %). Рецидиви функціональних кіст яєчника, порушення менструального циклу складають підвищений ризик невідкладних операційних втручань за відсутності відповідного лікування (ВР=4,317, 95% ДІ 2,303 – 8,091), а ризик позаматкової вагітності є високим за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз), ЗЗОМТ (ВР=2,779, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248).

Незалежно від типу ургентної патології, що зумовила операційне втручання, в післяопераційному періоді спостерігається зростання рівня експресії як про- так і протизапальних цитокінів. Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів залежить від тривалості доопераційного перебігу гострої гінекологічної патології та типу операційного втручання і пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу. Корекція на тривалість доопераційного перебігу хвороби, тип операційного втручання та наявність дефіциту вітаміну D виявляє відносно сильний зв'язок з більшою тривалістю періоду від моменту появи скарг до операційного втручання (коефіцієнт Пірсона $C=0,456$; критерій Хі квадрат 19,723; $p<0,001$); більша операційна травма зумовлює більш значне зростання рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,665$; критерій Хі квадрат 106,798; $p<0,001$); тяжкий дефіцит вітаміну D зумовлює знижену експресію протизапальних цитокінів за підвищення експресії прозапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,527$; критерій Хі квадрат 65,481, $p<0,001$).

Встановлено, що особливостями гормонального балансу жінок, що перенесли ургентні операції з приводу гострої гінекологічної патології є

тривала стрес-індукована гіперпролактинемія (15,0 %), нормогонадотропна дисфункція яєчників з ановуляцією та недостатністю лютеїнової фази, зниження рівня АМГ у 61,1 % пацієток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник до 12-го місяця після операції.

Факторами ризику рецидиву невідкладної гінекологічної патології є несвоєчасне виявлення та відсутність адекватної корекції у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (35,3 %); гормонального дисбалансу (26,5 %); метаболічних порушень безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (41,2 %).

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення заходів щодо профілактики та лікування репродуктивних порушень у жінок з невідкладною гінекологічною патологією на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей раннього та пізнього післяопераційного періодів та адекватної медикаментозної корекції виявлених порушень.

Застосування удосконаленого діагностичного та диференційованого лікувально-профілактичного комплексу заходів для пацієток після ургентних гінекологічних операційних втручань дозволяє зменшити тривалість післяопераційного болю на $3,8 \pm 0,3$ доби, інтенсивність больових відчуттів з другої доби після операції у 2,9 рази; знизити частоту запальних і незапальних післяопераційних ускладнень у 8,9 разів; досягти клініко-лабораторної нормалізації стану мікробіоти піхви у 95,5 % - 98,3 %; забезпечити встановлення овуляторного МЦ з повноцінною лютеїновою фазою і нормальним оваріальним резервом у 86,7 % проти 46,7 %; досягти бажаної вагітності природнім шляхом у 46,9 % проти 22,7 % в умовах в умовах реальної клінічної практики.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, гостра гінекологічна патологія, ургентні операції, апоплексія або ускладнене утворення яєчника, позаматкова вагітність, мікробіота піхви, дефіцит вітаміну D, безпліддя, реабілітація.

ANNOTATION

Dyakunchak Yu.R. Risk assessment and prevention of early and late reproductive health disorders in women after emergency gynecological interventions. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare, Specialty 222 Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific task of modern gynecological science and practice, which consists in reducing the frequency of reproductive health disorders in women who have undergone urgent gynecological interventions, by improving treatment and preventive measures based on the definition of pathogenetic links of reproductive disorders, clinical, biochemical, microbiological and hormonal characteristics of patients.

The purpose of the study is to reduce the frequency of reproductive health disorders after urgent gynecological surgical interventions in women of reproductive age by improving differentiated treatment and rehabilitation measures based on the study of clinical and paraclinical features of the course of the early and late postoperative period.

To achieve the goal, the following research tasks were set: to conduct a retrospective analysis of the management of women of reproductive age who underwent urgent gynecological operations in the conditions of real clinical practice; to investigate the clinical and paraclinical features of the early and remote postoperative period in women of reproductive age after emergency operations for ovarian apoplexy, ectopic pregnancy, complicated ovarian formation; determine the frequency and type of reproductive disorders in women of reproductive age after emergency operations for ovarian apoplexy, ectopic pregnancy, complicated ovarian formation; to study metabolic, immuno-hormonal changes, the state of vaginal microbiota in the postoperative period in women after urgent gynecological operations; to scientifically substantiate differentiated treatment and

rehabilitation measures for the restoration and preservation of women's reproductive health after urgent surgical interventions; to improve and evaluate the effectiveness of a complex of differentiated treatment and rehabilitation measures for women with urgent gynecological pathology.

According to the research design and methodology, the work was carried out in three stages to achieve the goal and solve the tasks. A retrospective analysis of the medical records of 200 women of reproductive age after emergency operations was carried out. At the second stage, a prospective study was conducted with the participation of 135 women of reproductive age who underwent emergency surgery for ovarian apoplexy, ectopic pregnancy, complicated ovarian formation, 35 women after planned operations on the appendages. uterus and 30 conditionally healthy women who applied for preventive examinations.

New aspects of the pathogenesis of reproductive function disorders in patients who underwent surgery for acute gynecological pathology were established, consisting of dyshormonal and metabolic disorders, activation of pro-inflammatory cytokines, dysbiotic of the microbiota of the lower genital organs.

It is shown that rehabilitation therapy in the conditions of real clinical practice is carried out for a limited contingent of patients who have undergone urgent gynecological surgical interventions. The lack of pathogenetically justified intra- and postoperative measures after urgent operations for acute gynecological pathology leads to a high risk of infertility (OR=12.613, 95% CI 6.304–25.234); AMC (OR=8.536, 95% CI 3.159–23.069); dysmenorrhea (OR=6.926, 95% CI 3.524–13.612); non-cyclical chronic pelvic pain (OR = 2.660, 95% CI 1.461–4.844); dyspareunia (OR=1.918, 95% CI 1.047–3.513).

It has been proven that a significant frequency of inflammatory and dyshormonal pathology, reproductive losses, artificial termination of pregnancy before urgent surgical intervention, relapses of urgent gynecological pathology cause a low level of realization of reproductive function in patients of the studied cohort (37.7%).

It was established that recurrences of functional ovarian cysts, menstrual cycle disorders, constitute an increased risk of urgent surgical interventions in the absence of appropriate treatment (RR=4.317, 95% CI 2.303 – 8.091), the risk of ectopic pregnancy is high in the presence of previous inflammatory processes of the lower genital tract; sexually transmitted diseases (chlamydia, trichomoniasis), PID (RR=2.779, 95% CI 1.818 – 4.248).

It has been proven that regardless of the type of urgent pathology that led to the surgical intervention, in the postoperative period there is an increase in the level of expression of both pro- and pro-inflammatory cytokines. The imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines depends on the duration of the preoperative course of acute gynecological pathology and the type of surgical intervention and is associated with severe calcidiol deficiency. Correction for the duration of the preoperative course of the disease, the type of surgical intervention, and the presence of vitamin D deficiency reveals a relatively strong relationship with a longer period from the onset of complaints to surgical intervention (Pearson coefficient $C=0.456$; Chi-square test 19.723; $p<0.001$); greater surgical trauma leads to a more significant increase in the levels of both pro- and anti-inflammatory cytokines (Pearson's coefficient $C=0.665$; Chi-square test 106.798; $p<0.001$); the presence of a severe deficiency of vitamin D leads to a reduced expression of anti-inflammatory cytokines due to an increase in the expression of pro-inflammatory cytokines (Pearson's coefficient $C=0.527$; Chi-square test 65.481, $p<0.001$).

It was established that the features of the hormonal balance of women who underwent urgent operations for acute gynecological pathology are long-term stress-induced hyperprolactinemia (15.0%), normgonadotropic dysfunction of the ovaries with anovulation and luteal phase insufficiency, a decrease in the level of AMH in 61.1% of patients with the effect of surgical energies on the affected ovary up to the 12th month after the operation.

It is shown that the risk factors of recurrence of urgent gynecological pathology are untimely detection and lack of adequate correction in the postoperative period of dysbiotic and inflammatory processes of the lower genital

tract (35.3%); hormonal imbalance (26.5%); lack of systematicity and short duration of hormonal therapy of metabolic disorders (55.9%); lack of early and repeated systemic anti-inflammatory and anti-adhesion therapy (41.2%).

The need to improve measures for the prevention and treatment of reproductive disorders in women with urgent gynecological pathology based on the study of clinical and paraclinical features of the early and late postoperative periods and adequate medication correction of the detected disorders is scientifically substantiated.

The use of an improved diagnostic and differentiated treatment-prophylactic complex of measures for patients after urgent gynecological surgical interventions allows to reduce the duration of postoperative pain by 3.8 ± 0.3 days, the intensity of pain sensations from the second day after the operation by 2.9 times; reduce the frequency of inflammatory and non-inflammatory postoperative complications by 8.9 times; achieve clinical and laboratory normalization of the state of the vaginal microbiota by 95.5% - 98.3%, respectively; ensure the establishment of ovulatory MC with a full-fledged luteal phase and normal ovarian reserve in 86.7% of cases against 46.7%; achieve the desired pregnancy naturally in 46.9% of cases against 22.7% in the conditions of real clinical practice.

Key words: reproductive health, acute gynecological pathology, urgent operations, apoplexy or complicated ovarian formation, ectopic pregnancy, vaginal microbiota, vitamin D deficiency, infertility, rehabilitation

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142> (Здобувачем проведено

набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4 (59):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262770>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

3. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ, Охавська П. Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 34-37. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265472> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

4. Дякунчак ЮР. Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61):61-64. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267687>.

5. Dyakunchak Yu.R. Assessment of immune-hormonal balance in women of reproductive age after urgent surgical interventions. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4 (2):64-69. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-7UDC 618.177:618.13

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

6. Dyakunchak Y, Pyrohova V. Risk assessment of reproductive health disorders in women after urgent gynecology interventions. Gynecological and Reproductive Endocrinology and metabolism (GREM). 2020; 1 (Suppl.1):446. *(Здобувачем набрано клінічний матеріал, аналіз результатів дослідження, підготовка тез до друку).*

7. Pyrohova VI, Dyakunchak YR, Shurpyak SO. Assessment of women's reproductive health after urgent gynecological surgeries. European gynecology Obstetrics. 2021; 3 (Suppl.1): 181. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до друку).*

8. Дякунчак ЮР. Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку. В: Тези наук.-практ. конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт 09-11; Львів. Львів; 2019. с. 46–47.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

9. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Порухення репродуктивної функції жінок при кистах яєчників. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ; 2020. с.22-23. <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/МКМН11.pdf>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до друку).*

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ УРГЕНТНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	23
1.1. Гострий живіт в гінекології як актуальна медико-соціальна проблема.....	23
1.2. Репродуктивні наслідки ургентних операцій з приводу гострих гінекологічних захворювань.....	32
1.3. Сучасні принципи відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли невідкладні операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології	37
Висновки до розділу 1.....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Дизайн дослідження.....	47
2.2. Методи дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ УРГЕНТНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ.....	58
Висновки до розділу 3.....	68
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ОБСТЕЖЕНОЇ КОГОРТИ.....	70
Висновки до розділу 4	92
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАНЬОГО ТА ВІДДАЛЕНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГІНЕКОЛОГІЧНІ УРГЕНТНІ ОПЕРАЦІЇ.....	94

5.1. Особливості імунно-гормонального балансу жінок репродуктивного віку, які перенесли гінекологічні ургентні операції.....	95
5.2. Стан мікробіоти піхви у жінок основної когорти.....	105
Висновки до розділу 5.....	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	112
ВИСНОВКИ.....	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
ДОДАТОК А.....	164
ДОДАТОК Б.....	166

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

АА	–	Артифіційний аборт
АВ	–	Аеробний вагініт
АВВ	–	Аномальні вагінальні виділення
АМК	–	Аномальні маткові кровотечі
АТ-ТПО	–	Антитіла до тиропероксидази
АЯ	–	Апоплексія яєчника
БВ	–	Бактеріальний вагіноз
ВІЛ	–	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВПГ-II	–	Вірус простого герпесу II типу
ВР	–	Відносний ризик
ВШ	–	Відношення шансів
ДІ	–	Довірчий інтервал
ДРТ	–	Допоміжні репродуктивні технології
Е	–	Естрадіол
ІІ	–	Інтерлейкін
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ІПСШ	–	Інфекції, що передаються статевим шляхом
КГК	–	Комбіновані гормональні контрацептиви
ЛГ	–	Лютеїнізуючий гормон
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МЦ	–	Менструальний цикл
ОАГА	–	Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез
П	–	Прогестерон
ПВ	–	Позаматкова вагітність
ПП	–	Передчасні пологи

ПМС	–	Передменструальний синдром
ПЛР	–	Полімеразна ланцюгова реакція
ПЛ	–	Пролактин
СВ	–	Самовільний викидень
СПКЯ	–	Синдром полікістозних яєчників
ТТГ	–	Тиреотропний гормон
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
ФКЯ	–	Функціональні кісти яєчників
ФСГ	–	Фолікулостимулюючий гормон
ХЗЗОМТ	–	Хронічні запальні захворювання органів малого тазу
ЩЗ	–	Щитоподібна залоза
Ме	–	Медіана

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий живіт в гінекології є причиною ургентних операційних втручань, частота яких, на протязі тривалого часу немає тенденції до зниження [2, 9, 21, 50, 167, 181]. Омолодження гінекологічної патології зумовлює зростання ургентних операцій у молодих жінок, які ще не реалізували репродуктивну функцію, що визначає демографічну і медико-соціальну значимість проблеми післяопераційних репродуктивних порушень [239, 242, 289]. Недосконалість ефективних реабілітаційних заходів та обґрунтованої післяопераційної протирецидивної терапії, рецидивний характер гострої гінекологічної патології призводять до ранніх та віддалених ускладнень, які негативно впливають на репродуктивну функцію жінок [7, 116, 172, 252, 309].

Багато досліджень присвячено вивченню вибору методів та обсягів операційного втручання при невідкладній патології, однак наслідки та частота репродуктивних порушень, оцінка майбутнього репродуктивного потенціалу оперованих пацієнток вивчені недостатньо [8, 10, 58, 77, 118, 170]. Залишаються недостатньо дослідженими чинники ризику та частота репродуктивних порушень, адекватний час й обсяг реабілітаційних заходів після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчників, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчників [17, 25, 31, 142, 151, 164], що стало підставою для проведення нашого наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького та є фрагментом науково-дослідної робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди»

(№ державної реєстрації 0117U001075, терміни виконання 2017-2019 рр.) та «Вивчення впливу патогенетичних чинників порушень репродуктивної системи на розвиток акушерської та гінекологічної патології, наукове обґрунтування удосконалення методів їх корекції, профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0120U002140, терміни виконання 2020-2024 рр.)

Дисертант є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета дослідження – знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я після ургентних гінекологічних операційних втручань у жінок репродуктивного віку шляхом удосконалення диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу раннього та пізнього післяопераційного періоду.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Провести ретроспективний аналіз менеджменту жінок репродуктивного віку, що перенесли ургентні гінекологічні операції, в умовах реальної клінічної практики.

2. Дослідити клініко-параклінічні особливості раннього та віддаленого післяопераційного періоду в жінок репродуктивного віку після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника.

3. Визначити частоту і тип репродуктивних порушень в жінок репродуктивного віку після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника.

4. Вивчити метаболічні, імуно-гормональні зміни, стан мікробіоти піхви в післяопераційному періоді у жінок після ургентних гінекологічних операцій.

5. Науково обґрунтувати комплекс диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів для відновлення та збереження репродуктивного здоров'я жінок після ургентних операційних втручань.

6. Удосконалити та оцінити ефективність комплексу диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів у жінок із ургентною гінекологічною патологією.

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я жінок після ургентних гінекологічних операцій.

Предмет дослідження: перебіг до- і післяопераційного періоду у жінок після ургентних операційних втручань з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника, імуногормональний гомеостаз, метаболічні порушення, мікробіота піхви, реабілітація репродуктивної функції.

Методи дослідження: анкетні, клінічні, біохімічні, інструментальні, ультрасонографічні, імунохемілюмінесцентні, бактеріоскопічні, молекулярно-біологічні, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Встановлено нові аспекти патогенезу порушень репродуктивної функції у пацієток, які перенесли операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології (апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнене утворення яєчника), що полягають у дисгормональних і метаболічних порушеннях, активації прозапальних цитокінів, дисбіотичних порушеннях мікробіоти нижніх відділів статевих органів.

Показано, що реабілітаційна терапія в умовах реальної клінічної практики проводиться щодо обмеженого контингенту пацієток, які перенесли невідкладні операційні гінекологічні втручання. Відсутність патогенетично обґрунтованих інтра- та післяопераційних заходів після ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології зумовлює високий ризик безпліддя (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–13,612); нециклічного хронічного тазового болю (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513).

Доведено, що значна частота запальної і дисгормональної патології, репродуктивних втрат, штучного переривання вагітності до ургентного операційного втручання, рецидиви ургентної гінекологічної патології зумовлюють низький рівень реалізації репродуктивної функції у пацієнок досліджуваної когорти (37,7 %).

Встановлено, що рецидиви функціональних кіст яєчника, порушення менструального циклу, складають підвищений ризик невідкладних операційних втручань за відсутності відповідного лікування (ВР=4,317, 95% ДІ 2,303 – 8,091), а ризик позаматкової вагітності є високим за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз), ЗЗОМТ (ВР=2,779, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248, NNT 1,649).

Доведено, що незалежно від типу ургентної патології, що зумовила операційне втручання, в післяопераційному періоді спостерігається зростання рівня експресії як про- так і протизапальних цитокінів. Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів залежить від тривалості доопераційного перебігу гострої гінекологічної патології та типу операційного втручання (лапаротомія&лапароскопія) і пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу. Корекція на тривалість доопераційного перебігу хвороби, тип операційного втручання та наявність дефіциту вітаміну D виявляє відносно сильний зв'язок з більшою тривалістю періоду від моменту появи скарг до операційного втручання (коефіцієнт Пірсона $C=0,456$; критерій Хі квадрат 19,723; $p<0,001$); більша операційна травма (лапаротомія), зумовлює більш значне зростання рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,665$; критерій Хі квадрат 106,798; $p<0,001$); наявність тяжкого дефіциту вітаміну D зумовлює знижену експресію протизапальних цитокінів за підвищення експресії прозапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,527$; критерій Хі квадрат 65,481, $p<0,001$).

Встановлено, що особливостями гормонального балансу жінок, що перенесли ургентні операції з приводу гострої гінекологічної патології є

тривала стрес-індукована гіперпролактинемія (15,0 %), нормогонадотропна дисфункція яєчників з ановуляцією та недостатністю лютеїнової фази, зниження рівня АМГ у 61,1 % пацієток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник до 12-го місяця після операції.

Показано, що факторами ризику рецидиву невідкладної гінекологічної патології є несвоєчасне виявлення та відсутність адекватної корекції у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (35,3 %); гормонального дисбалансу (26,5 %); метаболічних порушень безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (41,2 %).

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення заходів щодо профілактики та лікування репродуктивних порушень у жінок з невідкладною гінекологічною патологією на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей раннього та пізнього післяопераційного періодів та адекватної медикаментозної корекції виявлених порушень.

Застосування удосконаленого діагностичного та диференційованого лікувально-профілактичного комплексу заходів для пацієток після ургентних гінекологічних операційних втручань дозволяє зменшити тривалість післяопераційного болю на $3,8 \pm 0,3$ доби, інтенсивність больових відчуттів з другої доби після операції у 2,9 рази; знизити частоту запальних і незапальних післяопераційних ускладнень у 8,9 разів; досягти клініко-лабораторної нормалізації стану мікробіоти піхви 95,5 % - 98,3 % відповідно; забезпечити встановлення овуляторного МЦ з повноцінною лютеїновою фазою і нормальним оваріальним резервом у 86,7 % випадках проти 46,7 %; досягти бажаної вагітності природнім шляхом у 46,9 % випадках проти 22,7 % в умовах реальної клінічної практики.

Практичне значення одержаних результатів.

На основі отриманих результатів удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо

попередження та лікування репродуктивних порушень у жінок, що перенесли ургентні операційні втручання внаслідок гострої гінекологічної патології. Результати дослідження та удосконалений лікувально-профілактичний комплекс впроваджено у роботу КНП ЛОР Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення, КНП Львівська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Луцького клінічного пологового будинку, Волинської обласної клінічної лікарні.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Ретроспективний аналіз медичної документації, клінічне обстеження хворих, анкетування, забір матеріалу для досліджень виконувались автором особисто. Здобувачем проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, здобувачу належали проведення обстеження хворих, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено комплекс диференційованих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для попередження й усунення репродуктивних порушень у жінок, що перенесли ургентні операційні втручання внаслідок гострої гінекологічної патології, забезпечено їх впровадження у практику роботи органів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на науково-

практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Репродуктивні аспекти гінекологічної патології» (Львів, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 2020); Фаховій школі "Репродуктивне здоров'я від А до Я" (Львів, 2021); V Міжнародному науково-практичному Конгресі «Медицина України – європейський вибір» (Івано-Франківськ, 2021); IV міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів (Київ, 2021); 19 World Congress of Gynecological endocrinology (Флоренція, Італія, 2020); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, Україна, 2020); 14 Congress of the European Society of Gynecology (Венеція, Італія; 2021); розширеному міжкафедральному фаховому семінарі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, грудень 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 4 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 312 посилань, з них 114 – кирилицею, 198 – латиницею і займає 33 сторінки. Робота ілюстрована 23 таблицями і 8 рисунками.

РОЗДІЛ I

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ УРГЕНТНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Питання репродуктивного здоров'я нації завжди були одним з пріоритетних напрямків державної політики в Україні [3, 22, 95, 98]. Особливої значимості збереження репродуктивного здоров'я набуває в останні роки з огляду негативного впливу широкого кола медико-соціальних, економічних, демографічних проблем на стан як загального, так і репродуктивного здоров'я жінок [33, 35, 45, 50, 64, 100, 110].

Сучасні зміни репродуктивної поведінки населення (відтермінування народження першої дитини після 30 років), омолодження гінекологічної патології (доброякісні пухлинні захворювання матки і придатків, безпліддя), яка часто вимагає проведення хірургічних втручань до реалізації генеративної функції, зростання частоти гострої гінекологічної патології (апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнені утворення яєчника), зумовлюють значний рівень порушень репродуктивного здоров'я, зниження фертильності, розвиток тазового больового синдрому, акушерські та перинатальні ускладнення, погіршення якості життя на загал [51, 85, 87, 114].

Саме проблема відновлення репродуктивного здоров'я жінок після невідкладних операцій з приводу гострої гінекологічної патології, які переносить майже третина пацієнток гінекологічних стаціонарів, набуває все більшої соціальної та медичної значущості [54, 80, 135, 141, 146, 161].

1.1. Гострий живіт в гінекології як актуальна медико-соціальна проблема

Термін «гострий живіт» є збірним поняттям, що об'єднує групу захворювань, різних за етіологією та патогенезом, серед яких хірургічна патологія (гострий апендицит, гострий холецистит, гострий панкреатит,

кишкова непрохідність), гінекологічні захворювання (апоплексія яєчника, перекрут ніжки кісти, порушення кровопостачання міоматозного вузла, позаматкова вагітність тощо), ускладнення вагітності, пологів і післяпологового періоду, захворювання, пов'язані з органами, які розташовані поза червону порожниною (гострий пієлонефрит, ниркова колька; пневмонія тощо) [5, 21, 63, 190, 289, 293].

Актуальність даної патології обумовлена її високою частотою та пов'язаних з нею ускладнень [46, 52, 57, 67, 115, 286]. Усі захворювання з картиною «гострого живота» вимагають негайної госпіталізації хворих, своєчасної діагностики патології та надання невідкладної допомоги. Симптомокомплекс «гострого живота», як правило, зумовлює екстрене хірургічне втручання [32, 244, 254, 261, 281]. Водночас, гострі гінекологічні захворювання є неоднорідними за своєю етіологією та патогенезом [96, 123, 131, 145, 192]. Серед гінекологічних причин симптомокомплексу «гострого живота» умовно виділяють три групи патологій, що пов'язані з внутрішньочервону кровотечею, порушенням кровопостачання органу або запальними процесами придатків матки з залученням тазової очеревини [21, 61, 73].

Класифікація станів із клінікою «гострого живота» в гінекології виділяє [21]:

I. Гострі внутрішньочервоні кровотечі:

- порушена позаматкова вагітність;
- апоплексія яєчника.

II. Порушення кровопостачання внутрішніх статевих органів жінки:

- перекрут ніжки пухлини та пухлиноподібних утворень яєчника;
- перекрут та/або некроз міоматозного вузла.

III. Гострі запальні захворювання внутрішніх статевих органів із залученням очеревини в запальний осередок: піосальпінкс, піовар, пельвіоперитоніт, перитоніт.

Симптомокомплекс «гострого живота» в гінекологічній практиці може бути зумовлений ятрогенними пошкодженнями матки, гіперстимуляцією яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), пошкодженням цілісності органів при травмах малого тазу тощо.

Незважаючи на різні причини, симптоматика гострого живота в гінекології має багато спільних рис: раптова поява болю серед повного здоров'я (біль частіше починається внизу живота, поступово посилюючись і поширюючись по всьому животу); нудота, блювота; порушення відходження кишкових газів та калу; симптоми подразнення очеревини [140, 225].

Клінічні особливості симптомокомплексу «гострого живота» зумовлюються різним етіопатогенезом розвитку: ектопічна імплантація плідного яйця може бути пов'язана як з особливостями його ферментативної активності, так із порушенням транспорту заплідненої яйцеклітини матковою трубою внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого тазу [137]; апоплексія яєчника найчастіше пов'язана з гормональним дисбалансом [149, 176], перекрут придатків матки може бути пов'язаний зі збільшенням розмірів новоутворення, анатомічними особливостями зв'язкового апарату тазових органів, зокрема, лівий яєчник рідше піддається ризику перекруту через більш коротку зв'язку і анатомічне обмеження рухливості сигмовидною кишкою [139, 146, 163, 202, 231].

Лідерами серед невідкладних гінекологічних захворювань традиційно залишаються позаматкова вагітність (ПВ) та апоплексія яєчника (АЯ). У структурі причин симптомокомплексу «гострого живота» на долю порушеної трубної вагітності припадає близько 42% [84, 117, 129], апоплексії яєчника або розриву кісти – 19% [176, 201, 222], перекруту ніжки утворення яєчника – 8-15% [62, 144, 150, 173, 236], гострого запалення органів малого тазу – близько 25% [34, 107, 219].

На даний не прослідковується тенденції до зменшення частоти позаматкової вагітності у жінок репродуктивного віку [169, 286]: на сьогодні на 100 вагітностей, що завершилися народженням дітей, припадає 2,4

випадки, або 1,25-14 на 1000 зареєстрованих вагітностей [153, 232], зростає кількість нетипової локалізації позаматкової вагітності [12, 125, 291]. Не дивлячись на прогрес сучасної медичної науки і практики, ПВ залишається в першій п'ятірці серед причин материнської смертності в ранні терміни гестації, на її долю припадає 9,2 % від всіх смертей, пов'язаних з вагітністю [161, 250].

Класифікація позаматкової вагітності за МКХ-10.

1. За локалізацією плідного яйця:

O00 Абдомінальна (черевна) вагітність

O00.1 Трубна вагітність –

- вагітність у матковій трубі;
- розрив маткової труби внаслідок вагітності;
- трубний аборт.

O00.2 Яєчникова вагітність

O00.8 Інші форми позаматкової вагітності –

- шийкова вагітність;
- комбінована ПВ;
- в розі матки;
- внутрішньозв'язкова ПВ;
- в брижі матки.

O00.9 Позаматкова вагітність не уточнена

2. За перебігом:

- прогресуюча;
- порушена (трубний аборт, розрив маткової труби);
- завмерла вагітність.

До основних етіологічних чинників виникнення ПВ належать запальні захворювання органів репродуктивної системи в анамнезі; захворювання, що передаються статевим шляхом, в першу чергу хламідіоз, гонорея; хронічний ендометрит; ПВ в анамнезі; злуковий процес в порожнині малого тазу після перенесених операційних втручань; гормональні порушення; генітальний

інфантилізм; генітальний ендометріоз; тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів; хірургічна стерилізація; екстракорпоральне запліднення [158, 205, 214, 224, 234, 259, 276, 282].

Особливістю ПВ на тлі гормональних порушень є імплантація плідного яйця у анатомічно незмінених трубах, що зумовлено порушенням скоротливої активності маткових труб [177, 196]. Однак головним чинником залишається запальний процес фаллопієвої труби, який пошкоджує як її слизову, так і викликає зміну її анатомічної будови [259, 279].

Частота трубної вагітності є переважаючою (97 %) серед інших локалізацій ектопічних вагітностей, при цьому найчастіше імплантація плідного зустрічається в ампулярному відділі маткової труби (78 %), істмічна локалізація – у 12 %, фімбріальна – у 5 %, інтерстиційна – у 2 % [214, 243]. Місце імплантації, як правило, зумовлює клінічну картину ПВ та терміни, за яких відбувається її переривання – четвертий-шостий або сьомий-восьмий тижні [122, 140, 241].

Однією з причин розвитку внутрішньочеревних кровотеч є апоплексія яєчника (АЯ), яка у сучасній науковій літературі визначається як стан, за якого відбувається «крововилив у яєчник, що стався раптово і супроводжується порушенням цілісності його тканини з кровотечею в черевну порожнину» хоча присутні й інші терміни щодо зазначеної патології – «гематома яєчника», «кровотеча з яєчника», «розрив кісти жовтого тіла», «розрив яєчника» [13, 21, 197, 237].

Проблема АЯ впродовж тривалого часу зберігає свою актуальність, що зумовлено тенденцією до збільшення частоти захворювання, значним зростанням серед контингенту хворих пацієнок раннього репродуктивного віку, високою частотою рецидивів [227, 229]. Частота АЯ серед причин внутрішньочеревної кровотечі складає від 0,5 до 2,5%, а 40% пацієнок потребують проведення екстреного хірургічного втручання [227, 238]. Частка госпіталізованих хворих з причини внутрішньочеревних кровотеч при АЯ

складає від 0,5% до 3,0 % від усіх стаціонарних хворих гінекологічних відділень [57, 187, 198].

Зростання частоти АЯ в умовах сьогодення пов'язується зі змінами навколишнього середовища та впливом ксенобіотиків, збільшенням частоти порушень менструальної функції, особливо у ранньому репродуктивному віці, стресовими ситуаціями у суспільстві та особистісному житті тощо [47, 108, 237]. Занепокоєння викликає зростання у віковій структурі пацієнток із АЯ жінок розквіту репродуктивного віку – 75 % пацієнток із АЯ молодше 30 років [149, 159, 212, 223].

Апоплексія яєчника може відбутися у різні фази менструального циклу, проте найчастіше це буває в період овуляції або у стадії васкуляризації та розквіту жовтого тіла (II фаза менструального циклу) [227]. З іншого боку, апоплексія яєчників є частим ускладненням новоутворень яєчників – кіст жовтого тіла, функціональних і фолікулярних кіст та ендометріом [53, 264, 312], поширеність яких за останні двадцять років зросла з 6-11 до 19-25 % серед гінекологічних хворих [274].

Закономірно, що більшість дослідників констатують наявність у пацієнток з АЯ дисбалансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, що проявляється порушеннями овуляції внаслідок дискордантних змін секреції фолікулостимулюючого (ФСГ) та/або лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, недостатністю лютеїнової фази на тлі різкого зниження рівня прогестерон в крові [13, 21, 197, 237].

Морфологічним субстратом АЯ у більшості випадків є функціональні кісти яєчників: функціональні та фолікулярні кісти (14,0-17,9 %), кісти жовтого тіла (60,0-80,0%) та ендометріоми яєчника – 2,0-4,5 % [30, 136, 176, 201, 222, 246, 273]. В останні роки з поширенням застосування допоміжних репродуктивних технологій спостерігається зростання внутрішньочеревних кровотеч на тлі порушення цілісності текалютеїнових кіст яєчника [248, 265].

Чинниками розвитку АЯ можуть бути травма живота, фізичне навантаження, статевий акт, порушення овуляції, неправильне положення

матки, здавлення судин пухлиною, що порушує яєчниковий кровотік, злуковий процес в малому тазі, є випадки «безпричинного» розриву яєчника в стані спокою або під час сну, виникнення на тлі захворювань крові із порушенням її загортальної здатності, прийому антикоагулянтів [20, 152, 210, 237, 268].

За клінічним перебігом розрізняють больову, анемічну (геморагічну) та змішану форму апоплексії яєчника, а переважна симптоматики та величина гемоперитонеуму визначають тактику ведення пацієток [20, 198, 237]. Овуляція, потужна васкуляризація жовтого тіла, передменструальна гіперемія яєчника можуть зумовлювати утворення гематоми, яка, в свою чергу, спричиняє анемічну форму АЯ. За наявності больового синдрому, зумовленого порушенням цілісності тканини яєчника, та при незначній кровотечі, розвивається больова форма апоплексії яєчника, а при їх поєднанні – змішана [187, 298, 310].

Щодо пухлинних станів яєчників, які можуть спричиняти розвиток симптомокомплексу «гострого живота», увагу привертає зростання частоти пухлиноподібних утворень (58,8 %) та справжніх пухлин яєчників (39,1 %) [23, 26, 102, 182, 290, 274, 312], серед яких за гістологічними типами найчастіше зустрічаються фолікулярні кісти яєчників (від 40 до 70 % усіх кістозних утворень яєчників), кісти жовтого тіла (2 до 20 %) та ендометріоми (від 5 до 12 %), тоді як частка текалютеїнових кіст не перевищує 1-2 % [13, 23, 101, 187, 237, 302]. Ряд авторів зазначає, що у кожній третій жінки існує ризик оваріальної кровотечі, пов'язаної з персистенцією доброякісних кістозних утворень [24, 187, 237].

Серед хворих з гінекологічними захворюваннями, які потребують ургентної допомоги, окрему групу складають жінки з порушенням кровопостачання пухлин матки та придатків матки внаслідок перекруту чи порушення цілісності капсули [133, 168, 231, 235, 249, 257, 295]. Схильність до порушення кровопостачання пухлини внаслідок перекруту зумовлена гістологічною структурою пухлини (частіше це дермоїдні утворення),

рухомістю, виразністю «анатомічної ніжки» [133, 199, 220, 236, 269]. Гістохімічні некротичні зміни в пухлинах залежать від швидкості повороту пухлини, ступеня перекручування її по осі, а також від виду судинного стазу. Венозний стаз за перекруту утворення яєчника супроводжується венозним застоєм, крововиливом у паренхіму, а іноді – порушенням цілісності стінки з внутрішньочеревною кровотечею, за артеріального стазу відбуваються некротичні зміни в тканинах пухлини з клінікою перитоніту [200, 226, 287].

Заслужують на увагу дослідження стану вагінальної мікробіоти у пацієнок з гострою незапальною гінекологічною патологією [16, 36, 105, 207, 256]. За багатьма даними, мікробіота статевих шляхів хворих з безпліддям після перенесених операційних втручаннях на придатках матки характеризується високою контамінацією патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами та поширенням інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом [48, 74, 92], що визначає необхідність проведення адекватної діагностики і відповідного лікування [14, 60].

На даний час роль дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту в репродуктивній та гострій гінекологічній патології практично не викликає сумнівів і заперечень [44, 189, 207, 285, 311]

Ще одним аспектом досліджень етіопатогенезу гінекологічних захворювань є вивчення зв'язку репродуктивних порушень з нестачею і дефіцитом вітаміну D [15, 40, 88, 103, 283]. Дослідження, проведені в різних країнах, свідчать про проблему недостатності/дефіциту вітаміну D незалежно від географічних широт у людей різного віку, національності, надходження вітаміну D з їжею.

З'являється все більше даних про роль дефіциту вітаміну D в патогенезі не лише патології кісткової системи, а й ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії, інсулінорезистентності, СПКЯ, ендометріозу, лейоміоми матки, артеріальної гіпертензії, запалення, аутоімунної та онкологічної патології, патології вагітності, раку різної локалізації, передчасної смерті [69, 88, 04,

111, 128, 160, 260, 263, 270]. Механізми, що лежать в основі взаємозв'язку низьких рівнів 25(ОН) D й ожиріння, не до кінця вивчені [270].

In vitro доведено прямий вплив вітаміну D на синтез АМГ та розвиток фолікулів, є дані, високі рівні вітаміну D асоційовані з високим оваріальним резервом, а гіповітаміноз D може бути одним із факторів, що призводить до передчасного виснаження яєчників [283].

Львівська область розташована в межах 48° - 50° північної широти, належить до регіонів зі значною хмарністю протягом року, що є передумовою розвитку недостатності / дефіциту вітаміну D у широких верств населення, у тому числі жінок репродуктивного віку, які були предметом нашого спостереження та жителями Львівської області [90, 91].

Враховуючи географічне розташування Львівського регіону, для оцінки D-статусу організму жінок ми спирались на сучасні світові рекомендації експертів, за якими за оптимальний приймали рівень 25(ОН)D 30-50 нг/мл, нестачу – 20-30 нг/мл, 10-19,9 нг/мл – за дефіцит вітаміну D, менше 12 нг/мл – важкий дефіцит вітаміну D. Рекомендації зі споживання з їжею холекальциферолу, які найбільш розповсюджені на сьогодні, були запропоновані в якості величини, достатньої для підтримки 25 (ОН) D в сироватці крові на рівні 20 нг/мл [204]. Однак для більшості населення з недостатністю і дефіцитом вітаміну D такої кількості для досягнення рекомендованого рівня 25(ОН)D у сироватці крові (50-60 нг/мл) недостатньо [157, 216, 263, 270, 283].

Отримані на сьогодні дані свідчать, що вітамін D бере участь у регуляції проліферації і диференціювання клітин всіх органів і тканин, у тому числі клітин крові й імунокомпетентних клітин. Плейотропна активність вітаміну D розглядається сьогодні як важливий чинник профілактики ряду патологічних процесів ряду органів, в тому числі репродуктивних. Експериментальне дослідження змін, що відбуваються у структурі яєчників в умовах дефіциту вітаміну D у лабораторних тварин показало, що при експериментальному D-гіповітамінозі у щурів будова

яєчників супроводжується порушенням дозрівання фолікулів, утворенням кіст, відсутністю жовтих тіл, перебудовою судинного компоненту та склерозуванням строми, що на сьогоднішній день розглядається як один з чинників патології, що спричиняє виникнення симптомокомплексу гострого живота в гінекології [103] та має визначати увагу до корекції дефіциту вітаміну D у даної категорії пацієнток [154, 216].

1.2. Репродуктивні наслідки ургентних операцій з приводу гострих гінекологічних захворювань

Питання відновлення репродуктивного здоров'я після ургентних гінекологічних операцій стоїть дуже гостро, зокрема тому, що за даними показниками Державної служби статистики України, частота безпліддя в Україні складає 17–19,5% загальної популяції сімейних пар, а серед країн світу Україна займає за показником фертильності одне з останніх місць [35, 62, 75, 114].

Вдосконалення засобів і методів ультразвукового обстеження органів малого тазу зумовило мінімізацію діагностичних лапароскопічних втручань, однак поставило питання щодо репродуктивних наслідків органозберігаючої тактики і консервативного ведення пацієнток з невідкладною гінекологічною патологією (позаматкова вагітність, різні клінічні форми апоплексії) [82, 179, 193]. Безумовно, операційна травма, як і інші пошкодження, призводить до розвитку запальної відповіді, яка в деяких випадках може перевищувати її за інтенсивністю, а також значно впливає на перебіг післяопераційного періоду, частоту ускладнень та наслідки лікування, серед ранніх післяопераційних ускладнень найчастіше мають місце гнійно-запальні процеси, ранова інфекція, субфебрилітет нез'ясованої етіології, больовий синдром, тромботичні ускладнення, що визначає й необхідність адекватної периопераційної антибіотикопрофілактики [86, 89, 191, 262]. Хірургічні втручання супроводжуються вираженим зростанням концентрацій

прозапальних цитокінів, при цьому рівень їх зростання корелює з травматичністю оперативного втручання [107].

Ефекти цитокінів тісно пов'язані з фізіологічними й патофізіологічними реакціями організму. На початковій стадії операційної травми реєструється підвищений рівень прозапальних цитокінів, із гіперпродукцією яких пов'язують виникнення шоку, дисемінованого внутрішньосудинного згорання крові. Метаболічною відповіддю організму на операційну травму є активація прозапальних цитокінів, серед яких найбільш виражені метаболічні ефекти мають ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α [107]. Під впливом прозапальних цитокінів швидке виснаження пластичних і енергетичних ресурсів організму супроводжується розвитком гіперлактатемії, інсулінорезистентності, порушенням утилізації глюкози, тощо. Активація експресії прозапальних цитокінів активізує патологічні шляхи, що проявляється продукцією протизапальних цитокінів. Зокрема, інтерлейкін 10 володіє множинними плейотропними впливами на імунорегуляцію та запалення, інгібує індукцію секреції запальних цитокінів, він є цитокіном із потужними протизапальними властивостями, який відіграє центральну роль в обмеженні імунної відповіді господаря на патогени, тим самим запобігаючи пошкодженню організму господаря та підтримуючи нормальний гомеостаз тканин. Є також дані, що рівень інтерлейкіну-10 у крові підвищується після переливання крові, а зниження рівня ІЛ-10 у крові в жінок із надмірною масою тіла є ознакою метаболічного синдрому.

Прозапальні інтерлейкіни призводять до тривалого стану гіпералгезії [96]. Вважається, що прозапальні цитокіни можуть модулювати біль шляхом зміни передачі аферентного больового сигналу за допомогою цитокін-індукованого вивільнення нейроактивних субстанцій, таких як оксид азоту, вільноокисні радикали тощо. Прозапальні цитокіни в нормі рідко визначаються в плазмі, їхня поява та наростання титрів у плазмі відзначається при розвитку запальної реакції, тоді як протизапальні цитокіни (на противагу прозапальним) постійно присутні у плазмі у вимірюваних концентраціях

[107]. Експресія цитокінів відбувається відповідно до періодів (стадій) патологічного процесу, при операційній травмі зростає рівень прозапальних цитокінів у крові, виникає дисбаланс між медіаторами запалення і механізмами контролю їх продукції в бік гіперпродукції цитокінів, активних форм кисню, стресорних гормонів та амінопептидів. Цитокіни часто називають клітинними гормонами, оскільки вони взаємодіють із специфічними клітинними рецепторами, здійснюючи ауто-, пара- й ендокринну регуляцію, оскільки вони діють не тільки у вогнищі ушкодження, а й на рівні всього організму [85, 107]. Отже, у жінок репродуктивного віку імунні та гормональні порушення після операційних втручань на придатках матки можуть слугувати фоном не тільки для рецидиву захворювання, але й виникнення захворювань інших органів репродуктивної системи та організму в цілому [237, 257, 301].

Сьогодні активно вивчається роль у стероїдо- і фолікулогенезі медіаторів ауто-, пара- й інтракринної регуляції, зокрема цитокінів, оскільки отримані дані, що цитокіни беруть участь у фолікулярному розвитку, атрезії, овуляції, стероїдогенезі й функціонуванні жовтого тіла [284].

При дослідженні балансу цитокінів у післяопераційному періоді хворих з гострою гінекологічною патологією слід враховувати, що певна патологія (ендометріоз, аномальні маткові кровотечі, синдром полікістозних яєчників) також характеризується змінами експресії про- та протизапальних цитокінів [284]. У той же час у доступній нам літературі ми не знайшли досліджень, що оцінюють баланс цитокінів у пацієнток після ургентних гінекологічних операцій з приводу незапальних процесів геніталій в динаміці післяопераційного періоду, особливо з аналізом зв'язку з дефіцитом вітаміну D, наявними метаболічними порушеннями (ожиріння).

Причини, що порушують процес регуляції овуляції, багатогранні й остаточно не вивчені. Деякі автори надають великого значення запальним процесам статевих органів, злуковому процесу в порожнині малого тазу, що зумовлює дослідження з оцінкою овуляторного процесу, оваріального

резерву та майбутньої фертильності у жінок, які оперовані невідкладно з приводу гострої гінекологічної патології [11, 112].

Дані щодо оваріального резерву у жінок після операційного лікування ургентної патології в різному проміжку часу після операції та впливу на нього різних методів реабілітаційної терапії достатньо суперечливі [42, 180, 266], що визначає різність підходів до ведення пацієток [8, 58, 212]. Оваріальний резерв є сукупною кількістю фолікулів, що знаходяться у яєчниках, і безпосередньо залежить від різноманітних фізіологічних факторів. Попри постійне зростання кількості досліджень, присвячених вивченню стану оваріального резерву та факторів, що зумовлюють його зниження [120, 143, 156, 174, 180, 212, 266, 306], досі немає повного розуміння інтенсивності впливу цих факторів, їхньої значущості у різні періоди життя жінки [119, 121, 203]. Для визначення функціональної активності яєчників у сучасній практиці використовують дослідження концентрації ФСГ та/або лютеїнізуючого гормону у сироватці крові, рівня у крові антимюллерова гормону (АМГ), сироваткового рівня естрадіолу, активності інгібіну В; ультразвукове визначення обсягу яєчників з підрахунком кількості антральних фолікулів [82, 203]. Проте загально визнаний світовий стандарт оцінювання функціонального оваріального резерву передбачає визначення концентрації АМГ у крові; підрахунок кількості та оцінювання діаметра антральних фолікулів під час УЗД; визначення об'єму яєчників методом трансвагінального УЗД [1, 11, 136].

Клініцисти у повсякденній практиці постійно спостерігають пацієток, у яких після хірургічного лікування відзначаються функціональні зрушення в репродуктивній системі, навіть за відсутності будь-яких безпосередніх та віддалених післяопераційних ускладнень [1, 14, 217]. Серед чинників, які зумовлюють виникнення доклінічних форм порушень репродуктивної функції (досліджувались практично здорові жінки фертильного віку),

провідне місце посіли порушення мікробіоти органів сечової і статеві систем [303].

Одним із проявів загальної післяопераційної дисфункції організму є поява у пацієнток надмірної кількості вагінальних виділень, що можуть супроводжуватись дизурією, подразненням, свербіжем в ділянці зовнішніх статевих органів [49]. Аномальні вагінальні виділення є збірним, синдромальним поняттям та симптомом інфекційних (частіше) або неінфекційних (рідше) процесів уrogenітального тракту жінки й характеризуються зміною кольору, консистенції, появою нехарактерного запаху; часто, але не завжди асоційовані із свербіжем, подразненням, дизурією [105]. Поширеність АВВ на загал в різних популяціях є високою: близько 70% жінок мають протягом життя епізод вульвовагінального кандидозу (ВВК), що потребує лікування; розповсюдженість бактеріального вагінозу складає від 23 до 29%, трихомоніазу – 5 – 6%. Більш ніж у 60% здорових жінок репродуктивного віку відзначається кандидоносійство, у 75% спостерігається принаймні один епізод ВВК протягом життя, у 40–45% жінок – два або більше епізодів, а у 6–9% виникає хронічний рецидивуючий ВВК (не менше 4 епізодів на рік) [105]. Однак цілеспрямовані дослідження стану вагінальної мікробіоти у жінок, що перенесли ургентні операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології є поодинокими, результати суперечливими, що відображається на рекомендаціях щодо профілактично-лікувальних реабілітаційних заходів [48, 66, 259]. Водночас дисбіози та запальні процеси піхви у післяопераційному періоді за відсутності діагностики і відповідного лікування, зумовлюють ризик висхідного інфікування внутрішніх статевих органів, ранніх післяопераційних ускладнень, повторної позаматкової вагітності, порушень фертильності в майбутньому [6, 14, 284, 301, 303]. В післяопераційному періоді деякі автори відзначали прогресивне погіршенням гормонального гомеостазу на тлі персистуючого запального процесу і розвитку інфекцій, що передаються статевим шляхом, особливо після консервативної міомектомії, операцій з

приводу ускладнених утворень яєчника та трубно́ї вагітності [178, 195, 262, 293].

Зростання масиву ургентно і планово оперованих гінекологічних хворих диктує необхідність розробки та впровадження програм, спрямованих на реабілітацію репродуктивного здоров'я та якості життя цих пацієнток [240]. В цілому, проблема профілактики репродуктивних порушень і збереження оваріального резерву в клініці ургентної гінекології, на думку більшості дослідників, залишається актуальною, незважаючи на широке впровадження сучасних методів операційного лікування і розробки методів післяопераційної реабілітації [306].

1.3. Сучасні принципи відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли невідкладні операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології

У проблемі реабілітації репродуктивної функції жінок після гінекологічних операцій, значущим є вивчення віддалених наслідків перенесених оперативних втручань, особливо у жінок репродуктивного віку. З огляду на різну етіологію та патогенез гострих гінекологічних захворювань, що складають симптомокомплекс «гострого живота», різним є ризик ранніх післяопераційних ускладнень та потенціал зниження репродуктивної функції після проведеного операційного втручання, хоча деякі патофізіологічні аспекти (операційний та оксидативний стрес, гормональний дисбаланс, розвиток злукового процесу, тазовий біль) є подібними [29, 38, 41, 262]. Саме це дозволяє на основі єдиної стратегії відновлення репродуктивної функції пацієнток після перенесених операцій з приводу гострої гінекологічної патології обґрунтувати диференційовану тактику ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень та репродуктивних порушень [49, 166].

Алгоритм надання невідкладної допомоги жінкам із гострою гінекологічною патологією базується на необхідності швидкого встановлення

чіткого діагнозу та оцінки загального стану пацієнтки з клінікою «гострого живота» [10, 21, 54, 61, 275]. Тому швидка і точна діагностика є важливою для належного лікування, що рятує життя, та необхідна для збереження фертильності. Діагноз у цьому випадку попередньо встановлюється на основі симптомів (гострий тазовий чи очеревинний біль, які інколи поєднуються із вагінальною кровотечею, втратою свідомості, симптоми подразнення очеревини, та на результатах фізикального обстеження й інструментальних методів дослідження: трансабдомінальної та/або трансвагінальної сонографії та лабораторних досліджень [65, 213]. Результати візуалізації є важливими при оцінці гострих гінекологічних захворювань, оскільки симптоми та результати фізикального обстеження часто неспецифічні [64, 294, 308].

УЗД є методом першої лінії візуалізації; однак, коли остаточний діагноз встановити неможливо, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія можуть звузити диференційний діагноз [65]. Однак постановка діагнозу із залученням високих технологій не завжди доступна в широкій практиці надання невідкладної допомоги. Тому оперативні діагностичні методи (лапароскопія) на даний момент досить широко використовуються для встановлення діагнозу та подальшого операційного втручання [288, 292].

Одним з сучасних принципів операційних втручань з приводу апоплексії яєчника є максимально ошадливе ставлення до незміненої тканини яєчника незалежно від застосованого методу – відкрита лапаротомія або лапароскопічне втручання [119, 218, 228]. З метою збереження оваріального резерву для попередження термічної травми яєчника, при лапароскопічних операціях для забезпечення гемостазу рекомендують використовувати біполярну коагуляцію як більш ошадливу порівняно з монополярним струмом або техніку ушивання [113, 121, 230, 307]. У той же час. Є дані, що застосування біполярної коагуляції на відміну від накладення швів знижує оваріальний резерв яєчників. Однак глибина ушкодження оваріальної тканини та зниження оваріального резерву залежить не лише від застосованого типу операційного втручання і техніки операції, але й від

причини апоплексії, калібру ушкоджених судин [120, 127, 174, 245]. Проблема вибору оптимального варіанта техніки розтину тканини яєчника залишається актуальною, оскільки саме від глибини і тяжкості хірургічної травми при розтині тканини порушується функціональний стан останньої і всієї нейроендокринної системи в цілому [310]. Окрім того, обсяг операційного лікування жінок із клінікою «гострого живота» визначається характером і локалізацією патологічного процесу, вираженістю деструктивних змін в органі, ступенем крововтрати, репродуктивним анамнезом жінки [19, 233, 267, 297]. Деякі автори вказують, що у 17% хворих оперативні втручання на яєчниках є провокуючим фактором для розвитку ендометріозу яєчників [72].

Fast track (FT)-хірургія (від англ. Fast track – швидкий шлях) є програмою комплексного лікування, що включають підготовку на передопераційному етапі, використання мінімально інвазивних технік виконання оперативного втручання та активне ведення післяопераційного періоду з метою зменшення термінів стаціонарного лікування, часу реабілітації та максимально швидкого повернення пацієнтів до звичайного життя. Серед синонімів fast track (FT) хірургії в англійській літературі часто можна зустріти також термін "програми прискореної післяопераційної реабілітації" – ERAS або RRSP (Enhanced Recovery after Surgery або Rapid Recovery after Surgery programs) [19, 55]. Вперше принципи програм FT були сформульовані в наприкінці XX ст. Henrik Kehlet і спочатку запроваджено в кардіохірургії, колопроктології та онкології, але поступово стали завойовувати визнання і в інших хірургічних напрямках. Все більш поширений досвід застосування FT-протоколів у гінекологічній практиці свідчить, що вони дозволяють покращити перебіг раннього післяопераційного періоду, не справляють негативного впливу на віддалені результати та частоту повторних госпіталізацій, дозволяють значно скоротити терміни відновлення після операції та підвищити задоволеність пацієнток проведеним лікуванням [55, 72, 94, 99, 155, 304].

Прихильники застосування цих програм під «прискоренням» розуміють не лише скорочення часу перебування у стаціонарі, а й потенціювання всіх складових лікувального процесу для швидкої нормалізації життєвих функцій організму, повернення пацієнта до нормального життя, мінімізації наслідків хірургічної травми [70, 162, 247]. FT хірургія має включати не менше 6–8 компонентів із 18 рекомендованих [71]:

1. Інформування пацієнта.
2. Відмова від використання механічної очистки товстого кишківника.
3. Відмова від премедикації опіодними аналгетиками.
4. Призначення пробіотиків перед операцією.
5. Відмова від передопераційного голодування.
6. Призначення харчових вуглеводних сумішей за 3-4 год. операції чи інфузія розчину глюкози.
7. Використання регіонарної анестезії та короткодійних аналгетиків.
8. Контроль та рестрикція інфузії колоїдних та кристалоїдних розчинів до та під час операції.
9. Мініінвазивні оперативні доступи.
10. Запобігання гіпотермії під час та після операції.
11. Призначення високих концентрацій кисню до операції.
12. Максимальне зменшення використання опіодних аналгетиків.
13. Відмова від рутинного застосування внутрішньочеревних дренажів.
14. Раннє видалення сечового, центрального венозного та епідуральних катетерів, дренажів.
15. Призначення прокінетиків у післяопераційному періоді.
16. Призначення раннього післяопераційного ентерального харчування.
17. Рання активізація пацієнта.
18. Відмова від необґрунтованих гемотрансфузій.

Ідеологія Fast track базується на необхідності зменшення стресового навантаження на організм, що виникає в результаті хірургічної травми та

призводить до обмінних та функціональним порушенням, що пролонгують лікування. Стрес є неспецифічною реакцією організму на зовнішні подразники та необхідний для пристосування до умов зовнішнього середовища. У гінекологічних ургентних пацієнок стимуляція гіпоталамо-гіпофізарної системи проявляється збільшенням викиду глюкокортикоїдів, а симпатoadреналової системи – катехоламінів. Внаслідок цих змін виникає стресорна відповідь організму, що проявляється у подальшому розвитку стрес-індукованої гіперпролактинемії, метаболічними порушеннями [37, 39, 43].

Зважаючи на доведеність післяопераційних змін в структурі репродуктивних органів жінок, останніми роками увага прикута до вивчення можливостей органозберігаючих операцій та неоперативного лікування деяких гострих гінекологічних захворювань: прогресуючої позаматкової вагітності, больової та змішаної форм апоплексії яєчника [82, 175].

За даними літератури, у жінок після операцій з приводу ургентної гінекологічної патології у 25-58 % випадків виникає вторинне безпліддя, у 5-30 % – рецидив патології, у 15 % випадків – порушення менструального циклу, у 12-35 % – хронічний тазовий біль [13, 56, 58, 165, 166]. Розбіжність зазначених показників залежить від контингенту хворих, обстеження яких проводилось, від перебігу захворювання, обсягу та технології оперативного лікування, а також якості реабілітаційного лікування в післяопераційному періоді [59, 175].

Значна увага на сьогодні приділяється попередженню злукового процесу після як планових, так і після ургентних операційних втручань на репродуктивних органах [25, 27, 41, 68, 195]. Мова йде як про інтраопераційне введення препаратів для попередження розвитку злуковий процесу, так і про застосування в післяопераційному періоді ферментних препаратів, що виявляють протизапальний, протизлуковий, фібринолітичний ефекти, та показали виражений позитивний терапевтичний ефект на перебіг післяопераційного періоду у жінок з непрохідністю маткових труб,

хронічним запаленням органів малого тазу і злуковим процесом у малому тазу [68, 97, 184, 194].

Тактика ведення хворих з апоплексією яєчника залежність від виразності больового синдрому та ступеня внутрішньочеревної кровотечі. За сучасними уявленнями, методом вибору операційного втручання є лапароскопічний метод, з проведенням в окремих випадках апендектомії [211]. Масивний гемоперитонеум, який зумовлює тяжкий стан пацієнтки, порушуючи її гемодинаміку, передбачає виконання лапаротомії [208, 278].

Враховуючи, що морфологічним субстратом апоплексії яєчника є різна патологія: кісти жовтого тіла, розриви стінки фолікулярної кісти або перфорація/розрив ендометріюми, післяопераційна терапія та реабілітація має проводитись з урахуванням гістологічної структури кістозного утворення. Травма яєчника веде до розладів кровопостачання, іннервації органу і загибелі частини генеративних елементів, відповідно, частота безпліддя, за даними ряду авторів, після перенесеної АЯ досягає 41,9% випадків, формування ретенційних кіст яєчників – 87% [149, 166, 237].

Серед пацієнток, які перенесли АЯ, збільшується кількість жінок з ановуляторним циклом, підвищується ризик формування ретенційних утворень яєчника та рецидивів подібного стану, для уникнення подібних станів і для відновлення репродуктивної функції жінок, які перенесли оперативне втручання на яєчниках, необхідна високоефективна реабілітація. На даний момент оптимальним варіантом післяопераційної терапії і реабілітації є гормональна терапія. З метою профілактики рецидивів виникнення ретенційних (фолікулярних) кіст яєчника використовують монофазні низькодозовані КГК у циклічному та пролонгованому циклічному режимі протягом 6–12 міс [109, 271]. Водночас думки дослідників щодо впливу тривалого прийому КГК на оваріальний резерв неоднозначні. Наводяться дані, які свідчать про можливість пригнічувального впливу КГК на функціональний резерв яєчників, що зумовлює продовження досліджень щодо стану оваріального резерву на тлі застосування КГК, та вимагає

динамічного контролю з використанням УЗД та визначенням рівня АМГ, особливо у пацієнок з нереалізованими репродуктивними планами [1, 143, 156, 209].

Якщо гострий живіт виник на ґрунті розриву ендометріюми або в процесі операції діагностовано ендометріоз, то постопераційне лікування і реабілітація передбачають прийом прогестагенів в безперервному режимі (5-25 дні МЦ). Іншим варіантом терапії є короткочасне застосування агоністів гонадотропін-релізінг-гормону, які призводять до інгібіції секреції гонадотропінів із наступним пригніченням секреції статевих гормонів, що зумовлює стабілізацію ангіогенезу, сприяє розвитку гіпотрофічних і атрофічних процесів у вогнищах ендометріозу. Недостатність лютеїнової фази, як і ановуляція, є віддаленими негативними наслідками операцій на придатках матки, що вимагає своєчасної діагностики і корекції з використанням препаратів прогестерону [130, 132].

Останнім часом все більше звертається увага на ефективність в післяопераційній реабілітації препаратів рослинного походження, які нормалізують метаболізм естрогенів, цитокіновий баланс тощо [272]. Ряд досліджень переконливо продемонстрували, що доповнення лікувальних програми комплексом вітамінів, мінералів, солей, молочних ферментів та риб'ячого жиру за ефективністю зменшення тазового болю та покращення функції яєчників співставні з ефективністю гормональної терапії [57, 81, 122, 196, 221, 253].

На теперішній час широко використовуються препарати з вмістом інозитолів в терапії порушень менструального циклу, овуляторної дисфункції, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), безпліддя тощо [81]. Міоінозитол і його похідні необхідні для здійснення ефектів гонадоліберинів, лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормону, таким чином впливаючи на функціонування репродуктивної системи і фертильність [81]. Так, у 2018 році інозитолі було включено до керівництва Європейського товариства репродукції та ембріології людини (ESHRE) з лікування СПКЯ. У клінічній

практиці інозитолі застосовуються у вигляді міоінозитулу, дехіроінозитулу або їх комбінації. Інозитол належить до вітамінів групи В, при цьому якщо організму не вистачає інозитулу, то інші вітаміни групи В втрачають свої корисні властивості. Дослідження ефектів інозитолів в репродуктивній медицині показали, що прийом міоінозитулу протягом 3 місяців збільшував число овуляторних циклів на 70% і нормалізував менструальний цикл [81]. Здатність міоінозитулу відновлювати спонтанну активність яєчників і, отже, фертильність, визначає можливість його використання в ургентній гінекології в програмах реабілітації пацієнток.

Переважаюча частина ургентних гінекологічних операцій стосується пацієнток активного репродуктивного періоду, що вимагає розроблення індивідуалізованої реабілітаційної терапії з огляду на неоднорідність симптомокомплексу гострого живота. Більшість досліджень аналізує наслідки методів операційного лікування гострих нозологічних форм, водночас оцінці репродуктивного потенціалу за застосування різних підходів до післяопераційної реабілітації приділяється недостатньо уваги. Не визначені прогностичні фактори ризику, що впливають і визначають ефективність відновної терапії та зменшення відстрочених репродуктивних порушень. У зв'язку з цим створення концепції комплексного клініко-діагностичного підходу з вибором тактики лікування і відновлення є надзвичайно актуальним.

Під час розроблення реабілітаційних заходів після ургентних операційних втручань слід брати до уваги, що переважна кількість пацієнток має в анамнезі гінекологічну патологію (раннє менархе, порушення менструального циклу, запальні захворювання статевих органів, утворення яєчників, перенесені порожнинні оперативні втручання), штучні аборти та недостатнє амбулаторне диспансерне лікування і спостереження [47, 122, 159, 167, 176, 235, 237].

Висновки до I розділу.

Гострий живіт в гінекології є причиною ургентних операційних втручань, частота яких, на протязі тривалого часу немає тенденції до зниження. Омолодження гінекологічної патології зумовлює зростання ургентних операцій у молодих жінок, які ще не реалізували репродуктивну функцію, що визначає демографічну і медико-соціальну значимість проблеми післяопераційних репродуктивних порушень. Недосконалість ефективних реабілітаційних заходів та обґрунтованої післяопераційної протирецидивної терапії, рецидивний характер гострої гінекологічної патології призводять до ранніх та віддалених ускладнень, які негативно впливають на репродуктивну функцію жінок.

Багато досліджень присвячено вивченню вибору методів та обсягів операційного втручання при невідкладній патології, однак наслідки та частота репродуктивних порушень, оцінка майбутнього репродуктивного потенціалу оперованих пацієнток вивчені недостатньо. Залишаються недостатньо дослідженими чинники ризику та частота репродуктивних порушень, адекватний час й обсяг реабілітаційних заходів після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчників, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчників.

Враховуючи вище викладене, раннє виявлення чинників, які можуть обтяжувати перебіг післяопераційного періоду, оптимізація методів обстеження, розробка індивідуалізованих профілактичних та лікувально-реабілітаційних заходів, сприятиме зменшенню рівня гінекологічної захворюваності, підвищенню ефективності відновлення репродуктивного здоров'я, покращенню фізичного та психологічного стану пацієнток, якості їх життя, що стало підставою для проведення нашого наукового дослідження.

Матеріали даного розділу висвітлено у наступних наукових працях:

Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142>.

Дякунчак ЮР. Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку. В: Тези наук.-практ. конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт 09-11; Львів. Львів; 2019. с. 46–47.

Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивної функції жінок при кистах яєчників. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ; 2020. с.22-23. <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/МКМН11.pdf>.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Робота виконувалась протягом 2018 – 2022 рр. на базі КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» та КНП «Львівська лікарня швидкої медичної допомоги» (I і II гінекологічне відділення), клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Згідно розробленого дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи (рис.2.1).

На **першому етапі** проведено ретроспективний аналіз амбулаторних медичних карт й історій хвороб 200 жінок репродуктивного віку, які були оперовані ургентно з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника в гінекологічних відділеннях КНП ЛШМД м. Львова у 2015-2017 рр. В анкету вносили дані щодо особливостей клінічного перебігу захворювання; акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу; наявної екстрагенітальної патології; інструментальних та клініко-лабораторних методів обстеження; методів хірургічного лікування; обсягу та тривалості медикаментозної та/або реабілітаційної терапії. За результатами ретроспективного аналізу було проаналізовано ведення даного контингенту пацієнок в умовах реальної клінічної практики й обґрунтовано подальший напрямок і методологію досліджень.

Проспективне дослідження проводилось на **другому етапі** на базі 2-го гінекологічного відділення КНП ЛШМД м. Львова та КНП Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення. Формування досліджуваної когорти пацієнок здійснювались впродовж 2019-2021 рр.

Критеріями включення у дослідження були:

- Вік від 19 до 40 років.
- Підтвержені інтраопераційно апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнене утворення яєчника.
- Інформована згода на участь в дослідженні.

Критеріями виключення були:

- Важка екстрагенітальна патологія.
- Цукровий діабет, гіпертиреоз.
- Гострі ЗЗОМТ.
- Перитоніт в анамнезі.
- Активні ІПСШ, підтвержені на момент включення у дослідження.
- Ретроцервікальний ендометріоз.
- Симптомна лейоміома матки.
- Злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.
- Залежність від алкоголю та/або психоактивних речовин.
- Психічне захворювання чи недієздатність.
- ВІЛ-інфекція, позитивна RW, туберкульоз.
- Непереносимість лікарських засобів, які застосовуються в дослідженні.

Досліджувану когорту на етапі проспективного дослідження склали 135 жінок репродуктивного віку, оперованих в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника, 35 жінок після планових операцій на придатках матки та 30 умовно здорових жінок, які звертались для проведення профілактичних оглядів (рис.2.1).

Відповідно до мети і завдань дослідження основна когорта жінок (200) була розподілена на наступні групи:

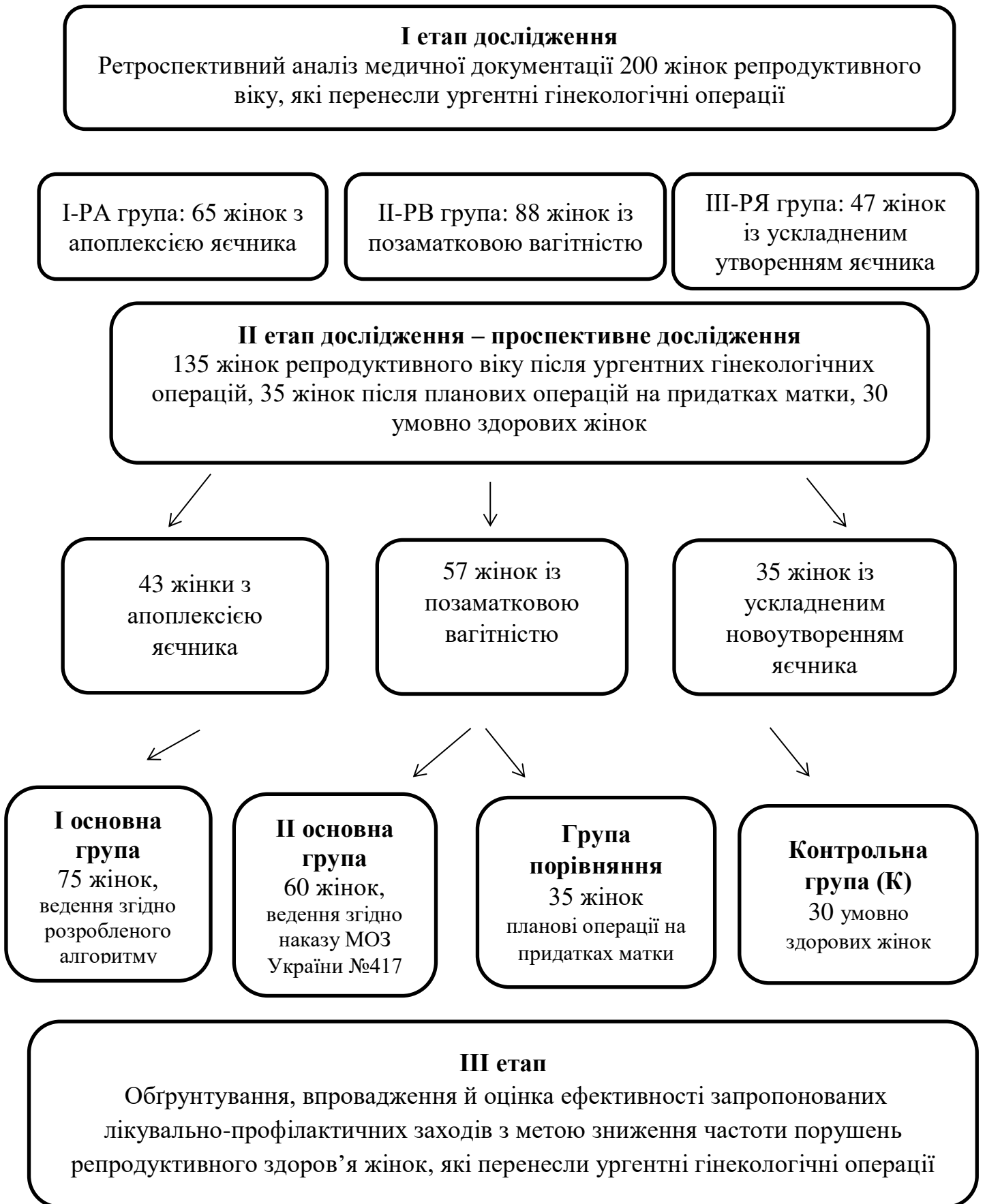


Рис.2.1. Дизайн дослідження

- контрольна – 30 умовно здорових жінок репродуктивного віку;
- I основна група – 75 пацієток, які були оперовані ургентно з приводу позаматкової вагітності, апоплексії яєчника, ускладненого новоутворення яєчника, ведення яких з моменту операційного втручання та в післяопераційному періоді проводилось згідно розробленого лікувально-профілактичного алгоритму;
- II основна група – 60 жінок, які були оперовані ургентно з приводу позаматкової вагітності, апоплексії яєчника, ускладненого новоутворення яєчника, ведення яких здійснювалось згідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» в умовах реальної клінічної практики [93];
- група порівняння – 35 жінок, яким були проведені планові операційні втручання на придатках матки з приводу непрохідності маткових труб, доброякісних новоутворень яєчника.

На III етапі дослідження проводилось обґрунтування, розробка, впровадження й оцінка ефективності персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я у жінок репродуктивного віку після ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології. Оцінку ефективності лікувально-профілактичних заходів здійснювали як відповідно захворювань, з приводу якого були проведені операційні втручання: апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладненого новоутворення, так і на загал серед пацієток I-ї основної групи.

Ведення пацієток I-ї основної групи на доопераційному етапі передбачало окрім загального обстеження, дослідження стану мікробіоти піхви з проведенням лікувальних заходів за показаннями, що продовжували після операції. Післяопераційний період проводили з використанням концепції Fast Track Surgery, що передбачає значну редукцію стресової реакції організму пацієнтки на хірургічне втручання, а головним завданням є

швидка реабілітація, повернення до нормальної якості життя і значне зменшення термінів знаходження пацієнтки у стаціонарі. План менеджменту включав рекомендації щодо раннього перорального харчування, фізичної активності та лікувально-профілактичні заходи, які проводились диференційовано залежно від акушерсько-гінекологічного анамнезу та захворювання, з приводу якого проводилось операційне втручання.

Діагностичні заходи в ранньому післяопераційному періоді (3 доба) у жінок основної групи передбачали:

- дослідження стану мікробіоти піхви, діагностику інфекцій, які передаються статевим шляхом;
- визначення рівнів про- та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-6, IL-10);
- визначення рівнів 25 (ОН) D, ТТГ та АТПО у сироватці крові;

Діагностичні заходи впродовж віддаленого післяопераційного періоду у жінок основної когорти передбачали:

- оцінку больового синдрому за шкалою ВАШ після операції;
- визначення рівнів гіпофізарних тропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактин), стероїдних гормонів яєчників (естрадіол, прогестерон) у сироватці крові, індексу вільних андрогенів відповідно до фаз МЦ через 1 і 6 місяців після операції;
- УЗД органів малого тазу через 1 і 6 місяців після операції.

Диференційовані лікувально-профілактичні заходи, які отримували пацієнтки І-ї основної групи досліджуваної когорти передбачали:

- інтраопераційне застосування середників для попередження злукового процесу;
- раннє (з 3 доби після операції) застосування комплексного препарату з протизапальним, протизлуковим, фібринолітичним ефектами;
- корекцію вагінальної мікробіоти за наявності дисбіотичних змін;
- корекцію метаболічних порушень;
- диференційовану гормонотерапію під контролем гормонального балансу в пізньому післяопераційному періоді;

- оцінку репродуктивних планів пацієнток та подальшу їх реалізацію (контрацепція або прегравідарна підготовка).

Комбінований препарат Дистрентаза дистрент у вигляді ректальних супозиторіїв призначався з 3 доби післяопераційного періоду за схемою 1 супозиторій 2 рази на добу ректально протягом перших 4 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів. Один супозиторій містить дві активні субстанції – стрептокінази 15000 МО та стрептодорнази 1250 МО. Препарат виявляє протизапальні, протизлукові, фібринолітичні ефекти, полегшує доступ антибіотиків або хіміотерапевтичних засобів до осередку запалення.

Перорально препарати призначались з часу відновлення моторної функції кишківника (2-3 доба):

Холекальциферол у дозі 4000 МО/добу (таблетована форма) протягом 3 місяців з подальшим прийомом 2000 МО/добу у безперервному режимі;

Риб'ячий жир, Омега - 3 (Omega-3, EPA DHA), 1 капсула містить 950 мг поліненасичених Омега-3 (ейкозопентаєнової кислоти 504 мг, докозогексаєнової кислоти 378 мг), що відповідає рекомендованим ВООЗ добовим нормам для дорослих людей. При прийомі достатньої кількості незамінних омега-3-поліненасичених жирних кислот спостерігається зменшення активності неспецифічної запальної реакції. Омега-3-поліненасичені жирні кислоти є попередниками деяких ферментів, змінюють фізичні властивості клітинних мембран, входячи до складу фосфоліпідів, безпосередньо беруть участь у процесі генної транскрипції та у процесі зв'язування білкових молекул з мембранами клітин. Прийом риб'ячого жиру, що містить омега-3-поліненасичені жирні кислоти, призводить до нормалізації ліпідного обміну, переважання судинорозширювального ефекту над судинозвужувальним, підвищення еластичності мембран клітин крові, зменшення активації тромбоцитів і хемотаксису, що знижує в'язкість крові і ризик тромбоемболії, а зазначені властивості поліпшують мікроциркуляцію.

Комбінований препарат Міофолік по одному саше/добу із вмістом у одному саше 2000 мг міоінозитулу, 2,5 мкг вітаміну В12, 200 мкг фолієвої кислоти у формі глюкозамінової солі 6(S)-5-метилтетрагідрофолату протягом трьох місяців. Інозітоли справляють в організмі (пригнічення запальних процесів, потужна антиоксидантна дія, покращення реології крові, перешкоджання утворенню тромбів, сприяння еластичності стінок артерій; нейрональна, антидепресантна, анксиолітична дія, відновлення структури нервової тканини, нормалізація сну, зменшення депресії та інших розладів настрою, контроль продукції супероксиду та фагоцитозу). Особливості фармакокінетики комбінованого препарату міофолік обумовлені його складом: міоінозитол є ізомером, який покриває до 90% добової потреби в інозітолі; фолієва кислота у вигляді фолату 4-го покоління має 100% біодоступність незалежно від наявності у пацієнтки поліморфізму генів фолатного циклу; вітамін В12, який виявляє синергічний вплив на наявні складники [81].

Гормональна корекція проводилась диференційовано після першого МЦ залежно від результатів гормонального обстеження: КГК або дидрогестерон у другу фазу менструального циклу (МЦ).

Корекцію стану мікробіоти піхви проводили залежно від виявлених порушень [277]:

- при бактеріальному вагінозі (БВ) пацієнтки отримували супозиторії з кліндаміцином (100 мг кліндаміцину в супозиторії) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів.
- при аеробному вагініті впродовж 10 днів двічі на добу призначались вагінальні супозиторії з вмістом 16 мг хлоргексидину в 1 супозиторії;
- при змішаному кандидозно-бактеріальному вагініті призначались комбіновані вагінальні супозиторії по 1 супозиторію на ніч протягом 7 днів. 1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату.

Впродовж курсу елімінаційної терапії пацієнтки отримували пероральний пробіотик, одна капсула якого містить бактерії *Lactobacillus*

rhamnosus GR-1® і Lactobacillus reuteri RC-14® в сумарній кількості не менше 1×10^9 КУО по одній капсулі двічі на добу протягом 4 тижнів [14].

Первинною точкою ефективності були визначені відсутність протягом періоду спостереження (2 роки після ургентної операції): рецидиву захворювання (повторне оперативне втручання або консервативна терапія апоплексії яєчника і позаматкової вагітності); порушень менструального циклу; дисменореї. Вторинною точкою ефективності були визначені відсутність розвитку синдрому хронічного тазового болю; настання планованої вагітності за наявності репродуктивних планів.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (Висновок комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 6 від 27 червня 2022 р.).

2.2. Методи дослідження

Обстеження жінок основної когорти проводились при включенні у дослідження та в динаміці спостереження.

Клініко-лабораторне обстеження та вивчення анамнезу життя пацієнток проводили рутинними методами. Аналізувався соматичний та репродуктивний анамнез, менструальна, статеві і репродуктивні функції, перенесені гінекологічні захворювання й оперативні втручання, перебіг, ускладнення та наслідки попередніх вагітностей.

Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням ІМТ, клінічне обстеження молочних залоз, зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах.

Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$ з оцінкою за класифікацію ВООЗ (WHO, 1997): недостатнє живлення – ІМТ менше 18,5 кг/м², норма – ІМТ 18,5-24,9 кг/м², надмірна маса тіла – ІМТ 25,0-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння II ступеня – ІМТ 35,0-39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0 кг/м².

Стандартне лабораторне обстеження включало загальні аналіз крові і сечі, глюкозу крові, біохімічні дослідження (ліпідограма, протеїнограма, електроліти), коагулограму [5, 80].

Ультразвукове (трансвагінальне) дослідження (УЗД) органів малого тазу, щитоподібної залози і молочних залоз проводили допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу на 5–6 і 18–20 дні МЦ [4, 76]. Пайпель-біопсію ендометрія або роздільне діагностичне вискрібання стінок порожнини матки і шийки матки проводили за показаннями [5].

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії «Синево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014 р.; свідоцтво про атестацію №004621 від 18.12.2015 р.) та сертифікованій клінічній лабораторії КНП КЛШМД м. Львова.

Дослідження гормонального балансу проводили на основі визначення у сироватці крові на 3 – 5 дні МЦ, рівня стероїдних гормонів яєчника: естрадіолу (Е2), індексу вільного тестостерону (Т), гонадотропних гормонів гіпофізу: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Пл), на 18 – 20 день МЦ – прогестерону (П) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) [80].

Дослідження функції щитоподібної залози проводили при включенні у дослідження. Визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного Т4

(Т4в), антитіл до тиропероксидази (А-ТПО) та тиреоглобуліну (А-ТГ) у сироватці крові імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Оцінка оваріального резерву проводилась за визначенням антимюлерова гормону (АМГ) у сироватці крові методом ІФА (ELISA, IBL) (Німеччина), підрахунком кількості антральних фолікулів (КАФ) [1, 28, 42].

Оцінку вираженості больового синдрому проводили з використанням модифікованої шкали ВАШ, яку вели пацієнтки основної когорти впродовж перших 6 місяців після ургентної операції. Візуальна аналогова шкала болю, що представляє собою лінію довжиною 10 см, де 0 см – «болю немає», сама права точка (10 см) – «біль нестерпний». Пацієнтка ставить крапку в тій точці, яка відповідає її відчуттям: 0-1 см – біль вкрай слабкий; від 2 до 4 см – слабкий; від 4 до 6 см – помірний; від 6 до 8 см – дуже сильний; 8-10 балів – нестерпний біль.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи ABBOT Diagnostics, США). Оцінку D-статусу проводили відповідно до рекомендацій міжнародних експертів: норма – рівень 25(OH)D \geq 30 нг/мл, нестача – 20–29,9 нг/мл, помірний дефіцит 10–19,9 нг/мл, важкий дефіцит < 10 нг/мл [15, 90, 147].

Вивчення стану мікробіоти піхви проводили за рН-метрією вагінального вмісту (діагностичні тест-смужки CITOLAB рН, ООО «Фармаско»), бактеріоскопічним дослідженням мазків з виділень з піхви. Бактеріальний вагіноз (БВ) діагностували за наявності мінімум трьох критеріїв Amsel R. et al. (1983): специфічні виділення з піхви, «ключові» клітини при мікроскопічному дослідженні мазка з піхви, позитивний амінний тест, рН вагінальних виділень > 4,4. Паралельно стан мікробіоти піхви досліджували методом ПЛР у режимі реального часу з верифікацією нормоценозу, аеробного та анаеробного дисбіозу. Дослідження проводились

на 5 добу після операції та після першого менструального циклу на 18-20 день. *Діагностику інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом* (*Trichomonas vag.*, *N.gonorrhoea*, *C.trachomatis*, *M.genitalium*) проводили методом ПЛР у режимі реального часу в матеріалі з цервікального каналу [277, 300].

Рівні прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-6) у сироватці крові на 5 день післяопераційного періоду досліджували імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми «Diacclone» (Франція) та «IMMUNOTECH» (Франція).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів параметричної (варіаційної) та непараметричної статистики за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та "Statistica 6.0" [78, 79]. Розраховувалися показники описової статистики: середнє арифметичне; стандартна похибка середнього арифметичного, середнє квадратичне відхилення, медіана (Me). Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Достовірність відмінностей між порівнюваними групами оцінювали непараметричними критеріями Вілкоксона-Манна-Уїтні для незв'язаних сукупностей і методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Стюдента. Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$). Для виявлення взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз, за силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $r > 0,75$, середньою – при r в діапазоні 0,3-0,75, слабкою при $r < 0,3$. Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ УРГЕНТНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Відповідно до дизайну, мети і завдань дослідження проведено ретроспективний аналіз медичної документації (амбулаторні медичні карти, історії хвороби 200 жінок репродуктивного віку, які у 2015-2017 рр. були оперовані з приводу гострої гінекологічної патології за типом гострого живота (апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника) в гінекологічних відділеннях КНП ЛШМД м. Львова та інших закладах охорони здоров'я м. Львова і області.

Метою ретроспективного аналізу було вивчення анамнезу захворювання, що зумовило ургентне операційне втручання; обсягу діагностичних заходів та периопераційної допомоги; типу й об'єму операції (лапаротомія або лапароскопія), морфологічних особливостей видалених тканин; частоти і типу ранніх післяопераційних ускладнень; менструальної і репродуктивної функції, наявності больового тазового синдрому тощо у пізньому післяопераційному періоді в умовах реальної клінічної практики.

Ретроспективна когорта була розподілена на групи відповідно верифікованої причини операційного втручання.

У I-РА групу віднесли 65 жінок з апоплексією яєчника, у II-РВ групу увійшли 88 жінок із позаматковою вагітністю, III-РЯ групу склали 47 жінок із ускладненим утворенням яєчника.

Вік жінок ретроспективної когорти коливався від 19 до 40 років, більша частина пацієнок була у віці 25 – 29 років (35,5 %) і 30 – 35 років (28,0 %) (табл.3.1). Звертало на себе увагу, що в I РА групі переважали пацієнтки

віком до 30 років (87,7 %) порівняно з II РВ (38,6 %, $p < 0,0001$) і III РЯ групами (27,6 %, $p < 0,0001$).

Таблиця 3.1

Розподіл жінок ретроспективної когорти за віком (абс., %)

Групи	Вік (роки)				Середній вік M±m
	19 - 24	25 - 29	30 - 35	36 - 40	
I РА (n = 65)	26 (40,0)	31 (47,7)	5 (7,7)	3 (4,6)	22,6±3,6
II РВ (n= 88)	9 (10,2)	32 (36,3)	31 (35,2)	16 (18,2)	26,5±3,0
III РЯ (n= 47)	3 (6,4)	8 (17,0)	20 (42,6)	16 (34,0)	29,8±6,5
Всього (n = 200)	38 (19,0)	71 (35,5)	56 (28,0)	35 (17,5)	26,3 ± 2,6

Вірогідна різниця у середньому віці пацієнок між сформованими групами ретроспективної когорти була відсутня ($p > 0,05$). Апоплексія яєчників вірогідно частіше спостерігалась у жінок більш раннього репродуктивного віку (19 – 29 років), ускладнене утворення яєчників – у жінок більш старшого репродуктивного віку (30 – 40 років), тоді як позаматкова вагітність – у пацієнок віком 25 – 35 років, що слід враховувати при встановленні попереднього діагнозу у жінок з клінікою гострого живота.

Серед перенесених соматичних та ендокринних захворювань у жінок основної когорти мала місце ендокринна патологія, захворювання шлунково-кишкового тракту, дихальної і сечовидільної системи, при цьому вірогідної різниці у частоті між ретроспективними групами нами не виявлено (табл.3.2).

Дифузний зоб I-II ст. мав місце у 60 (30,0 %) жінок ретроспективної когорти з однаковою частотою у сформованих ретроспективних групах, дослідження функції щитоподібної залози (ЩЗ) раніше було проведено тільки у 7 (11,7 %) пацієнок, однак в медичній документації дані цих досліджень були відсутні (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Соматичний анамнез жінок ретроспективної когорти (абс., %)

Захворювання, перенесені до операційного втручання	Ретроспективна когорта		
	I PA (n = 65)	II PB (n = 88)	III PA (n = 47)
Дифузний зоб I-II ст.	21 (32,3)	24 (27,3)	15 (31,9)
Цукровий діабет	–	2 (2,3)	1 (2,1)
ХОЗЛ	–	1 (1,1)	2 (4,2)
Залізодефіцитна анемія	3 (4,6)	4 (4,6)	3 (6,4)
Хронічний гастродуоденіт	2 (3,1)	5 (5,7)	2 (4,2)
Калькульозний холецистит	–	1 (1,1)	3 (6,4)
Гепатит В	1 (1,6)	5 (5,7)	3 (6,4)
Ревматизм, ревматоїдний артрит	2 (3,1)	–	–
Синдром подразненого кишечника	7 (10,8)	11 (12,5)	6 (12,8)
Вроджена вада серця	2 (3,1)	1 (1,1)	–
Гіпертонічна хвороба I-II А ст.	–	1 (1,1)	3 (6,4)
Хронічний пієлонефрит	3 (4,6)	5 (5,7)	4 (8,5)
Варикозна хвороба н/кінцівок	–	4 (4,6)	6 (12,8)
Перенесені операційні втручання			
Апендектомія	3 (4,6)	12 (13,6)	5 (10,6)
Тонзилектомія	–	1 (1,1)	2 (4,2)
Холецистектомія	–	1 (1,1)	2 (4,2)

Примітка: $P > 0,05$ між сформованими групами

Не спостерігалось вірогідної різниці у частоті перенесених захворювань дихальної, серцево-судинної, сечовидільної систем, залізодефіцитної анемії, у пацієток ретроспективної когорти (табл.3.2). Серед перенесених раніше порожнинних хірургічних втручань у жінок аналізованої ретроспективної

когорти мали місце апендектомія (20; 10,0 %) та холецистектомія (3; 1,5 %) випадків.

Особлива увага приділялась нами вивченню гінекологічного анамнезу жінок ретроспективної когорти, які перенесли ургентні операції з приводу апоплексії яєчників, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчників (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Гінекологічний анамнез жінок ретроспективної когорти (абс., %)

Гінекологічні захворювання, перенесені оперативні втручання	Групи ретроспективної когорти		
	I РА (n = 65)	II РВ (n = 88)	III РЯ (n = 47)
Порушення МЦ	24 (36,9) P ₁ =0,016	32 (36,4) P ₂ =0,009	28 (59,6)
Дисменорея	18 (27,7)	20 (22,7)	10 (21,2)
Нециклічний тазовий біль	3 (4,6)	6 (6,8)	3 (6,4)
Доброякісне утворення яєчника	3 (4,6) P ₁ =0,0055	3 (3,4) P ₂ =0,0022	11 (23,4)
Лейоміома матки	–	2 (2,3)	3 (6,4)
Генітальний ендометріоз	6 (9,2) P ₁ >0,05	9 (10,2) P ₂ >0,05	6 (12,8)
Патологія нижнього відділу генітального тракту	10 (15,4)	19 (21,6)	9 (19,1)
ЗЗОМТ	–	33 (37,5) P ₂ =0,0069	8 (17,0)
Позаматкова вагітність	–	4 (4,5)	2 (4,3)
Апоплексія яєчника	5 (7,7)	–	3 (6,4)
Ускладнене утворення яєчника	1 (1,5)	2 (2,3)	2 (4,3)
Безпліддя	2 (3,1) P ₁ =0,0377	16 (18,2) P ₂ >0,05	7 (14,9)
Тубектомія	–	6 (6,8) P ₂ >0,05	1 (2,1)
Цистектомія	3 (4,6) P ₁ >0,05	3 (3,4) P ₂ >0,05	5 (10,6)

Примітка: P₁ – достовірність відмінностей між I РА і III РЯ групами

P₂ – достовірність відмінностей між II РВ і III РЯ групами

У 139 (69,5 %) жінок ретроспективної когорти в анамнезі спостерігалась значна частота перенесених дисгормональних і запальних захворювань статевих органів (табл.3.3).

До операційного втручання порушення менструального циклу спостерігались у 84 (42,0 %) пацієнток. Найбільша частота порушень менструального циклу – 59,6 % була характерною для пацієнток з ускладненими утвореннями яєчників ($p=0,016$ порівняно з пацієнтками з апоплексією яєчника і $p=0,009$ порівняно з пацієнтками з позаматковою вагітністю). Одночасно наявність доброякісних утворень яєчника до операції у три рази частіше мала місце у пацієнток III РЯ групи порівняно із жінками IР ($p=0,0055$) і IIР ($p=0,0022$) груп (табл.3.3).

З приводу захворювань нижнього відділу генітального тракту (кольпіт, ектопія циліндричного епітелію шийки матки, цервіцит) лікування отримували 38 (19,0 %) жінок, водночас запальні захворювання органів малого тазу перенесли 33 (37,5 %) пацієнтки IIР групи і 8 (17,0 %) ($p=0,0069$) (табл.3.3). Захворювання нижнього відділу генітального тракту з однаковою частотою спостерігались у жінок з апоплексією яєчника, утворенням яєчника та позаматковою вагітністю, то у останніх вірогідно частіше в анамнезі мали місце запальні захворювання придатків матки (табл.3.3). Утворення яєчника до ургентного операційного втручання було діагностовано у 17 (8,5 %) жінок ретроспективної когорти, при цьому у пацієнток III РЯ утворення яєчників мали місце вірогідно частіше порівняно із I РА ($p=0,0055$) і II РВ ($p=0,0022$) групами. Генітальний ендометріоз в анамнезі мав місце до операції у 21 (10,5 %) пацієнток ретроспективної когорти. Звертало на себе увагу, що у 8 (9,1 %) пацієнток II РВ групи в анамнезі вже мала місце позаматкова вагітність (табл.3.3). Безпліддя у пацієнток II РВ і III РЯ спостерігалось у 5,8 і 4,8 разів частіше, ніж у жінок з апоплексією (I РА).

Гінекологічні операції до даного операційного втручання в минулому перенесли 18 (9,0 %) жінок ретроспективної когорти, а рецидив гострої

гінекологічної патології (апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, розрив кісти) у ретроспективній когорті мав місце у 19 (9,5 %) випадках (табл.3.3.)

До перенесеної операції в анамнезі у жінок репродуктивної когорти було 59 пологів, відмічався високий рівень репродуктивних втрат, безпліддя, штучного переривання вагітності (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Репродуктивний анамнез жінок ретроспективної когорти (абс., %)

Характер репродуктивних втрат	Групи ретроспективної когорти		
	I-РА (n=65)	II-РВ (n=88)	III-РЯ (n=47)
Штучне переривання вагітності	8 (12,3) $P_1=0,0295$ $P_2>0,05$	21 (23,9) $P_3>0,05$	10 (21,3)
Безпліддя	2 (3,1) $P_1=0,0012$ $P_2=0,0377$	16 (18,2) $P_3>0,05$	7 (14,9)
Позаматкова вагітність	–	4 (4,5) $P_3>0,05$	2 (4,3)
Ранній самовільний викидень	3 (4,6) $P_1=0,0055$ $P_2>0,05$	16 (18,2) $P_3>0,05$	6 (12,8)
Пізній самовільний викидень	–	3 (3,4) $P_3>0,05$	4 (8,5)
Пологи	7 (10,8) $P_1=0,0001$ $P_2=0,0001$	32 (36,4) $P_3>0,05$	20 (42,6)

Примітка: P_1 – достовірність відмінностей між I РА і II РВ групами

P_2 – достовірність відмінностей між I РА і III РЯ групами

P_3 – достовірність відмінностей між II РВ і III РЯ групами

Серед аналізованих операційних втручань відкрита лапаротомія проведена у 123 (61,5 %) випадках: 45 (36,6 %) – з приводу порушеної трубної вагітності з внутрішньочеревною кровотечею, у 47 (38,2 %) – з приводу ускладненої кісти яєчника (перекрут або розрив капсули кісти), у 31 (25,2 %) – з приводу апоплексії яєчника. Операційна лапароскопія була

проведена у 77 (38,5 %) випадках: з приводу апоплексії яєчника (34; 44,2 %) та трубнової вагітності (43; 55,8 %).

Ускладнений післяопераційний період мав місце у 61 (30,5 %) жінок ретроспективної когорти (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Перебіг раннього післяопераційного періоду у жінок ретроспективної когорти (абс., %)

Ускладнення післяопераційного періоду	Групи ретроспективної когорти		
	I-РА (n=65)	II-РВ (n=88)	III-РЯ (n=47)
Залізодефіцитна анемія	14 (21,5)	32 (36,4)	12 (25,5)
Субфебрилітет (до 7 діб)	9 (13,8)	13 (14,8)	7 (14,9)
Парез кишечника	9 (13,8)	12 (13,6)	6 (12,8)
Запалення післяопераційної рани	2 (3,1)	6 (6,8)	3 (6,4)
Міжменструальна кровотеча	11 (16,9)	–	8 (17,0)
Динамічна кишкова непрохідність	2 (3,1)	5 (5,7)	3 (6,4)
Тромбоз вен нижніх кінцівок	2 (3,1)	5 (5,7)	4 (8,5)

Примітка: $P > 0,05$ між групами ретроспективної когорти

Розсмоктуюча та протизлукова терапія у післяопераційному періоді була призначена тільки у 21 (7,0 %) випадку спостережень. Всім пацієнткам ретроспективної когорти проводилась антибактеріальна терапія, при цьому спостерігалась різна тривалість введення антибіотиків – від 3 до 9 діб (в середньому $5,96 \pm 0,38$ діб), що в умовах зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів характеризує відсутність виваженої концепції профілактики гнійно-септичних післяопераційних ускладнень в умовах ургентної гінекологічної допомоги. Пацієнтки з тромботичними ускладненнями отримували протизапальну та антикоагулянтну терапію.

У ранньому післяопераційному періоді у жінок ретроспективної когорти спостерігались гіпертермія впродовж перших 5 діб (29; 14,5 %), запалення післяопераційної рани (11; 5,5 %), міжменструальна кровотеча (19; 9,5 %) (табл.3.5). Найбільш поширеним післяопераційним ускладненням була наявність залізодефіцитної анемії, що зумовлено клінічним перебігом захворювання. Звертала на себе увагу частота парезу кишечника (27; 13,5 %) та динамічної кишкової непрохідності (10; 5,0 %), що переважно спостерігалось у пацієток, що вже мали в анамнезі порожнинні лапаротомні втручання (табл.3.5).

Патоморфологічне дослідження підтвердило всі випадки трубно-вагітності, при цьому у всіх випадках були виявлені запальні та дистрофічні зміни маткових труб. Серед 47 новоутворень яєчника верифіковано серозну цистаденому (22; 46,8 %), ендометріому (18; 38,3 %), зрілу тератому (7; 14,9 %). Апоплексія яєчників розвинулась на тлі кісти жовтого тіла з крововиливом (33; 50,8 %) та фолікулярної кісти яєчника (32; 49,2 %). У 6 (7,7 %) випадках було виявлено додатково параоваріальні кісти. Інтраопераційна профілактика злукової хвороби, згідно протоколів операційного втручання, проводилась лише у 17 (8,5 %) випадках аналізованих операційних втручань. Зростовий процес у 38 пацієток з повторними внутрішньочеревними операціями був виявлений у 23 (60,5 %) випадках.

Аналіз рекомендацій, що їх отримували пацієнтки ретроспективної когорти при виписці зі стаціонару, показав, що жінки після операційного ургентного втручання отримували рекомендації щодо застереження від небажаної вагітності (65; 73,9 %); однак тільки 10 (15,4 %) пацієток, оперованих з приводу апоплексії яєчника отримали рекомендації щодо профілактичного застосування КОК.

Комплексне обстеження (УЗД органів малого тазу, гормональне обстеження тощо) та реабілітаційну терапію (гормональна терапія, курси протизапальної і протизлукової терапії) у віддаленому післяопераційному

періоді отримували лише пацієнтки, які звертались з приводу безпліддя, частота якого за 1 – 1,5 роки після ургентного операційного втручання зросла з 25 (12,5 %) до 48 (24,0 %) випадків, тобто у 1,9 разів ($p=0,0027$) (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Стан репродуктивного здоров'я у жінок ретроспективної когорти після ургентних гінекологічних операцій (абс., %)

Порушення репродуктивного здоров'я	Групи ретроспективної когорти					
	I-РА (n=65)		II-РВ (n=88)		III-РЯ (n=47)	
	До операції	Через 1 рік	До операції	Через 1 рік	До операції	Через 1 рік
Дисменорея	18 (27,7)	24 (36,9)	20 (22,7)	38 (43,2) $P=0,0032$	10 (21,2)	17 (36,2)
АМК	24 (36,9)	34 (52,3)	32 (36,4)	40 (45,5)	28 (59,6)	13 (27,7) $P=0,0011$
Нециклічний тазовий біль	3 (4,6)	6 (9,2)	6 (6,8)	7 (7,95)	3 (6,4)	5 (10,6)
Диспареунія	3 (4,6)	6 (9,2)	6 (6,8)	8 (9,1)	3 (6,4)	4 (8,5)
Безпліддя	2 (3,1)	8 (12,3) $P=0,0475$	16 (18,2)	26 (29,5) $P=0,0388$	7 (14,9)	14 (29,8) $P=0,0406$
Динамічна кишкова непрохідність	–	2 (3,1)	2 (2,3)	5 (5,7)	2 (4,3)	3 (6,4)
Рецидив гострої гінекологічної патології	–	7 (10,8)	4 (4,5)	5 (5,7)	5 (10,6)	5 (10,6)

Примітка: * вірогідність відмінностей частоти розладів до і після операційного втручання

Впродовж одного року після перенесеного невідкладного операційного втручання відмічено значне зростання репродуктивних порушень: частота дисменореї зросла з 48 (24,0 %) до 79 (39,5 %) випадків ($p=0,0008$);

нециклічного тазового болю – з 12 (6,0%) до 18 (9,0 %) ($p>0,05$), диспареунії – з 12 (6,0%) до 18 (9,0 %) ($p>0,05$), порушень МЦ у пацієнток після операції з приводу апоплексії яєчника і позаматкової вагітності з 56 (28,0 %) до 74 (37,0 %) ($p=0,0271$) (рис.3.1).

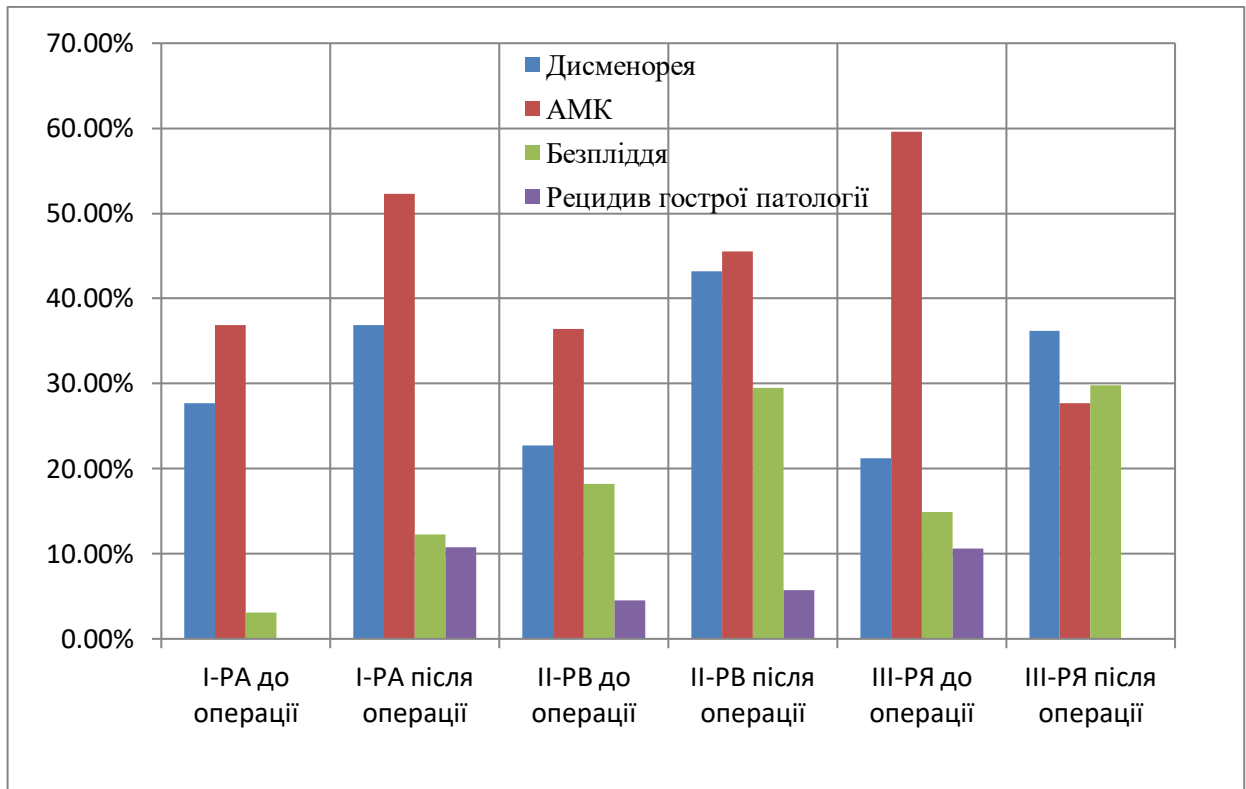


Рис.3.1. Динаміка репродуктивних порушень у пацієнток ретроспективної когорти (%)

Тільки у жінок, оперованих з приводу ускладненої кісти яєчника, відмічено вірогідне зниження частоти порушень МЦ з 28 (59,6 %) до 13 (27,7 %) ($P=0,0011$) (табл.3.6; рис.3.1).

Оцінка ризику репродуктивних порушень після невідкладних операційних втручань з приводу гострої гінекологічної патології (апоплексія яєчника, ускладнене утворення яєчника, позаматкова вагітність) показала, що відсутність в подальшому диференційованої реабілітаційної терапії зумовлює високий ризик безпліддя (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–

13,612); нециклічного хронічного тазового болю (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513).

Висновки до розділу 3.

Ретроспективний аналіз засвідчив недостатність до- і післяопераційного менеджменту пацієнток, які перенесли ургентні операційні втручання з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності та ускладненого утворення яєчників. Реабілітаційна терапія в умовах реальної клінічної практики проводиться щодо обмеженого контингенту пацієнток, які перенесли невідкладні операційні гінекологічні втручання і переважно стосується пацієнток, які звертаються з приводу безпліддя.

Відсутність патогенетично обґрунтованих інтра- та післяопераційних заходів після ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології зумовлює зростання частоти порушень репродуктивної функції вже впродовж одного – півтора року після перенесеного невідкладного операційного втручання призводить до зростання частоти репродуктивних порушень порівняно з доопераційним рівнем: дисменореї з 24,0 % до 39,5 % випадків ($p=0,0008$); нециклічного тазового болю – з 6,0% до 9,0 % ($p>0,05$), диспареунії – з 6,0% до 9,0 % ($p>0,05$), безпліддя з 12,5 % до 23,5 % ($p=0,0039$); порушень МЦ у пацієнток після операції з приводу апоплексії яєчника і позаматкової вагітності з 28,0 % до 37,0 % ($p=0,0271$). Тільки у жінок, оперованих з приводу ускладненої кісти яєчника, відмічено вірогідне зниження частоти порушень МЦ з 59,6 % до 27,7 % ($p=0,0011$).

Таким чином, відсутність в диференційованій реабілітаційної терапії зумовлює високий ризик безпліддя (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–13,612); нециклічного хронічного тазового болю (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513).

Отримані результати свідчать про нагальну потребу розробки та удосконалення диференційованій реабілітаційної терапії та вторинної профілактики відповідно до нозології, яка була причиною ургентного

операційного втручання, що і зумовило завдання проспективного етапу дослідження.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142>

Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ, Охабська П. Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 34-37. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265472>

Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивної функції жінок при кистах яєчників. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ; 2020. с.22-23. <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/МКМН11.pdf>

Pyrohova VI, Dyakunchak YR, Shurpyak SO. Assessment of women's reproductive health after urgent gynecological surgeries. European gynecology Obstetrics. 2021; 3 (Suppl.1): 181.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ОБСТЕЖЕНОЇ КОГОРТИ

На етапі проспективного дослідження основну когорту склали 135 жінок репродуктивного віку, які були оперовані в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника, 35 пацієток після планових операцій на придатках матки і 30 умовно здорових жінок, які звертались для проведення профілактичних оглядів.

Первинна рандомізація проводилась на основі перенесеного ургентного або планового операційного втручання.

Рандомізація пацієток після ургентних операційних втручань на групи проводилась сліпим методом залежно від обраної тактики ведення.

І основну групу склали 75 пацієток після ургентних операційних втручань, ведення яких в післяопераційному періоді проводилось згідно розробленого лікувально-профілактичного алгоритму.

У II основну групу увійшли 60 жінок після ургентних операційних втручань, ведення яких здійснювалось згідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» в умовах реальної клінічної практики.

Групу порівняння склали 35 жінок, яким були проведені планові операційні втручання на придатках матки з приводу непрохідності маткових труб, доброякісних новоутворень та ендометріом яєчника.

У контрольну групи увійшли 30 умовно здорових жінок репродуктивного віку.

Вік жінок, які склали основну когорту, коливався від 19 до 40 років і складав у середньому $27,4 \pm 3,7$ років (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Вік жінок основної когорти (абс., %)

Групи	Вік (роки)				Середній вік M±m
	19 - 24	25 - 29	30 - 35	36 - 40	
I основна (n = 75)	21 (28,0)	25 (33,3)	14 (18,7)	15 (20,0)	25,2±3,5
II основна (n = 60)	14 (23,3)	18 (30,0)	13 (21,7)	15 (25,0)	25,8±5,1
II порівняння (n= 35)	5 (14,3)	5 (14,3)	9 (25,7)	16 (45,7)	29,7±4,6
Контрольна (n= 30)	5 (16,7)	6 (20,0)	10 (33,3)	9 (30,0)	28,8±1,4
Всього (n= 200)	45 (22,5)	54 (27,0)	46 (23,0)	55 (27,5)	27,4±3,7

Примітка: достовірна різниця середнього віку пацієток між групами відсутня ($p > 0,05$)

Вікова структура пацієток I та II основних груп вірогідно не різнилась між собою, в них більшу частку складали пацієтки у віці 19 – 29 років – 46 (61,3 %) у I основній групі та 32 (53,3 %) у II основній групі, водночас у групі порівняння переважали жінки 30 років і більше – 25 (71,4 %) ($p < 0,05$) (рис.4.1).

В основній когорті переважали мешканки міста (162; 81,0%), з однаковою частотою були представлені жінки із середньою та середньою спеціальною та вищою освітою – 78 (39,0 %) і 87 (43,5 %), а на долю студенток припадало 35 (17,5 %) випадків.

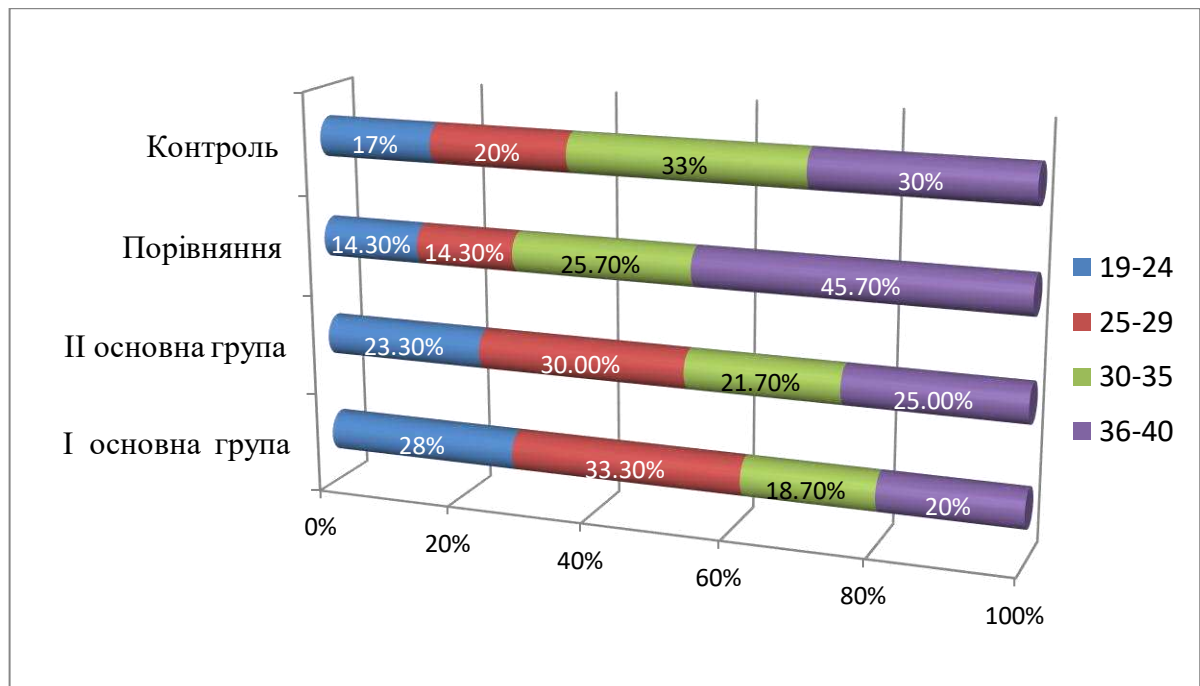


Рис.4.1. Вікова структура груп проспективної когорти (%)

В усіх групах основної когорти доля жінок, які не працюють, не перевищувала 26 % (табл.4.2.).

Таблиця 4.2

Соціальний статус та рівень освіти жінок основної когорти (абс., %)

Показники	Групи проспективної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
Жительки села	14 (18,7)	13 (21,7)	6 (17,1)	5 (16,7)
Жительки міста	61 (81,3)	47 (78,3)	29 (82,9)	25 (83,3)
Середня / середня спеціальна освіта	31 (41,3)	23 (38,3)	13 (37,1)	11 (36,7)
Вища освіта	32 (42,7)	22 (36,7)	17 (48,6)	16 (53,3)
Студентки	12 (16,0)	15 (25,0)	5 (14,3)	3 (10,0)
Працюють	48 (64,0)	40 (66,7)	21 (60,0)	22 (73,3)
Не працюють	15 (20,0)	5 (8,3)	9 (25,7)	5 (16,7)

Примітка: $p > 0,05$ між сформованими групами

У шлюбі перебувала більша частка пацієнок проспективної когорти у всіх сформованих групах (табл.4.3.). Звертало на себе увагу, що в I і II основних групах гостра гінекологічна патологія була причиною ургентних операційних втручань у 35 (25,9 %) у жінок раннього репродуктивного віку (19 – 24 роки), серед яких 16 (45,7 %) не жили статевим життям (табл.4.3.).

Таблиця 4.3

Сімейний стан і спосіб статевого життя пацієнок проспективної когорти (абс., %)

Показники	Групи проспективної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
Заміжня	52 (69,3)	44 (73,3)	23 (65,7)	26 (86,7)
Розведена	9 (12,0)	6 (10,0)	6 (17,1)	4 (13,3)
Не жила статевим життям	9 (12,0)	7 (11,7)	–	–
Нерегулярне статеве життя	5 (6,7)	3 (5,0)	6 (17,1)	–

Примітка: $p > 0,05$ між сформованими групами

Порушення жирового обміну у молодих жінок можна розглядати як наслідок дисгормональних порушень і чинник розвитку пухлинних процесів в яєчниках, що визначило увагу до оцінки індексу маси тіла (ІМТ) пацієнок основної когорти. Встановлена значна частота надлишкової маси тіла (33; 19,4 %) й ожиріння I ступеня (18; 9,0 %) серед всіх пацієнок проспективної когорти, тоді як сумарно ці показники серед пацієнок I і II основних груп становили 37,8 %, що перевищувало популяційний рівень, оскільки відповідно до статистичних даних Україна за кількістю випадків ожиріння 24,1 % перебуває на 61-му місці в світі [2512] (табл.4.4).

У всіх сформованих групах мала місце значна частота проявів йодного дефіциту, що проявлялося наявністю дифузного зобу I-II ступеня. При цьому в основних групах і групі порівняння до операційного втручання у 15 (39,5 %) з 38 пацієнок з дифузним зобом було діагностовано автоімунний

тиреоїдит, водночас дослідження функції ЩЗ з визначенням рівня тиреоїдних гормонів проведено в доопераційний період у тільки у 4 (26,7 %) випадках (табл.4.4).

На загал, соматична захворюваність пацієнток проспективної когорти не перевищувала популяційний рівень і за більшістю патологій не різнилась вірогідно між сформованими групами (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Екстрагенітальна патологія пацієнток основної когорти (абс., %)

Захворювання	Групи проспективної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
Дифузний зоб I-II ст.	16 (21,3)	14 (23,3)	8 (22,9)	3 (10,0) P>0,05
Автоімунний тиреоїдит (% всієї групи)	6 (8,0)	6 (10,0)	3 (8,6)	–
Автоімунний тиреоїдит (% пацієнток з дифузним зобом)	6 (37,5)	6 (42,8)	3 (37,5)	–
Залізодефіцитна анемія	7 (9,3)	4 (6,7)	3 (8,6)	–
ХОЗЛ	3 (4,0)	4 (6,7)	3 (8,6)	–
Хронічний гастрит	6 (8,0)	6 (10,0)	4 (11,4)	–
Холецистит	3 (4,0)	2 (3,3)	2 (5,7)	–
Синдром подразненого кишечника	10 (13,3)	7 (11,7)	5 (14,3)	3 (10,0)
Хронічний пієлонефрит	3 (4,0)	2 (3,3)	2 (5,7)	–
Надлишкова маса тіла	15 (20,0) P=0,043	11 (18,3) P=0,0451	7 (20,0) P>0,05	2 (6,7)
Ожиріння I ст.	7 (9,3)	6 (10,0)	5 (14,3)	–
Варикозна хвороба	4 (5,3)	5 (8,3)	3 (8,6)	2 (6,7)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між основними групами, групою порівняння і контрольною групою

Особливу увагу приділяли вивченню гінекологічного анамнезу пацієнток проспективної когорти, які за верифікованою причиною ургентного операційного втручання були представлені у сформованих групах наступним чином (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Розподіл пацієнток проспективної когорти за ургентною гінекологічною патологією в клінічних групах (абс., %)

Гінекологічна патологія	Групи проспективної когорти		
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)
Апоплексія яєчника (n=43)	22 (29,3)	21 (35,0)	–
Позаматкова вагітність (n=57)	33 (44,0)	24 (40,0)	–
Ускладнене утворення яєчника (n=35)	20 (26,7)	15 (25,0)	–
Сактосальпінкс	–	–	18 (51,4)
Утворення яєчника	–	–	7 (20,0)
Ендометріома яєчника	–	–	10 (28,6)

Одним із перших сигналів, що маніфестують гінекологічні захворювання, є порушення менструальної функції.

Аналіз менструального циклу пацієнток проспективної когорти засвідчив, що раннє менархе спостерігалось з однаковою частотою в основних групах – 14,7 % і 15,0 % ($p < 0,05$ порівняно із контролем) і в групі порівняння – 14,2 % ($p > 0,05$ порівняно із контролем), що сьогодні розглядається як чинник ризику формування синдрому полікістозних яєчників, метаболічних і кардіоваскулярних порушень та онкологічних захворювань у дорослому житті (табл.4.6). Порушення менструальної функції мали місце у третини пацієнток проспективної когорти – у 33 (30,7 %) I основної групи, 21 (35,0 %) – II основної групи та 11 (31,4 %) – групи

порівняння ($p < 0,0001$ порівняно із групою контролю) (табл.4.6). Дисменорея, яка асоціюється з початком менструацій у більш ранньому віці, наявністю ендометріозу, запальних захворювань органів малого тазу, гіподинамією, постійним стресом, спостерігалась у кожної п'ятої пацієнтки дослідних груп (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Менструальна функція пацієнток проспективної когорти до операційного втручання (абс., %)

Менструальний цикл	Групи проспективної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
Менархе 9 – 10 р.	11 (14,7) $P_1=0,0311$	9 (15,0) $P_2=0,0405$	5 (14,2) $P_3>0,05$	1 (3,3)
Менархе 11 – 14 р.	56 (74,7) $P_1=0,0067$	44 (73,3) $P_2=0,0069$	23 (65,7) $P_3=0,0032$	28 (93,3)
Менархе 15 – 16 р.	8 (10,7) $P_1>0,05$	7 (11,7) $P_2>0,05$	2 (5,7) $P_3>0,05$	1 (3,3)
АМК	23 (30,7) $P_1<0,0001$	21 (35,0) $P_2<0,0001$	11 (31,4) $P_3<0,0001$	1 (3,3)
Дисменорея	16 (21,3) $P_1=0,0281$	14 (23,3) $P_2=0,0211$	7 (20,0) $P_3=0,0128$	2 (6,7)

Примітка: P_1 – вірогідність відмінностей між I основною і контрольною групами

P_2 – вірогідність відмінностей між II основною і контрольною групами

P_3 – вірогідність відмінностей між групою порівняння і контрольною групою

Гінекологічна патологія, яка мала місце в анамнезі у пацієнток проспективної когорти, була представлена запальними захворюванням верхнього та нижнього відділів генітального тракту, дисгормональними і доброякісними пухлинними процесами (табл.4.7)

Таблиця 4.7

**Гінекологічні захворювання у пацієнок проспективної когорти до
даного операційного втручання (абс., %)**

Гінекологічні захворювання	Групи основної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
1	2	3	4	5
АМК	13 (17,3) P ₁ =0,011	11 (18,3) P ₂ =0,0128	6 (17,1) P ₃ =0,0287	1 (3,3)
Дисменорея	16 (21,3) P ₁ =0,0281	14 (23,3) P ₂ =0,0211	7 (20,0) P ₃ =0,0128	2 (6,7)
Цервіцит	10 (13,3)	8 (13,3)	3 (8,6)	–
Неспецифічний кольпіт	12 (16,0) P ₁ =0,0187	11 (18,3) P ₂ =0,0128	3 (8,6) P ₃ >0,05	1 (3,3)
Бактеріальний вагіноз	14 (18,6) P ₁ >0,05	14 (23,3) P ₂ =0,0447	7 (20,0) P ₃ >0,05	3 (10,0)
Урогенітальний хламідіоз	5 (6,7)	3 (5,0)	2 (5,7)	–
Трихомоніаз	4 (5,3)	4 (6,7)	2 (5,7)	–
ЗЗОМТ	11 (14,7)	8 (13,3)	4 (11,4)	–
Хронічний ендометрит	6 (8,0)	3 (5,0)	2 (5,7)	–
СПКЯ	4 (5,3)	4 (6,7)	2 (5,7)	–
Безпліддя	6 (8,0)	6 (10,0)	28 (80,0) P _{I-II} <0,0001	–
Функціональні кісти яєчника	8 (10,7)	7 (11,7)	2 (5,7)	1 (3,3)
Новоутворення яєчника (d ≥ 6 см)	7 (9,3)	8 (13,3)	8 (22,9)	–
Генітальний ендометріоз	4 (5,3)	5 (8,3)	5 (14,3)	–
Лейоміома матки	3 (4,0)	1 (1,6)	2 (5,7)	–
Поліп шийки матки	–	1 (1,6)	–	–

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5
Позаматкова вагітність (оперована)	2 (2,7)	2 (3,3)	–	–
Позаматкова вагітність (консервативне ведення)	5 (6,7)	3 (5,0)	–	–
Апоплексія яєчника (консервативне ведення)	8 (10,7)	8 (13,3)	–	–
Апоплексія яєчника (оперована)	3 (4,0)	3 (5,0)	–	–

Примітка: P_1 – вірогідність відмінностей між I основною і контрольною групами

P_2 – вірогідність відмінностей між II основною і контрольною групами

P_3 – вірогідність відмінностей між групою порівняння і контрольною групою

P_4 – вірогідність відмінності між I і II основними групами і групою порівняння

Привертала увагу, що у значної частини пацієток основних груп дане ургентне операційне втручання було проведене в зв'язку з патологією, вже перенесеною пацієтками. Так, в I основній групі апоплексія яєчника в минулому була причиною госпіталізації в 11 (14,7 %) випадках, з яких тільки 8 (72,7 %) проведені консервативно, без ургентної операції. Аналогічна ситуація мала місце у II основній групі – з 11 (18,3 %) випадків верифікованої апоплексії яєчника 8 (72,7 %) пацієток отримали консервативну терапію.

В обох основних групах повторна операція з приводу позаматкової вагітності була проведена у 4 (33,3 %) з 12 (8,9 %) випадків госпіталізацій з приводу позаматкової вагітності. Ці дані свідчить про недостатність цілеспрямованих профілактичних і реабілітаційних заходів для даної верстви пацієток (табл.4.7).

Для більш детального аналізу чинників ризику повторення ургентних гінекологічних ситуацій, нами було проаналізовано частоту гінекологічної захворюваності пацієток основних груп і групи порівняння у розрізі нозологічних форм, з приводу яких було проведено ургентне втручання, у порівнянні із контрольною групою.

Отримані дані засвідчили, що у I основній групі порушення менструального циклу (МЦ) (22,7 %), первинна дисменорея (22,7 %) вірогідно частіше спостерігались у жінок з апоплексією яєчника як порівняно зі здоровими жінками (3,3), так із пацієтками з позаматковою вагітністю ($p < 0,05$) (табл.4.8), що пов'язано з підвищеним ризиком невідкладного операційного втручання за відсутності відповідного лікування. Так, відносний ризик апоплексії яєчника при порушеннях МЦ складав $VP=4,317$, 95% ДІ 2,303 – 8,091.

Таблиця 4.8

Гінекологічні захворювання у пацієток I основної групи до даного операційного втручання (абс., %)

Гінекологічні захворювання	I основна група (n=75)			К
	Апоплексія яєчника (n=22)	Позаматкова вагітність (n=33)	Ускладнене утворення яєчника (n=20)	Контроль (n=30)
1	2	3	4	5
АМК	5 (22,7) P=0,046 P ₁ >0,05	3 (9,1) P>0,05 P ₂ >0,05	5 (25,0) P=0,0383 P ₃ >0,05	1 (3,3)
Дисменорея	6 (27,2) P=0,0284	5 (15,2) P>0,05	5 (25,0) P=0,0476	2 (6,7)
Цервіцит	2 (9,1)	6 (18,2)	2 (10,0)	–
Неспецифічний кольпіт	2 (9,1) P>0,05	7 (21,2) P=0,0244	3 (15,0) P>0,05	1 (3,3)
Бактеріальний вагіноз	4 (18,2) P>0,05	7 (21,2) P>0,05	3 (15,0) P>0,05	3 (10,0)

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5
Урогенітальний хламідіоз	–	4 (12,1)	1 (5,0)	–
Трихомоніаз	–	4 (12,1)	–	–
ЗЗОМТ	–	11 (33,3)	–	–
Хронічний ендометрит	–	6 (18,2)	–	–
СПКЯ	4 (18,2)	–	–	–
Безпліддя	2 (9,1)	2 (6,1)	2 (10,0)	–
Новоутворення яєчника ($d \geq 6$ см)	–	–	7 (35,0)	–
Функціональні кісти яєчника	2 (9,1)	–	6 (30,0)	1 (3,3)
Генітальний ендометріоз	–	2 (6,1)	2 (10,0)	–
Лейоміома матки	–	2 (6,1)	1 (5,0)	–
Позаматкова вагітність (оперована)	–	2 (6,1)	–	–
Позаматкова вагітність (неоперована)	–	5 (15,2)	–	–
Апоплексія яєчника (неоперована)	8 (36,4)	–	–	–
Апоплексія яєчника (оперована)	3 (13,6)	–	–	–

Примітка: P₁ – вірогідність відмінностей між АЯ і ПВ

P₂ – вірогідність відмінностей між АЯ і ускладненим утворенням яєчника

P₃ – вірогідність відмінностей між ПВ і ускладненим утворенням яєчника

P – вірогідність відмінностей між нозологіями та контрольною групою

Запальні захворювання статевих органів натомість складають підвищений ризик позаматкової вагітності і невідкладного операційного

втручання (таб.4.8). Так, ризик позаматкової вагітності за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз) і ЗЗОМТ складав $VP=2,779$, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248, $NNT1,649$. Схильність до утворення функціональних кіст яєчників свідчить про хронічну ановуляцію і корелює з частотою порушень менструального циклу у пацієнток основних груп – коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,322$, що вказує на прямий помірний зв'язок ($p=0,012$).

Аналогічні результати були отримані при оцінці ризику невідкладних операційних втручань у пацієнток II основної групи (табл.4.9).

Таблиця 4.9

Гінекологічні захворювання у пацієнток II основної групи до даного операційного втручання (абс., %)

Гінекологічні захворювання	II основна група (n=60)			К
	Апоплексія яєчника (n=21)	Позаматкова вагітність (n=24)	Ускладнене утворення яєчника (n=15)	Контроль (n=30)
1	2	3	4	5
АМК	4 (19,1) $P=0,0463$ $P_1>0,05$	3 (12,5) $P>0,05$ $P_3>0,05$	4 (26,7) $P=0,0284$ $P_2>0,05$	1 (3,3)
Дисменорея	7 (33,3) $P=0,0209$ $P_1>0,05$	3 (12,5) $P>0,05$ $P_3>0,05$	4 (26,7) $P>0,05$ $P_2>0,05$	2 (6,7)
Цервіцит	–	6 (18,2)	2 (13,3)	–
Неспецифічний кольпіт	2 (9,5) $P>0,05$ $P_1>0,05$	7 (29,2) $P=0,0099$ $P_3>0,05$	2 (13,3) $P>0,05$ $P_2>0,05$	1 (3,3)
Бактеріальний вагіноз	4 (19,1) $P>0,05$ $P_1>0,05$	7 (29,2) $P=0,0808$ $P_3>0,05$	3 (20,0) $P>0,05$ $P_2>0,05$	3 (10,0)
Урогенітальний хламідіоз	–	3 (12,5)	–	–
Трихомоніаз	–	4 (16,6)	–	–

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5
ЗЗОМТ	–	8 (24,23)	–	–
Хронічний ендометрит	–	3 (12,5)	–	–
СПКЯ	4 (19,1)	–	–	–
Безпліддя	2 (9,5) $P_1 > 0,05$	2 (8,3) $P_3 > 0,05$	2 (13,3) $P_2 > 0,05$	–
Функціональні кісти яєчника	1 (4,8)	–	6 (40,0)	–
Новоутворення яєчника ($d \geq 6$ см)	–	–	8 (53,3)	
Генітальний ендометріоз	–	3 (12,5) $P_3 > 0,05$	2 (13,3) $P_2 > 0,05$	–
Лейоміома матки	–	–	1 (6,7)	–
Поліп шийки матки	–	1 (4,2)	–	
Позаматкова вагітність (оперована)	–	2 (8,3)	–	–
Позаматкова вагітність (неоперована)	–	3 (12,5)	–	–
Апоплексія (неоперована)	8 (38,1)	–	–	–
Апоплексія яєчника (оперована)	3 (14,3)	–	–	

Примітка: P_1 – вірогідність відмінностей між АЯ і ПВ

P_2 – вірогідність відмінностей між АЯ і ускладненим утворенням яєчника

P_3 – вірогідність відмінностей між ПВ і ускладненим утворенням яєчника

P – вірогідність відмінностей між нозологіями та контрольною групою

Як показав аналіз гінекологічної захворюваності пацієнток, які були оперовані з приводу ускладненого утворення яєчників, спостережна тактика

при виявленні новоутворень яєчника розмірами більше 6 см асоціюється із ризиком невідкладного операційного втручання $VP=4,776$, 95% ДІ 2,418 – 9,432, NNT 1,362.

Аналіз перенесених раніше операцій та внутрішньоматкових втручань у пацієнток основної когорти показав, що частота апендектомій і цистектомій не різнилась вірогідно у сформованих групах, водночас у жінок групи порівняння вірогідно частіше виконувались гістероскопія і гістосальпінгографія, що проводились з метою верифікації причин безпліддя у шлюбі (табл.4.10).

Таблиця 4.10

Операційні та внутрішньоматкові втручання у пацієнток основної когорти в анамнезі (абс., %)

Операції і маніпуляції	Групи проспективної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
Апендектомія	4 (5,3)	4 (6,7)	3 (8,7)	2 (6,7)
Холецистектомія	–	1 (1,7)	1 (2,9)	–
Цистектомія	3 (4,0)	3 (5,0)	2 (5,7)	–
Міомектомія	–	1 (1,7)	1 (2,9)	–
Тубектомія	2 (2,7)	2 (3,3)	–	–
Гістероскопія	2 (2,7) P=0,323	2 (3,3) P=0,0444	6 (17,1)	–
Фракційне вишкрібання шийки матки і матки	–	1 (1,7)	2 (5,7)	–
Гістосальпінгографія	–	–	4 (11,4)	–
Кесарів розтин	3 (4,0)	4 (6,7)	2 (5,7)	4 (13,3)

Примітка: P – достовірність відмінностей між основними групами і контролем

У групі порівняння 28 (80,0 %) операційних втручань проводились в плані підготовки до застосування допоміжних репродуктивних технологій, всі пацієнтки були повністю клініко-лабораторно обстежені.

Репродуктивна функція зі 170 пацієток, які жили регулярним статевим життям, була реалізована у 24 (39,3 %) пацієток I основної групи, 18 (36,0 %) – II основної групи і 2 (6,9 %) групи порівняння (табл.4.11)

Таблиця 4.11

Репродуктивний анамнез жінок проспективної когорти (абс.,%)

Показники	Групи основної когорти			
	I основна (n=61)	II основна (n=50)	Порівняння (n=29)	Контроль (n=30)
Безпліддя	6 (9,8)	6 (12,0)	28 (96,6)	–
Артифіційний аборт і медикаментозне переривання вагітності	15 (24,6)	13 (26,0)	8 (27,6)	3 (10,0)
Ранній самовільний викидень	7 (11,5)	7 (14,0)	4 (13,8)	1 (3,3)
Пізній самовільний викидень	2 (3,3)	1 (2,0)	1 (3,5)	–
Позаматкова вагітність	7 (11,5)	5 (10,0)	–	–
Пологи	24 (39,3) P=0,0005	18 (36,0) P=0,0025	2 (6,9) P<0,0001	30 (100,0)

Примітка: P – вірогідність відмінностей між основними і контрольною групою

Оцінка реального стану профілактичних і лікувальних заходів щодо репродуктивних порушень у пацієток основної когорти до даного оперативного втручання показала, що регулярно з профілактичною метою відвідували гінеколога тільки 90 (52,9 %) жінок проспективної когорти, ультрасонографічне дослідження (УЗД) органів малого тазу в процесі діагностики проводилось у 151 (88,8 %) випадку, регулярні УЗ-дослідження в контролі лікування використовувались у 100 % випадків.

До операції новоутворення яєчника було діагностовано у 7 (9,3 %) I основної групи, 8 (13,3 %) – II основної групи і 7 (20,0 %) групи порівняння, однак скерування для оперативного лікування в плановому порядку одразу після встановлення діагнозу отримали тільки 8 (36,4 %) з 22 жінок, у яких розмір утворення був ≥ 6 см. З лікувальною метою пацієнткам з дисменореєю, порушеннями менструального циклу на доопераційному етапі призначались комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) прогестини, нестероїдні протизапальні препарати, однак опитування засвідчило, що у 77,7 % випадків тривалість гормональної терапії одним з препаратів не перевищувала в середньому $3,97 \pm 0,25$ місяця і характеризувалась безсистемністю.

Клінічний перебіг гострого гінекологічного захворювання визначав маршрут пацієнток до госпіталізації в гінекологічний стаціонар (табл.4.12).

Звернулась на огляд у жіночу консультацію 31 (22,96 %) пацієнтка зі скаргами на ниючий біль низом живота, затримку менструації, кров'янисті виділення з піхви, при цьому в стаціонар пацієнтки були скеровані з діагнозами «порушення менструального циклу» (8; 25,8 %), «загроза викидня» (6; 19,4%), «підозра на позаматкову вагітність» (12; 38,7 %), «вагітність невідомої локалізації» (5; 16,1 %).

Зі скаргами на біль в животі і попереку, дизурію, слабкість, підвищення температури на тлі затримки менструації і незначних кров'янистих виділеннях з піхви до сімейного лікаря звернулись 15 (11,1 %) жінок. У стаціонар пацієнтки були скеровані з діагнозом «Загроза викидня в малому терміні. Загострення хронічного пієлонефриту». Самостійно на огляд в ургентний гінекологічний стаціонар звернулось 20 (14,8 %) жінок зі скаргами на маткову кровотечу і затримку менструації.

Госпіталізовані по екстренній медичній допомозі 69 (51,1 %) пацієнток, серед яких 58 (84,1 %) поступали в стані середньої важкості з діагнозами при скеруванні «Пельвіоперитоніт», «Гострий апендицит», «Гострий живіт»). 11 (15,9 %) пацієнток були госпіталізовані у стані геморагічного шоку I-II

ступеня з налагодженою в процесі транспортування інфузійною терапією з діагнозом «Внутрішньочеревна кровотеча» (6; 54,5 %), «Порушена позаматкова вагітність» (5; 45,5 %) (табл.4.12).

Таблиця 4.12

Особливості перебігу догоспітального етапу у пацієнок проспективної когорти (абс., %)

Характеристики	I і II основна група (n=135)			Група порівняння (n=35)
	Апоплексія яєчника (n=43)	Позаматкова вагітність (n=57)	Ускладнене утворення яєчника (n=35)	
Скеровані акушер-гінекологом	15 (34,9) $P_1=0,0304$ $P_2>0,05$	9 (15,8) $P_3>0,05$	7 (20,0)	–
Скеровані сімейним лікарем	7 (16,3) $P_1>0,05$ $P_2>0,05$	4 (7,0) $P_3>0,05$	4 (11,4)	–
Звернулись самостійно	9 (20,9) $P_1>0,05$ $P_2>0,05$	8 (14,0) $P_3>0,05$	3(8,6)	–
Госпіталізовані по екстренній медичній допомозі	12 (27,9) $P_1=0,0002$ $P_2=0,0032$	36 (63,2) $P_3>0,05$	21 (60,0)	–
Госпіталізовані планово	–	–	–	35 (100,0)

Примітка: P_1 – вірогідність відмінностей між АЯ і ПВ

P_2 – вірогідність відмінностей між АЯ і ускладненим утворенням яєчника

P_3 – вірогідність відмінностей між ПВ і ускладненим утворенням яєчника

Даний аналіз демонструє варіабельність картини гострого живота, діагностичні труднощі на госпітальному етапі, необхідність додаткового обстеження в умовах ургентного стаціонару для верифікації гострої гінекологічної патології і обґрунтованої оперативної або консервативної тактики, що узгоджується з даними ряду дослідників [10, 63, 137, 237].

Варіабельність скарг пацієнок з гострою гінекологічною патологією зумовлювала певний період діагностичного пошуку і відтермінованість операційного втручання (ри.4.1).

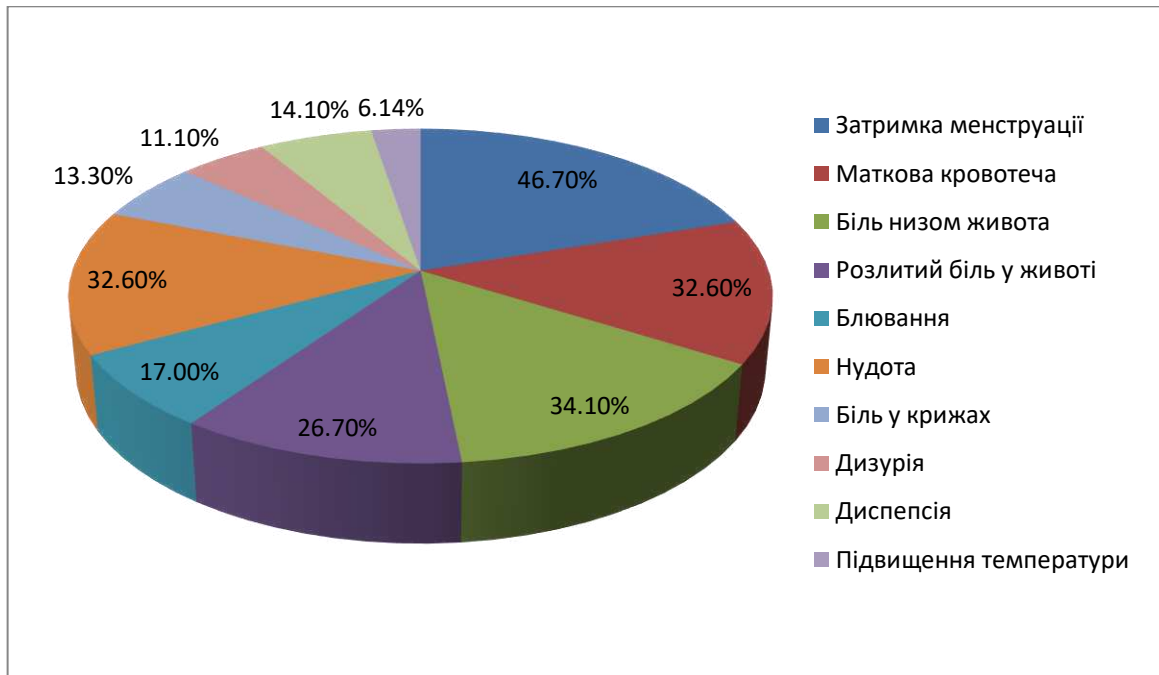


Рис.4.1. Скарги пацієнок основних груп проспективної когорти на догоспітальному етапі (%)

Аналіз початку і перебігу невідкладної гінекологічної патології на догоспітальному етапі показав значну варіабельність часу від моменту появи перших клінічних симптомів неблагополуччя до звернення пацієнок за медичною допомогою (рис.4.2).

Гострий початок з розвитком гемодинамічних порушень зумовив звернення пацієнок до 12 годин тільки в 11 (8,1%) випадках, впродовж 1 доби звернулись 48 (35,6%) пацієнок, через 2-3 доби – 56 (41,5 %), через 4-5 діб – 11 (8,1%), а у 9 (6,7 %) випадках до моменту звернення пройшло більше, ніж 7 діб (рис.4.2).

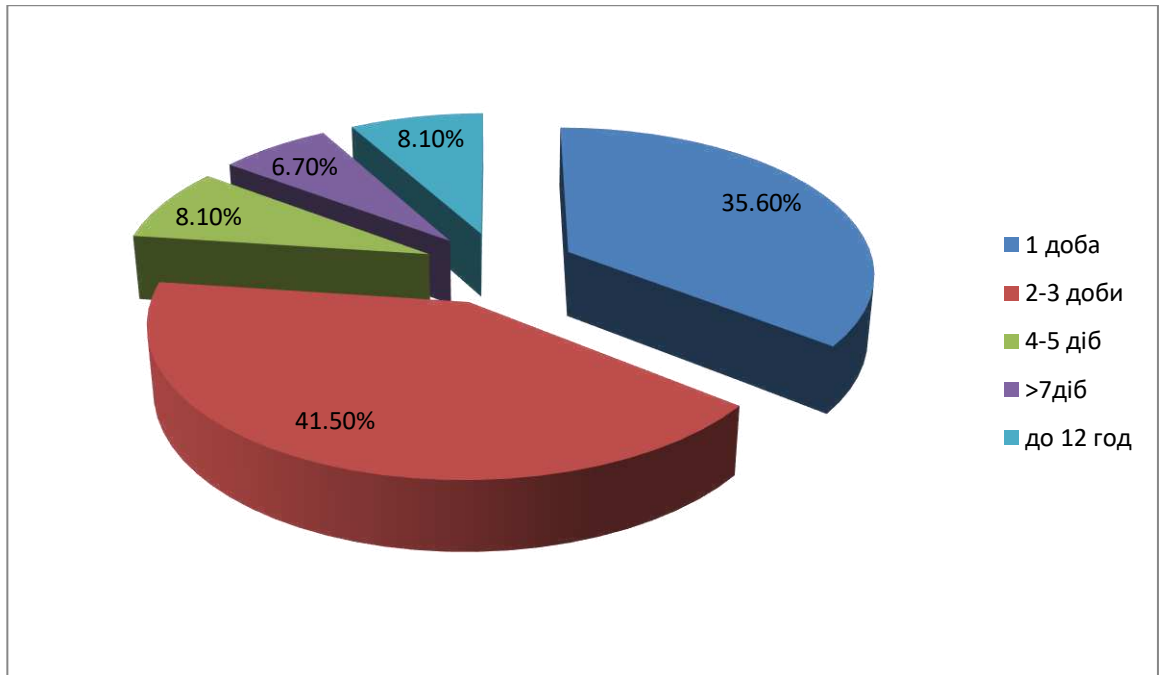


Рис.4.2. Час від появи симптомів до звернення пацієток основних груп за медичною допомогою на догоспітальному етапі (%)

Як показав аналіз, до моменту звернення до лікаря самостійно лікувались 76 (56,3 %) пацієток – приймали нестероїдні протизапальні препарати 36 (47,4 %) жінок, кровоспинні засоби (транексамова кислота) – 14 (18,4 %), спазмолітики – 26 (34,2 %).

Ургентне операційне втручання лапаротомним доступом у 11 (15,9 %) пацієток, що поступили в стані геморагічного шоку, було проведено в екстреному порядку до $48,4 \pm 6,5$ хвилин від моменту поступлення в стаціонар з паралельною інтенсивною інфузійно-трансфузійною терапією. У даної категорії пацієток після операції встановлено наступні діагнози – порушена трубна вагітність (5; 45,5%), яєчникова вагітність (2; 18,2%), розрив капсули кісти яєчника (4; 36,4%). У 5 (45,5 %) з них діагностовано виражений злуковий процес у малому тазі.

Серед 58 (84,1 %) пацієток, що поступали в стані середньої важкості з діагнозами при скеруванні «Пельвіоперитоніт», «Гострий апендицит», «Гострий живіт») в діагностичний період проводилась передопераційна

підготовка, яка включала інфузійну терапію, седативні засоби, спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати.

У 92 (68,2 %) пацієток з геморагічно-больовою формою апоплексії яєчника 30 (69,8 %), порушеною трубною вагітністю з внутрішньочеревною кровотечею (27; 47,3%), перекрутом ніжки утворення яєчника або розривом капсули кісти яєчника (35; 100,0 %) операційне ургентне втручання було проведено впродовж перших 24 годин від моменту поступлення.

Враховуючи варіабельність скарг, бажання пацієток (19; 33,3 %), які вважали себе вагітними і настоювали на збереженні вагітності, діагностичний пошук на доопераційному етапі передбачав УЗ-обстеження в динаміці, контроль рівня β -ХГЛ для диференціації маткової і позаматкової вагітності, що визначило відтермінування операційного втручання на $4,3 \pm 0,4$ доби від моменту поступлення до верифікації позаматкової вагітності.

Консервативна тактика ведення була обрана у 13 (30,2 %) пацієток з больовою формою апоплексії яєчника, однак у зв'язку з неефективністю консервативної терапії через $5,5 \pm 0,3$ доби було проведено ендоскопічне втручання.

Пацієнтки I основної групи велись згідно удосконаленого нами діагностично-лікувального комплексу, що передбачав санацію нижніх відділів генітального тракту, операційне втручання лапароскопічним методом, використання інтраопераційно середників для профілактики злукового процесу, антибіотикопрофілактику за 1 год. до операційної інтервенції, лікування анемії на ранньому післяопераційному етапі без застосування гемотрансфузій шляхом довенного введення заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу.

У пацієток I основної групи кількість лапароскопічних операцій (66; 88,0 %) вірогідно перевищувала число лапаротомних втручань (9; 12,0 %), у той час як у II основній групі лапаротомія була проведена у 39 (65,0 %), а ендоскопічне втручання – тільки у 21 (35,0 %) випадках ($p < 0,05$). У групі порівняння всі операції були виконані лапароскопічним методом.

Обсяг операційного втручання визначався нозологічною формою, клінічним перебігом, репродуктивними планами пацієнтки. Тубектомія була проведена у 41 (30,4 %) випадку, сальпінгооваріолізіс, туботомія з пластикою маткової труби у 16 (11,9 %) випадках, аднексектомія – у 8 (5,9 %); цистектомія – у 22 (16,3 %), резекція яєчника – у 34 (25,2 %), ушивання яєчника – у 14 (10,3 %) та міомектомія – у 3 (2,2 %) випадках (рис.4.3).

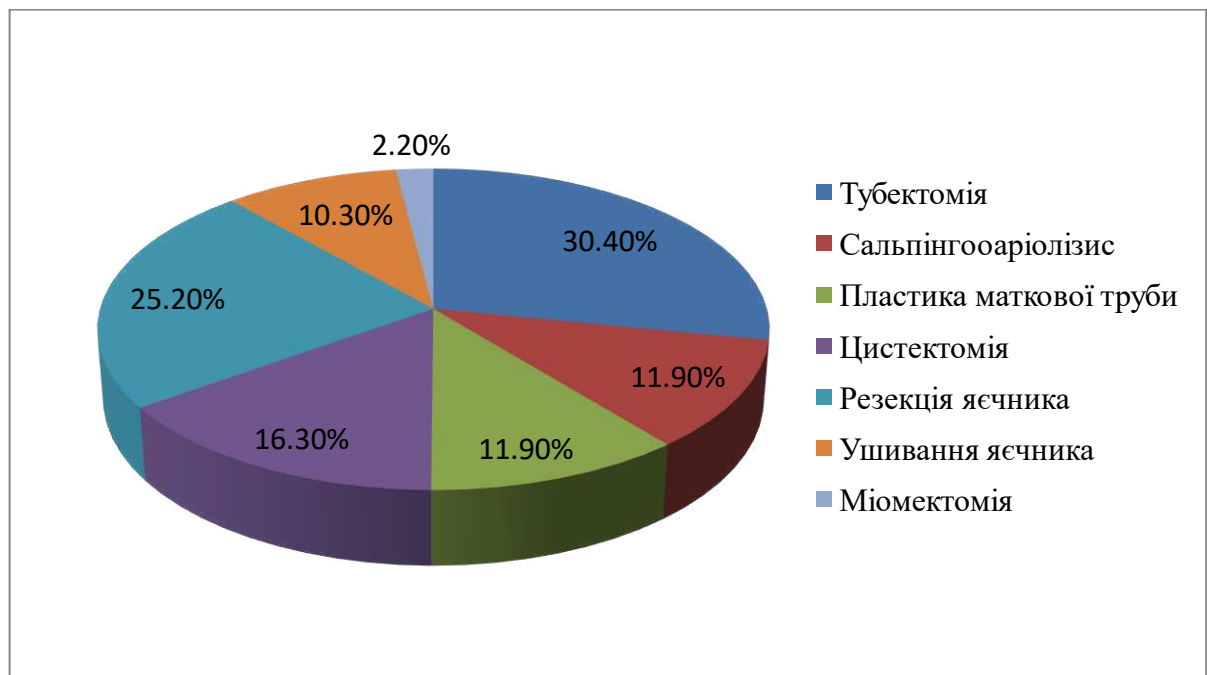


Рис.4.3. Обсяг операційних втручань у пацієток основних груп проспективної когорти (%)

Ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду у жінок проспективної когорти спостерігався у 41 (28,8 %) випадку – у 4 (5,3 %) пацієток I основної групи, у 33 (55,0 %) II основної групи і 4 (11,4 %) – групи порівняння (табл.4.13).

Найнижчий рівень післяопераційних ускладнень в I основній групі ми в першу чергу пов'язуємо з застосуванням методики концепції Fast Track, раннім висококалорійним харчуванням, раннім активним руховим періодом.

Таблиця 4.13

Перебіг раннього післяопераційного періоду у пацієнток проспективної когорти (абс., %)

Ускладнення післяопераційного періоду	Групи проспективної когорти		
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)
Постгеморагічна анемія	2 (2,7)	13 (21,7) P ₁ =0,0008 P ₂ =0,002	1 (2,9) P ₃ =0,002
Субфебрилітет (до 7 діб)	2 (2,7)	16 (26,7) P ₁ =0,0001	2 (5,7) P ₃ =0,0027
Парез кишечника	–	8 (13,3)	1 (2,9) P ₃ =0,0487
Запалення післяопераційної рани	–	4 (6,7)	1 (2,9)
Міжменструальна кровотеча	5 (6,7)	4 (6,7)	3 (8,6)
Динамічна кишкова непрохідність	–	5 (8,3)	1 (2,9)
Тромбоз вен нижніх кінцівок	–	2 (3,3)	–

Примітка: P₁ – вірогідність різниці між I і II основними групами

P₂ – вірогідність різниці між I основною групою і групою порівняння

P₃ – вірогідність різниці між II основною групою і групою порівняння

Найчастіше спостерігались постгеморагічна анемія 16 (9,4 %) і субфебрилітет 20 (11,8 %). Гемотрансфузія проводилась у 10 пацієнток II основної групи. Появу міжменструальних кров'янистих виділень з піхви тільки умовно можна розглядати як післяопераційне ускладнення, водночас парез кишечника, динамічна кишкова непрохідність пов'язані в першу з існуючим до операційного втручання злуковим процесом в черевній порожнині. Грізним ускладненням є розвиток тромботичних ускладнень

(тромбоз вен нижніх кінцівок), які розвинулись у 2 (3,3 %) пацієток II основної групи, що зумовило консультацію судинного хірурга, УЗ-дослідження судин нижніх кінцівок, застосування низькомолекулярних гепаринів протягом перебування в стаціонарі та 5-6 тижнів після виписки в стаціонарі.

Таким чином, частота післяопераційних ускладнень (4; 5,3 %) була найнижчою у пацієток I основної групи, ведення яких проводилось за удосконаленим діагностично-лікувальним алгоритмом порівняно з II основною групою (27; 45,0 %) ($p < 0,0001$).

Отримані дані обґрунтовують необхідність удосконалення і розробки профілактичних і лікувальних заходів для покращення репродуктивного здоров'я та створення можливостей реалізації репродуктивних планів у пацієток, що знаходяться в групі ризику або перенесли ургентні операційні втручання.

Висновки до розділу 4.

Клінічні групи проспективної досліджуваної когорти, які сформовані відповідно до визначених критеріїв включення / виключення, є однорідними за анамнестичними та клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

Утворення функціональних кіст яєчників, як одного з факторів ризику апоплексії яєчників, свідчить про хронічну ановуляцію, корелює з частотою порушень менструального циклу у пацієток основних груп – коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,322$, що вказує на прямий помірний зв'язок ($p=0,012$).

Порушення менструального циклу, первинна дисменорея вірогідно частіше спостерігаються у жінок з апоплексією яєчника як порівняно зі здоровими жінками, так із пацієтками з позаматковою вагітністю ($p < 0,05$), і складають підвищений ризик невідкладних операційних втручань за відсутності відповідного лікування – $OR=4,317$, 95% ДІ 2,303 – 8,091.

Ризик позаматкової вагітності є високим за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що

передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз), ЗЗОМТ – ВР=2,779, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248, NNT1,649.

Значна частота запальної і дисгормональної патології, репродуктивних втрат, штучного переривання вагітності до ургентного операційного втручання, рецидиви ургентної гінекологічної патології зумовлюють низький рівень реалізації репродуктивної функції у пацієнок досліджуваної когорти (37,7 %).

Ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду у жінок проспективної когорти спостерігався у 41 (28,8 %) випадку – у 4 (5,3 %) пацієнок I основної групи, у 33 (55,0 %) II основної групи і 4 (11,4 %) – групи порівняння. Таким чином, найнижчою частота післяопераційних ускладнень (4; 5,3 %) була у пацієнок I основної групи, ведення яких проводилось за удосконаленим нами діагностично-лікувальним алгоритмом із застосуванням методики Fast Track.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142>

Дякунчак ЮР. Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61):61-64. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267687>.

Dyakunchak Y, Pyrohova V. Risk assessment of reproductive health disorders in women after urgent gynecology interventions. Gynecological and Reproductive Endocrinology and metabolism (GREM). 2020; 1 (Suppl.1):446.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАННЬОГО ТА ВІДДАЛЕНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГІНЕКОЛОГІЧНІ УРГЕНТНІ ОПЕРАЦІЇ

Гостра гінекологічна патологія, яка вимагає негайного операційного втручання, у переважній більшості пацієнок виникає на тлі існуючих порушень функціонування репродуктивної системи (дисменорея, аномальні маткові кровотечі, запальні захворювання статевих органів, новоутворення яєчника).

Хірургічний стрес викликає катаболічний стан, який призводить до відносної гіпоксії тканин, підвищення резистентності до інсуліну, порушення профілів коагуляції, змін функції легень та шлунково-кишкового тракту. Наслідки уповільненого післяопераційного відновлення можуть включати інфекційні ускладнення, розвиток венозної тромбоемболії, довгострокове зниження якості життя.

Відповідно до мети і завдань дослідження ведення пацієнок I основної групи на післяопераційному етапі передбачало створення плану менеджменту, який включав застосування методики Fast Track Surgery, раннє харчування, фізичну і рухову активність та лікувально-профілактичні заходи, які проводились диференційовано залежно від акушерсько-гінекологічного анамнезу та захворювання, з приводу якого проводилось операційне втручання. Відповідно вивчення перебігу післяопераційного періоду та чинників ризику виникнення ранніх та пізніх репродуктивних порушень у пацієнок основної групи, окрім клінічної оцінки передбачало дослідження стану мікробіоти піхви, діагностику інфекцій, які передаються статевим шляхом; визначення рівнів про- та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-6, IL-

10) на 3 добу післяопераційного періоду, рівнів 25 (ОН) D, ТТГ та АТПО у сироватці крові на 5 добу після операції.

Діагностичні заходи впродовж віддаленого післяопераційного періоду у жінок основної когорти передбачали оцінку больового синдрому за шкалою ВАШ впродовж 6 місяців після операції; визначення рівнів тропних гормонів гіпофізу (ФСГ, ЛГ, пролактин), стероїдних гормонів яєчників (естрадіол, прогестерон) у сироватці крові, індексу вільних андрогенів відповідно до фаз МЦ через 1 і 6 місяців після операції; УЗД органів малого тазу через 1 і 6 місяців після операції.

5.1. Особливості імунно-гормонального балансу жінок репродуктивного віку, які перенесли гінекологічні ургентні операції

Операційна травма, як і інші пошкодження, призводить до розвитку запальної відповіді, яка в деяких випадках може перевищувати її за інтенсивністю, а також значно впливати на перебіг післяопераційного періоду, частоту ускладнень та наслідки лікування. За даними ряду авторів, хірургічні втручання супроводжуються вираженим зростанням концентрацій прозапальних цитокінів, при цьому рівень їх зростання корелює з травматичністю оперативного втручання. Прозапальні інтерлейкіни ІЛ-6 та ІЛ-8 можуть зумовлювати тривалой стан гіпералгезії, оскільки ефекти цитокінів тісно пов'язані з фізіологічними й патофізіологічними реакціями організму. На початковій стадії операційної травми реєструється підвищений рівень прозапальних цитокінів, тобто метаболічною відповіддю організму на операційну травму є активація прозапальних цитокінів, серед яких найбільш виражені метаболічні ефекти мають ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α . Збільшення експресії прозапальних цитокінів активізує протизапальні патофізіологічні шляхи, що проявляється продукцією протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-10, інтерлейкін-4.

При дослідженні балансу цитокінів у післяопераційному періоді хворих з гострою гінекологічною патологією ми враховували, що певна патологія (ендометріоз, аномальні маткові кровотечі, синдром полікістозних яєчників) також характеризується змінами експресії про- та протизапальних цитокінів. Оцінку балансу цитокінів у пацієток основної когорти після ургентних гінекологічних операцій з приводу незапальних процесів геніталій в динаміці післяопераційного періоду ми проводили у співставленні з тривалістю доопераційного розвитку патології, з наявністю дефіциту вітаміну D, метаболічними порушеннями (ожиріння) (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Рівні ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-10 у сироватці крові пацієток проспективної когорти (Me [Q1; Q3])

Групи проспективної когорти	Інтерлейкіни (пг/мл)		
	ІЛ-6	ІЛ-4	ІЛ-10
Контрольна (n=30)	1,44 [1,6; 2,2]	0,16 [0,07; 0,54]	2,12 [1,9; 2,3]
I основна (n=75)			
Апоплексія яєчника (n=22)	3,12 [2,9; 3,6]	1,26 [0,89; 1,14]	3,22 [2,1; 4,1]
Позаматкова вагітність (n=33)	4,42 [3,9; 5,7]	3,48 [2,77; 4,76]	4,33 [2,1; 5,2]
Ускладнене утворення яєчника (n=35)	5,68 [4,7; 6,2]	5,46 [4,07; 6,54]	5,23 [5,9; 7,1]
II основна (n=60)			
Апоплексія яєчника (n=21)	3,61 [3,2; 4,4]	1,34 [0,98; 1,44]	3,12 [1,9; 3,8]
Позаматкова вагітність (n=24)	4,61 [4,2; 5,8]	4,15 [2,77; 5,06]	5,82 [4,9; 6,7]
Ускладнене утворення яєчника (n=15)	6,12 [4,9; 6,6]	6,16 [5,07; 7,14]	6,22 [5,2; 7,3]
Група порівняння (n=30)	2,87 [1,9; 5,1]	1,76 [0,78; 1,54]	3,14 [2,2; 3,3]

Аналіз отриманих результатів показав, що незалежно від ургентної патології, що зумовила операційне втручання, мало місце зростання рівня експресії як про- так і прозапальних цитокінів (табл.5.1). При операціях у пацієнок I і II основних груп з приводу апоплексії рівень ІЛ-6 зростав у 2,3 рази, з приводу позаматкової вагітності – у 3,2 рази, з приводу ускладненого утворення яєчника – в середньому у 4,1 рази, у той же час у пацієнок групи порівняння така динаміка була менш виражена – зростання відбулося лише у 1,9 рази.

Значно більше була виражена активізація системи протизапальних цитокінів. Найбільша експресія протизапальних цитокінів спостерігалась у пацієнок II основної групи, оперованих з приводу позаматкової вагітності і ускладненого утворення яєчника лапаротомним доступом. Рівень ІЛ-4 у сироватці крові пацієнок II основної групи, оперованих з приводу порушеної позаматкової вагітності, зріс у 25,9 рази, а з приводу ускладненого утворення яєчника – у 38,5 рази, при цьому подібна тенденція була відсутня у групі порівняння (табл. 5.1).

Нами проведено статистичний аналіз з корекцією на тривалість доопераційного перебігу хвороби (1), тип операційного втручання (лапаротомія проти лапароскопії) (2) та на наявність дефіциту вітаміну D (3).

1. Аналіз отриманих даних щодо активізації системи протизапальних цитокінів з корекцією на тривалість доопераційного періоду з моменту появи у пацієнок основних груп скарг, засвідчив наявність відносно сильного зв'язку між досліджуваними ознаками – коефіцієнт Пірсона 0,456 (критерій Хі квадрат 19,723 ($p < 0,001$)).

2. Аналіз засвідчив, що більша операційна травма, пов'язана з лапаротомним втручанням, зумовлює більш значне зростання рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів – коефіцієнт Пірсона 0,665 (критерій Хі квадрат 106,798 ($p < 0,001$)) і складає більший ризик післяопераційних ускладнень.

3. Оцінка взаємозв'язку D-статусу організму пацієнток зі ступенем експресії прозапальних і протизапальних цитокінів показала, що за наявності важкого дефіциту вітаміну D експресія протизапальних цитокінів знижена, тоді як прозапальних цитокінів навпаки підвищена (коефіцієнт Пірсона 0,527 (критерій Хі квадрат 65,481 ($p < 0,001$)).

Таким чином, отримані дані свідчать, що дисбаланс про- і протизапальних цитокінів після невідкладних операційних втручань залежить від тривалості доопераційного перебігу гострої гінекологічної патології та типу операційного втручання (лапаротомія&лапароскопія) і пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу. Дисбаланс про- та протизапальних цитокінів зберігається у 27,8% жінок впродовж місяця після операції і корелює ($r=0,876$) з розвитком тазового болювого синдрому.

Водночас аналіз вираженості болювого синдрому за шкалою ВАШ засвідчив, що пацієнтки II основної групи після лапаротомних втручань незалежно від причини ургентної ситуації мали більш виражений і тривалий болювий синдром, порівняно із пацієнтками I основної групи, які велись відповідно удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу заходів (рис.5.1).

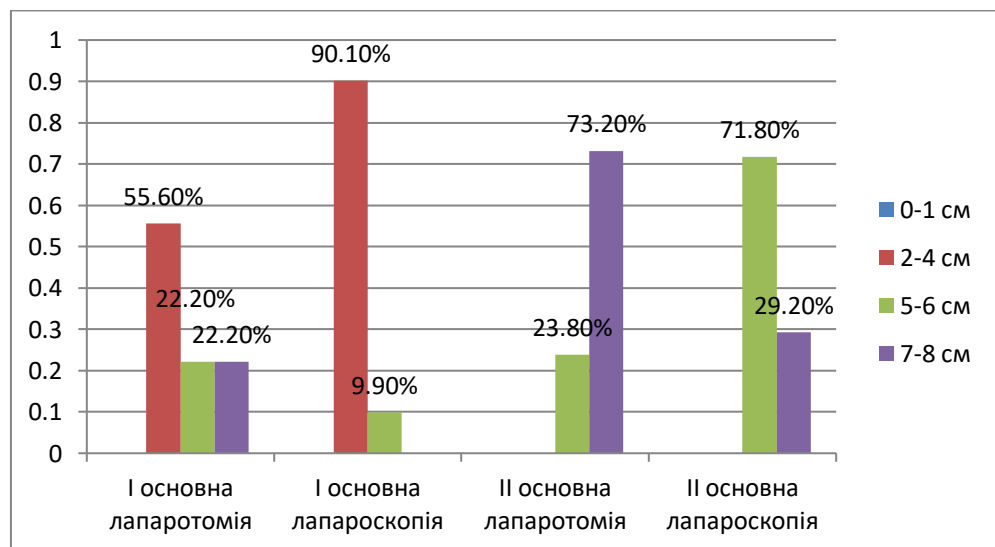


Рис.5.1. Тривалість й інтенсивність болю за шкалою ВАШ у пацієнток I і II основних груп на 3 добу післяопераційного періоду (%)

Сучасні широкомасштабні дослідження в різних країнах світу, свідчать про проблему недостатності/дефіциту вітаміну D незалежно від географічних широт у людей різного віку, національності, надходження вітаміну D з їжею тощо.

Низький рівень вітаміну D розглядається як незалежний предиктор формування та прогресування ожиріння, інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників, акушерської, перинатальної та неонатальної патології, фактор передчасної смерті. Дослідження проведені у Західному регіоні України показали, що для мешканців Львівської області, яка розташована в межах 48° – 50° північної широти та належить до регіонів зі значною хмарністю протягом року, притаманний значний рівень недостатності / дефіциту вітаміну D.

Дослідження D-статусу організму в проспективній когорті показало, що у 24 (80,0 %) жінок контрольної групи рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому складав $32,5 \pm 3,4$ нг/мл, нестача вітаміну D ($25,7 \pm 1,5$ нг/мл) мала місце у 2 (6,7 %) випадках, а у 4 (13,3 %) жінок спостерігався D-дефіцит ($15,1 \pm 3,2$ нг/мл).

Аналогічна картина була отримана при обстеженні пацієток групи порівняння, при цьому задовільний статус вітаміну D в організмі виявлявся у пацієток, а нестача – тільки у 5 (14,3 %) ($38,6 \pm 1,2$ нг/мл та $26,7 \pm 4,5$ нг/мл відповідно).

Аналіз даних показників засвідчив, що пацієтки групи порівняння до планової операції впродовж двох місяців в рамках підготовки до програм ДРТ отримували холекальциферол у дозі 20 000 МО/тиждень, а жінки контрольної групи як за рекомендаціями лікарів, так і самостійно приймали препарати холекальциферолу у дозі від 2000 до 5600 МО/добу.

Інша картина була отримана при обстеженні пацієток I і II основних груп, які перенесли ургентне операційне втручання (табл.5.2).

Нормальний рівень 25(OH)D у сироватці крові мав місце тільки у 15 (20,0 %) і 11 (18,3 %) пацієток I і II основних груп відповідно, нестача

вітаміну D при середньому рівні 25(OH) D $23,2 \pm 2,4$ нг/мл виявлена у 10 (13,3 %) і 10 (16,7 %) пацієток цих груп (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Рівні 25(OH)D у сироватці крові пацієток проспективної когорти (n,%)

Рівень 25(OH)D у сироватці крові	Групи проспективної когорти (n=200)			
	Контрольна (n=30)	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)
40 – 30 нг/мл	24 (80,0)	15 (20,0) $P_1 < 0,0001$	11 (18,3) $P_1 < 0,0001$	30 (85,7)
29 – 20 нг/мл	2 (6,7)	10 (13,3)	10 (16,7)	5 (14,3)
19 – 12 нг/мл	4 (13,3)	32 (42,7) $P = 0,0006$	18 (30,0) $P > 0,05$	–
< 12 нг/мл	–	18 (24,0)	21 (35,0)	–

Примітка: P – достовірність відмінностей між основними групами та контролем

P_1 – достовірність відмінностей між основними групами і групою порівняння

Найбільш несприятливим чинником розвитку як доброякісних пухлинних процесів, так і запальних захворювань геніталій і бактеріального вагінозу є дефіцит вітаміну D, який виявлено у 32 (42,7 %) і 18 (30,0 %) і тяжкий дефіцит вітаміну D з рівнем 25(OH) D в середньому $8,5 \pm 1,7$ нг/мл у пацієток I і II основних груп відповідно.

Аналіз взаємозв'язку індексу маси тіла (надлишкова маса тіла і ожиріння) та D-статусу організму у пацієток основної когорти показав наявність прямого статистично значимого зв'язку (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,689$ і $\rho = 0,863$ при $p < 0,0001$) – чим більша маса тіла, тим більш виражені нестача і дефіцит вітаміну D.

Дослідження рівня тиреотропного гормону, гонадотропних і статевих стероїдних гормонів в першому менструальному циклі після ургентного

операційного втручання дозволила встановити деякі особливості функціонування регуляторних механізмів гіпофізарно-тирео-яєчникової вісі.

Однією з особливостей було виявлення підвищеного рівня пролактину у середньому до $33,6 \pm 3,2$ нг/мл у 16 (21,3 %) і 17 (28,3 %) пацієток I і II основних груп відповідно (рис.5.2).

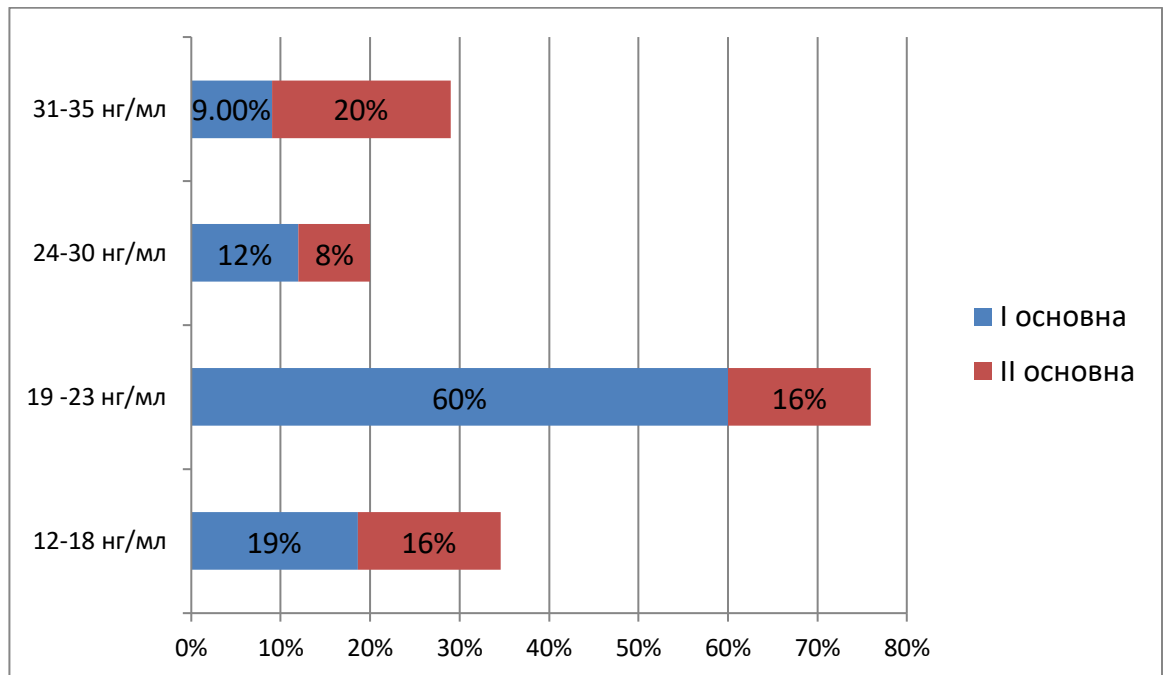


Рис.5.2. Рівні пролактину у сироватці крові пацієток I і II основних груп у I-му менструальному циклі (нг/мл)

Проведені додаткові обстеження (МРТ гіпофізу з контрастуванням) дозволили відкинути пухлинний генез гіперпролактинемії і трактувати отримані результати як тривалу стресорну реакцію на ургентне операційну втручання – стрес-індуковану гіперпролактинемію. Пацієткам I основної групи був рекомендований прийом рослинного дофаміноміметика, 1 таблетка якого містить 4 мг екстракту плодів прутняка звичайного, по 1 таб/добу впродовж 3-х місяців. Препарат є потужним антиоксидантом; має протизапальну активність і зменшує больову чутливість; сприяє нормалізації МЦ за рахунок зниження концентрації пролактину.

Дослідження через 3 місяці показало наявність ідіопатичної гіперпролактинемії у 9 (15,0 %) пацієток II основної групи і нормалізацію концентрації пролактину у всіх пацієток I основної групи, ведення яких проводилось відповідно удосконаленого лікувально-реабілітаційного алгоритму.

Подальша тактика ведення пацієток основної когорти базувалась на репродуктивних планах пацієток, оскільки репродуктивна функція зі 170 пацієток, які жили регулярним статевим життям, була реалізована тільки у 24 (39,3 %) пацієток I основної групи, 18 (36,0 %) – II основної групи і 2 (6,9 %) групи порівняння.

30 пацієткам I основної групи, оперованим з приводу порушеної трубної вагітності, 22 пацієткам, оперованим з приводу апоплексії яєчника, 20 жінкам з ускладненим утворенням яєчника після першого МЦ на 6 місяців призначались низькодозовані КГК, що в своєму складі мають левомефолату кальцію 0,451 мг у режимі 24+4 з рекомендацією подальшого обстеження для визначення репродуктивних шансів і планування вагітності або природним шляхом або методом ДРТ.

У 38 (63,3 %) пацієток II основної групи проспективної когорти після ургентних гінекологічних операцій спостерігалась нормогонадотропна дисфункція яєчників, яка в клінічному плані характеризувалась ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази, що встановлено при проведенні УЗД в динаміці трьох МЦ, на тлі діагностованого при доплерівському скануванні зниженні оваріального кровотоку.

Оцінка менструальної функції пацієток основної когорти впродовж наступних дванадцяти місяців показала наявність АМК зі збільшенням тривалості МЦ до $41,4 \pm 4,5$ доби у 17 (28,3 %) пацієток II основної групи при 8 (10,7 %) випадках у пацієток I основної групи та розвиток вторинної аменореї у 5 (16,6 %) жінок II основної групи.

У 11 (18,3 %) пацієток II основної групи з овуляторним МЦ недостатність лютеїнової фази характеризувалась зниженням концентрації

прогестерону у сироватці крові ($4,14 \pm 0,95$ нг/мл при $18,6 \pm 2,12$ нг/мл в контрольній групі, $p < 0,05$) на 18–20-й день МЦ та невідповідністю структури ендометрія фази МЦ.

Операційна травма яєчника призводить до розвитку розладів іннервації та кровопостачання органа, що у частини пацієнок незалежно від типу операційного втручання зумовлює зниження оваріального резерву. Так, показники АМГ в 11 (61,1 %) пацієнок з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник були вірогідно зниженими ($0,67 \pm 0,4$ нг/мл) порівняно із контролем ($2,1 \pm 0,3$ нг/мл) ($p < 0,01$) до 12-го місяця після операції. Подібна динаміка була відсутня у пацієнок, оперованих з приводу порушеної трубної вагітності.

Відновлення нормального МЦ та репродуктивної функції є важливим фактором післяопераційної реабілітації пацієнок з ускладненим утворенням яєчника. Однак відновлення двофазного МЦ протягом періоду спостереження у цієї категорії пацієнок встановлено тільки у 7 (46,7 %) осіб з II основної групи при 17 (85,0 %) випадках у I основній групі ($p < 0,05$).

На загал, відновлення овуляторного МЦ з повноцінною лютеїною фазою МЦ і нормальним оваріальним резервом у I основній групі пацієнок, які велись за удосконаленим діагностичним і лікувально-профілактичним комплексом заходів було досягнуто у 65 (86,7 %) пацієнок, тоді як у II основній групі в умовах реальної клінічної практики – у 28 (46,7 %).

Усе більш широке застосування сучасних органозберігальних хірургічних методик при ургентних гінекологічних операційних втручаннях не зменшує актуальності визначення обсягу, тривалості та доцільності саме гормональної реабілітації репродуктивної функції після операції та попередження рецидивів гострих гінекологічних захворювань.

Проведені дослідження свідчать, що відсутність реабілітаційної комплексної терапії зумовлює повторні госпіталізації з приводу позаматкової вагітності у 21,1 % пацієнок, рецидив апоплексії яєчника спостерігається у 51,2 % жінок, що узгоджується з даними інших дослідників.

Аналіз післяопераційного ведення 34 пацієток проспективної когорті з рецидивом ургентної гінекологічної патології показав, що факторами ризику рецидиву є несвоєчасна діагностика у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (12; 35,3 %) та метаболічних порушень (21; 61,8 %), відсутність обстеження для виявлення гормонального дисбалансу (9; 26,5 %); безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (19; 55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (14; 41,2 %) (рис.5.3).

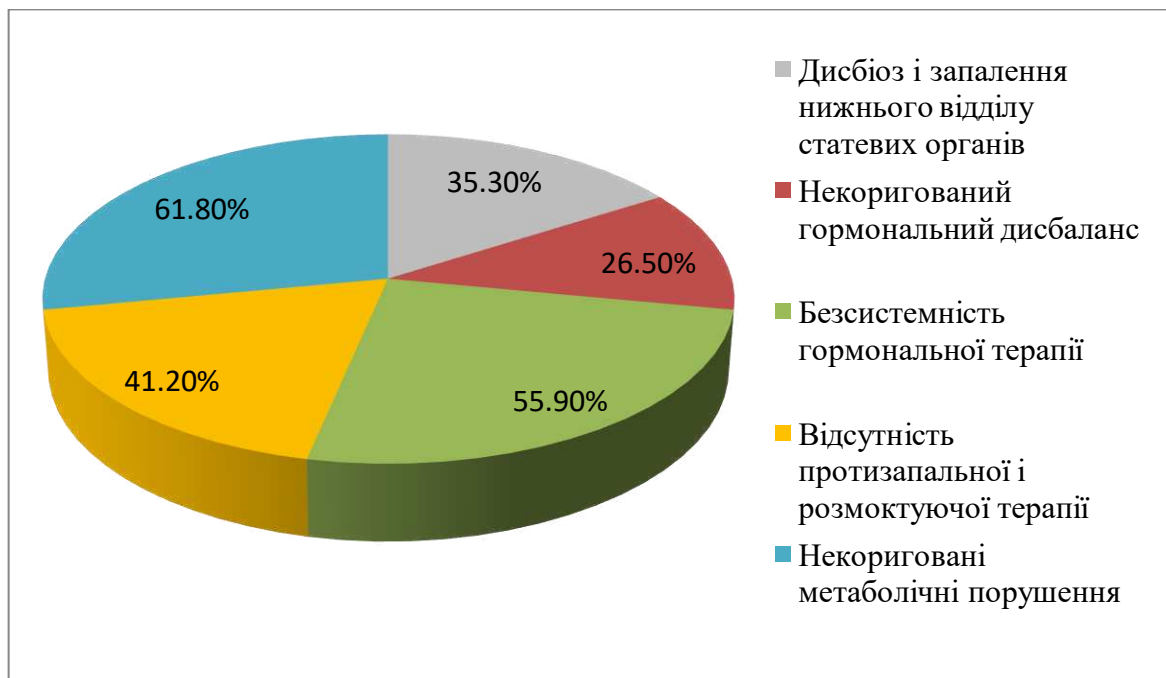


Рис.5.3. Фактори ризику рецидиву ургентної гінекологічної патології (%)

Впродовж періоду двохрічного спостереження завагітніли природнім шляхом 15 (46,9 %) жінок з 32 пацієток I основної групи, які хотіли реалізувати в цей період свої репродуктивні плани, а у II основній групі природнім шляхом завагітніли 5 (22,7 %) з 22 жінок, які планували вагітність.

5.2. Стан мікробіоти піхви у жінок основної когорти

На попередньому етапі проводився ретельний аналіз перенесених раніше пацієнтками досліджуваної когорти запальних захворювань нижнього відділу генітального тракту. До уваги приймалися епізоди захворювань, підтверджені об'єктивними методами дослідження (бактеріологічне дослідження вагінальних виділень, Флороценоз, кольпоскопія тощо) (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту в анамнезі пацієнток проспективної когорти (абс., %)

Патологія нижнього відділу генітального тракту	Групи основної когорти			
	I основна (n=75)	II основна (n=60)	Порівняння (n=35)	Контроль (n=30)
Цервіцит	10 (13,3)	8 (13,3)	3 (8,6)	–
Неспецифічний кольпіт	12 (16,0) $P_1=0,0187$	11 (18,3) $P_2=0,0128$	3 (8,6) $P_3>0,05$	1 (3,3)
Бактеріальний вагіноз	14 (18,6) $P_1>0,05$	14 (23,3) $P_2=0,0447$	7 (20,0) $P_3>0,05$	3 (10,0)
Урогенітальний хламідіоз	5 (6,7)	3 (5,0)	2 (5,7)	–
Трихомоніаз	4 (5,3)	4 (6,7)	2 (5,7)	–

Клініцисти у повсякденній практиці постійно спостерігають пацієнток, у яких після хірургічного лікування відзначаються функціональні зрушення в репродуктивній системі, навіть за відсутності будь-яких безпосередніх та віддалених післяопераційних ускладнень [14, 220, 289].

Перед плановим операційним втручанням (група порівняння) бактеріальний вагіноз було діагностовано у 8 (22,9 %) жінок групи

порівняння, вульвовагінальний кандидоз – у 1 (2,9 %), пацієнтки отримували відповідну санацію. Невідкладність операції з приводу гострої гінекологічної патології зумовила проведення доопераційного визначення стану мікробіоти піхви тільки у 34 (45,3 %) пацієнток I основної групи.

При обстеженні на 3-ю добу після операції порушення стану мікробіоти піхви було виявлено у 47 (78,3 %) пацієнток I основної групи та у 12 (34,3 %) – групи порівняння ($p_1 < 0,0001$) (табл.5.4), що було статистично значимим тільки в групі пацієнток, які перенесли ургентні операційні втручання. Стан нормоценозу піхви до операції мав місце тільки у половини пацієнток (52,9 %) I основної групи що слід розглядати як один з чинників ризику гострої гінекологічної патології.

Таблиця 5.4

Стан мікробіоти піхви у пацієнток проспективної когорти (абс., %)

Стан мікробіоти піхви	Групи пацієнток			
	I Основна		Порівняння	
	До операції (n=34)	Після операції (n=60)	До операції (n=35)	Після операції (n=35)
	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %
Нормоценоз	18 (52,9) $p=0,0023$	13 (21,7) $p < 0,0001$	26 (74,3)	23 (65,7)
Бактеріальний вагіноз	9 (26,5) $p=0,0077$	37 (53,3) $p_1=0,033$	8 (22,9)	11 (31,4)
Аеробний вагініт	6 (17,7) $p > 0,05$	5 (8,3)	–	–
Вульвовагінальний кандидоз	1 (5,3)	5 (8,3) $p_1 > 0,05$	1 (2,9)	1 (2,9)

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками основної групи до і після операції; p_1 – достовірність відмінностей між основною групою і групою порівняння після операції.

Клінічно виражений бактеріальний вагіноз при комплексному дослідженні був верифікований у 37 (53,3 %) пацієнток I основної групи і

11 (31,4 %) – групи порівняння ($p=0,033$), вульвовагінальний кандидоз – у 5 (8,3 %) та 1 (2,9 %) жінок відповідно ($p>0,05$).

Переважаючими скаргами пацієнток були надмірні виділення (гомогенні з неприємним запахом або сироподібні), свербіж, печія в ділянці зовнішніх статевих органів, які почали турбувати з третього-четвертого дня післяопераційного періоду. Відмічено зменшення, хоча і статистично невірне, частоти виявлення аеробного вагініту у пацієнток I основної групи після операції (з 17,7 % до 8,3 %, $p>0,05$), що ми розглядаємо як вплив антибіотикотерапії, яка проводилась пацієнткам основної групи в післяопераційному періоді. Периопераційна антибіотикопрофілактика проводилась цефалоспоринами I покоління пацієнткам з плановими операційними втручаннями, водночас всі пацієнтки II основної групи після ургентної операції отримували антибіотикотерапію, що може бути провокуючим чинником розвитку/рецидиву вульвовагінального кандидозу.

Мікробіологічна та клінічна оцінка ефективності застосованого комплексного підходу до відновлення стану мікробіоти піхви в рамках удосконалених лікувально-профілактичних заходів показала, що клінічний ефект досягнуто у 57 (95,5 %) пацієнток I основної групи при підтвердженому мікробіологічному ефекті у 59 (98,3 %) пацієнток.

Розвиток дисбіозу піхви в післяопераційному періоді, згідно даних літератури, може зумовлювати ряд чинників, серед яких розглядаються супутня соматична патологія, зниження імунітету, зміни гормонального балансу, антибіотикотерапія, анемія, післяопераційна дисфункція кишечника, стрес тощо [301]. Дисбіоз і запальні захворювання (аеробний вагініт) нижніх відділів статевих органів слід розглядати як один з чинників ризику гострої гінекологічної патології, що переконливо відображають сучасні дослідження [6, 299, 301, 303, 305]. Дисбіотичні процеси піхви та запальні захворювання нижніх відділів геніталій мають тенденцію до прогресування після операції, що зумовлює необхідність проведення передопераційної санації піхви для

зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень, на чому наголошують й інші дослідники [311].

Отже, незважаючи на численні дослідження, питання застосування ефективних реабілітаційних заходів у жінок, які перенесли екстрене оперативне втручання з приводу гострих гінекологічних захворювань, у реальній клінічній практиці залишається відкритим. Ураховуючи неоднорідність симптомокомплексу гострої гінекологічної патології під час розроблення реабілітаційних заходів, слід брати до уваги наявність загальних патогенетичних детермінант порушення репродуктивного здоров'я, оскільки в основі невдач при відновленні репродуктивної функції лежать як загальні закономірності, так і специфічні для кожного захворювання.

Застосування удосконаленого діагностичного та диференційованого лікувально-профілактичного комплексу заходів для пацієнток після ургентних гінекологічних операційних втручань дозволила зменшити тривалість післяопераційного болю на $3,8 \pm 0,3$ доби, а інтенсивність больових відчуттів з другої доби після операції у 2,9 рази; знизити частоту запальних і незапальних післяопераційних ускладнень у 8,9 разів; забезпечити встановлення овуляторного МЦ з повноцінною лютеїновою фазою і нормальним оваріальним резервом у 86,7 % випадках проти 46,7 %; досягти бажаної вагітності природнім шляхом у 46,9 % випадках при 22,7 % в умовах в умовах реальної клінічної практики.

Висновки до розділу 5.

Незалежно від типу ургентної патології, що зумовила операційне втручання, в післяопераційному періоді спостерігається зростання рівня експресії як про- так і прозапальних цитокінів. При операціях з приводу апоплексії рівень ІЛ-6 зростав у 2,3 рази, з приводу позаматкової вагітності – у 3,2 рази, з приводу ускладненого утворення яєчника – в середньому у 4,1 рази, у той же час у пацієнток групи порівняння така динаміка менш виражена – зростання відбулося лише у 1,9 рази.

Найвища експресія протизапальних цитокінів спостерігалась у пацієнток, оперованих з приводу позаматкової вагітності й ускладненого утворення яєчника лапаротомним доступом – рівень ІЛ-4 у сироватці крові пацієнток, оперованих з приводу порушеної позаматкової вагітності, зріс у 25,9 рази, а з приводу ускладненого утворення яєчника – у 38,5 рази, при цьому подібна тенденція була відсутня у групі порівняння.

Встановлено поширеність дефіциту вітаміну D у когорті пацієнток з ургентною гінекологічною патологією – в середньому 36,4 % та тяжкого дефіциту вітаміну D з рівнем 25(OH) D в середньому $8,5 \pm 1,7$ нг/мл у 29,5 % жінок.

Аналіз балансу про- і протизапальних цитокінів з корекцією на тривалість доопераційного перебігу хвороби, тип операційного втручання (лапаротомія проти лапароскопії) та наявність дефіциту вітаміну D засвідчив наявність відносно сильного зв'язку більшою тривалістю періоду від моменту появи скарг до операційного втручання (коефіцієнт Пірсона $C=0,456$; критерій Хі квадрат 19,723; $p<0,001$); більша операційна травма, пов'язана з лапаротомним втручанням, зумовлює більш значне зростання рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,665$; критерій Хі квадрат 106,798; $p<0,001$) і складає більший ризик післяопераційних ускладнень; наявність тяжкого дефіциту вітаміну D зумовлює знижену експресію протизапальних цитокінів за підвищення експресії прозапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,527$; критерій Хі квадрат 65,481, $p<0,001$).

Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів після невідкладних операційних втручань залежить від тривалості доопераційного перебігу гострої гінекологічної патології та типу операційного втручання (лапаротомія&лапароскопія) і пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу.

Особливостями гормонального балансу жінок, що перенесли ургентні операції з приводу гострої гінекологічної патології є тривала стрес-індукована гіперпролактинемія у 15,0 % жінок, нормогонадотропна

дисфункція яєчників з ановуляцією та недостатністю лютеїнової фази, зниження рівня АМГ у 61,1 % пацієток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник до 12-го місяця після операції.

Факторами ризику рецидиву ургентної гінекологічної патології є несвоєчасна діагностика і відсутність або неадекватність корекції у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (35,3 %) та метаболічних порушень (61,8 %), відсутність обстеження для виявлення гормонального дисбалансу (26,5 %); безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (41,2 %).

Встановлено мікробіологічну та клінічну ефективність застосованого комплексного підходу до відновлення стану мікробіоти піхви в рамках удосконалених лікувально-профілактичних заходів – клінічний ефект досягнуто у 95,5 % пацієток при мікробіологічному ефекті 98,3 %.

Застосування удосконаленого діагностичного та диференційованого лікувально-профілактичного комплексу заходів для пацієток після ургентних гінекологічних операційних втручань дозволила зменшити тривалість післяопераційного болю на $3,8 \pm 0,3$ доби, а інтенсивність больових відчуттів з другої доби після операції у 2,9 рази; знизити частоту запальних і незапальних післяопераційних ускладнень у 8,9 разів; забезпечити встановлення овуляторного МЦ з повноцінною лютеїновою фазою і нормальним оваріальним резервом у 86,7 % випадках проти 46,7 %; досягти бажаної вагітності природнім шляхом у 46,9 % випадках при 22,7 % в умовах в умовах реальної клінічної практики.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на

репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):38-41.
DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142>

Дякунчак ЮР. Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61):61-64. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267687>.

Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4 (59):38-41.
DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262770>.

Dyakunchak Yu.R. Assessment of immune-hormonal balance in women of reproductive age after urgent surgical interventions. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4 (2):64-69.
DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-7UDC 618.177:618.13

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема відновлення репродуктивного здоров'я жінок після невідкладних операцій з приводу гострої гінекологічної патології в останні роки набуває все більшої соціальної та медичної значущості, що обумовлено не тільки зростанням частоти гострої патології (апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладнених новоутворень яєчників), але й віддаленими негативними наслідками – зниженням фертильності, розвитком больового синдрому, змінами гормонального гомеостазу, акушерськими та перинатальними ускладненнями тощо [3, 18, 26, 50, 126, 255].

Багато досліджень присвячено вивченню вибору методів та обсягів операційного втручання при невідкладній патології, однак наслідки та частота репродуктивних порушень, оцінка майбутнього репродуктивного потенціалу оперованих пацієнток вивчені недостатньо, суперечливим є дані щодо гормонального балансу, стану оваріального резерву як після операцій на яєчниках, так і після втручань з приводу порушеної трубної вагітності [2, 106, 134, 138, 156, 237]. Залишаються недостатньо дослідженими чинники ризику та частота репродуктивних порушень, адекватний час й обсяг реабілітаційних заходів після невідкладних операцій з приводу апоплексії яєчників, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчників, що стало підставою для проведення нашого наукового дослідження.

Метою дослідження було знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я після ургентних гінекологічних операційних втручань у жінок репродуктивного віку шляхом удосконалення диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу раннього та пізнього післяопераційного періоду.

Згідно розробленого дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи: на першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації 200

жінок репродуктивного віку, які були оперовані ургентно з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника

На другому етапі проведено проспективне дослідження за участі 135 жінок репродуктивного віку, оперованих в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого утворення яєчника, 35 жінок після планових операцій на придатках матки та 30 умовно здорових жінок, які звертались для проведення профілактичних оглядів.

Ретроспективний аналіз засвідчив недостатність до- і післяопераційного менеджменту пацієток, які перенесли ургентні операційні втручання з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності та ускладненого утворення яєчників. Реабілітаційна терапія в умовах реальної клінічної практики проводиться щодо обмеженого контингенту пацієток, які перенесли невідкладні операційні гінекологічні втручання і переважно стосується пацієток, які звертаються з приводу безпліддя.

Відсутність патогенетично обґрунтованих інтра- та післяопераційних заходів після ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології зумовлює зростання частоти порушень репродуктивної функції вже впродовж одного – півтора року після перенесеного невідкладного операційного втручання призводить до зростання частоти репродуктивних порушень порівняно з доопераційним рівнем: дисменореї з 24,0 % до 39,5 % випадків ($p=0,0008$); нециклічного тазового болю – з 6,0% до 9,0 % ($p>0,05$), диспареунії – з 6,0% до 9,0 % ($p>0,05$), безпліддя з 12,5 % до 23,5 % ($p=0,0039$); порушень МЦ у пацієток після операції з приводу апоплексії яєчника і позаматкової вагітності з 28,0 % до 37,0 % ($p=0,0271$). Тільки у жінок, оперованих з приводу ускладненої кісти яєчника, відмічено вірогідне зниження частоти порушень МЦ з 59,6 % до 27,7 % ($p=0,0011$).

Таким чином, відсутність в диференційованій реабілітаційній терапії зумовлює високий ризик безпліддя (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–

13,612); нециклічного хронічного тазового болю (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513).

Отримані результати свідчать про нагальну потребу розробки та удосконалення диференційованої реабілітаційної терапії та вторинної профілактики відповідно до нозології, яка була причиною ургентного операційного втручання, що і зумовило завдання проспективного етапу дослідження.

Оцінка реального стану профілактичних і лікувальних заходів щодо репродуктивних порушень у пацієток основної когорти до даного оперативного втручання показала, що регулярно з профілактичною метою відвідували гінеколога тільки 90 (52,9 %) жінок проспективної когорти, ультрасонографічне дослідження (УЗД) органів малого тазу в процесі діагностики проводилось у 151 (88,8 %) випадку, регулярні УЗ-дослідження в контролі лікування використовувались у 100 % випадків.

До операції новоутворення яєчника було діагностовано у 7 (9,3 %) І основної групи, 8 (13,3 %) – II основної групи і 7 (20,0 %) групи порівняння, однак скерування для оперативного лікування в плановому порядку одразу після встановлення діагнозу отримали тільки 8 (36,4 %) з 22 жінок, у яких розмір утворення був ≥ 6 см. З лікувальною метою пацієткам з дисменореєю, порушеннями менструального циклу на доопераційному етапі призначались комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) прогестини, нестероїдні протизапальні препарати, однак опитування засвідчило, що у 77,7 % випадків тривалість гормональної терапії одним з препаратів не перевищувала в середньому $3,97 \pm 0,25$ місяця і характеризувалась безсистемністю.

Клінічний перебіг гострого гінекологічного захворювання визначав маршрут пацієток до госпіталізації в гінекологічний стаціонар (табл.4.12).

Звернулась на огляд у жіночу консультацію 31 (22,96 %) пацієтка зі скаргами на ниючий біль низом живота, затримку менструації, кров'янисті виділення з піхви, при цьому в стаціонар пацієтки були скеровані з

діагнозами «порушення менструального циклу» (8; 25,8 %), «загроза викидня» (6; 19,4%), «підозра на позаматкову вагітність» (12; 38,7 %), «вагітність невідомої локалізації» (5; 16,1 %).

Зі скаргами на біль в животі і попереку, дизурію, слабкість, підвищення температури на тлі затримки менструації і незначних кров'янистих виділеннях з піхви до сімейного лікаря звернулись 15 (11,1 %) жінок. У стаціонар пацієнтки були скеровані з діагнозом «Загроза викидня в малому терміні. Загострення хронічного пієлонефриту». Самостійно на огляд в ургентний гінекологічний стаціонар звернулось 20 (14,8 %) жінок зі скаргами на маткову кровотечу і затримку менструації. Госпіталізовані по екстренній медичній допомозі 69 (51,1 %) пацієнток, серед яких 58 (84,1 %) поступали в стані середньої важкості з діагнозами при скеруванні «Пельвіоперитоніт», «Гострий апендицит», «Гострий живіт»). 11 (15,9 %) пацієнток були госпіталізовані у стані геморагічного шоку I-II ступеня з налагодженою в процесі транспортування інфузійною терапією з діагнозом «Внутрішньочеревна кровотеча» (6; 54,5 %), «Порушена позаматкова вагітність» (5; 45,5 %).

Даний аналіз демонструє варіабельність картини гострого живота, діагностичні труднощі на госпітальному етапі, необхідність додаткового обстеження в умовах ургентного стаціонару для верифікації гострої гінекологічної патології і обґрунтованої оперативної або консервативної тактики, що узгоджується з даними ряду дослідників [10, 63, 137, 237].

Варіабельність скарг пацієнток з гострою гінекологічною патологією зумовлювала певний період діагностичного пошуку і відтермінованість операційного втручання. Аналіз початку і перебігу невідкладної гінекологічної патології на догоспітальному етапі показав значну варіабельність часу від моменту появи перших клінічних симптомів неблагополуччя до звернення пацієнток за медичною допомогою.

Гострий початок з розвитком гемодинамічних порушень зумовив звернення пацієнток до 12 годин тільки в 11 (8,1%) випадках, впродовж 1

добы звернулись 48 (35,6%) пацієнок, через 2-3 доби – 56 (41,5 %), через 4-5 діб – 11 (8,1%), а у 9 (6,7 %) випадках до моменту звернення пройшло більше, ніж 7 діб.

Як показав аналіз, до моменту звернення до лікаря самостійно лікувались 76 (56,3 %) пацієнок – приймали нестероїдні протизапальні препарати 36 (47,4 %) жінок, кровоспинні засоби (транексамова кислота) – 14 (18,4 %), спазмолітики – 26 (34,2 %).

Ургентне операційне втручання лапаротомним доступом у 11 (15,9 %) пацієнок, що поступили в стані геморагічного шоку, було проведено в екстреному порядку до $48,4 \pm 6,5$ хвилин від моменту поступлення в стаціонар з паралельною інтенсивною інфузійно-трансфузійною терапією. У даної категорії пацієнок після операції встановлено наступні діагнози – порушена трубна вагітність (5; 45,5%), яєчникова вагітність (2; 18,2%), розрив капсули кісти яєчника (4; 36,4%). У 5 (45,5 %) з них діагностовано виражений злуковий процес у малому тазі.

Серед 58 (84,1 %) пацієнок, що поступали в стані середньої важкості з діагнозами при скеруванні «Пельвіоперитоніт», «Гострий апендицит», «Гострий живіт») в діагностичний період проводилась передопераційна підготовка, яка включала інфузійну терапію, седативні засоби, спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати.

У 92 (68,2 %) пацієнок з геморагічно-больовою формою апоплексії яєчника 30 (69,8 %), порушеною трубною вагітністю з внутрішньочеревною кровотечею (27; 47,3%), перекрутом ніжки утворення яєчника або розривом капсули кісти яєчника (35; 100,0 %) операційне ургентне втручання було проведено впродовж перших 24 годин від моменту поступлення.

Враховуючи варіабельність скарг, бажання пацієнок (19; 33,3 %), які вважали себе вагітними і настоювали на збереженні вагітності, діагностичний пошук на доопераційному етапі передбачав УЗ-обстеження в динаміці, контроль рівня β -ХГЛ для диференціації маткової і позаматкової

вагітності, що визначило відтермінування операційного втручання на $4,3 \pm 0,4$ доби від моменту поступлення до верифікації позаматкової вагітності.

Консервативна тактика ведення була обрана у 13 (30,2 %) пацієток з больовою формою апоплексії яєчника, однак у зв'язку з неефективністю консервативної терапії через $5,5 \pm 0,3$ доби було проведено ендоскопічне втручання.

Пацієнтки I основної групи велись згідно удосконаленого нами діагностично-лікувального комплексу, що передбачав санацію нижніх відділів генітального тракту, операційне втручання лапароскопічним методом, використання інтраопераційно середників для профілактики злукового процесу, антибіотикопрофілактику за 1 год. до операційної інтервенції, лікування анемії на ранньому післяопераційному етапі без застосування гемотрансфузій шляхом довенного введення заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу.

У пацієток I основної групи кількість лапароскопічних операцій (66; 88,0 %) вірогідно перевищувала число лапаротомних втручань (9; 12,0 %), у той час як у II основній групі лапаротомія була проведена у 39 (65,0 %), а ендоскопічне втручання – тільки у 21 (35,0 %) випадках ($p < 0,05$). У групі порівняння всі операції були виконані лапароскопічним методом.

Обсяг операційного втручання визначався нозологічною формою, клінічним перебігом, репродуктивними планами пацієнтки. Тубектомія була проведена у 41 (30,4 %) випадку, сальпінгооваріолізіс, туботомія з пластиною маткової труби у 16 (11,9 %) випадках, аднексектомія – у 8 (5,9 %); цистектомія – у 22 (16,3 %), резекція яєчника – у 34 (25,2 %), ушивання яєчника – у 14 (10,3 %) та міомектомія – у 3 (2,2 %) випадках.

Ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду у жінок проспективної когорти спостерігався у 41 (28,8 %) випадку – у 4 (5,3 %) пацієток I основної групи, у 33 (55,0 %) II основної групи і 4 (11,4 %) – групи порівняння.

Найбільш низький рівень післяопераційних ускладнень в I основній групі ми в першу чергу пов'язуємо з застосуванням методики концепції Fast Track, раннім висококалорійним харчуванням, раннім активним руховим періодом.

Серед ускладнень найбільш часто мали місце постгеморагічна анемія 16 (9,4 %) і субфебрилітет 20 (11,8 %). Гемотрансфузія проводилась у 10 пацієнток II основної групи. Появу міжменструальних кров'янистих виділень з піхви тільки умовно можна розглядати як післяопераційне ускладнення, водночас парез кишечника, динамічна кишкова непрохідність пов'язані в першу з існуючим до операційного втручання злуковим процесом в черевній порожнині. Грізним ускладненням є розвиток тромботичних ускладнень (тромбоз вен нижніх кінцівок), які розвинулись у 2 (3,3 %) пацієнток II основної групи, що зумовило консультацію судинного хірурга, УЗ-дослідження судин нижніх кінцівок, застосування низькомолекулярних гепаринів протягом перебування в стаціонарі та 5-6 тижнів після виписки в стаціонарі.

Клінічні групи проспективної досліджуваної когорти, які сформовані відповідно до визначених критеріїв включення / виключення, є однорідними за анамнестичними та клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

Утворення функціональних кіст яєчників, як одного з факторів ризику апоплексії яєчників, свідчить про хронічну ановуляцію, корелює з частотою порушень менструального циклу у пацієнток основних груп – коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,322$, що вказує на прямий помірний зв'язок ($p=0,012$).

Порушення менструального циклу, первинна дисменорея вірогідно частіше спостерігаються у жінок з апоплексією яєчника як порівняно зі здоровими жінками, так із пацієнтками з позаматковою вагітністю ($p<0,05$), і складають підвищений ризик невідкладних операційних втручань за відсутності відповідного лікування – $VP=4,317$, 95% ДІ 2,303 – 8,091.

Ризик позаматкової вагітності є високим за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз), ЗЗОМТ – ВР=2,779, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248, NNT1,649.

Значна частота запальної і дисгормональної патології, репродуктивних втрат, штучного переривання вагітності до ургентного операційного втручання, рецидиви ургентної гінекологічної патології зумовлюють низький рівень реалізації репродуктивної функції у пацієнок досліджуваної когорти (37,7 %).

Ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду у жінок проспективної когорти спостерігався у 41 (28,8 %) випадку – у 4 (5,3 %) пацієнок I основної групи, у 33 (55,0 %) II основної групи і 4 (11,4 %) – групи порівняння. Таким чином, найнижчою частота післяопераційних ускладнень (4; 5,3 %) була у пацієнок I основної групи, ведення яких проводилось за удосконаленим нами діагностично-лікувальним алгоритмом із застосуванням методики Fast Track.

Незалежно від типу ургентної патології, що зумовила операційне втручання, в післяопераційному періоді спостерігається зростання рівня експресії як про-, так і протизапальних цитокінів. При операціях з приводу апоплексії рівень ІЛ-6 зростав у 2,3 рази, з приводу позаматкової вагітності – у 3,2 рази, з приводу ускладненого утворення яєчника – в середньому у 4,1 рази, у той же час у пацієнок групи порівняння така динаміка менш виражена – зростання відбулося лише у 1,9 рази.

Найвища експресія протизапальних цитокінів спостерігалась у пацієнок, оперованих з приводу позаматкової вагітності й ускладненого утворення яєчника лапаротомним доступом – рівень ІЛ-4 у сироватці крові пацієнок, оперованих з приводу порушеної позаматкової вагітності, зріс у 25,9 рази, а з приводу ускладненого утворення яєчника – у 38,5 рази, при цьому подібна тенденція була відсутня у групі порівняння [171].

Встановлено поширеність дефіциту вітаміну D у когорті пацієток з ургентною гінекологічною патологією – в середньому 36,4 % та тяжкого дефіциту вітаміну D з рівнем 25(OH) D в середньому $8,5 \pm 1,7$ нг/мл у 29,5 % жінок.

Аналіз дисбалансу про- і протизапальних цитокінів з корекцією на тривалість доопераційного перебігу хвороби, тип операційного втручання (лапаротомія проти лапароскопії), дефіцит вітаміну D засвідчив наявність відносно сильного зв'язку з більшою тривалістю періоду від моменту появи скарг до операційного втручання (коефіцієнт Пірсона $C=0,456$; критерій Хі квадрат 19,723; $p<0,001$); більша операційна травма, пов'язана з лапаротомним втручанням, зумовлювала більш значне зростання рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,665$; критерій Хі квадрат 106,798; $p<0,001$), що складає більший ризик післяопераційних ускладнень; наявність тяжкого дефіциту вітаміну D зумовлювала знижену експресію протизапальних цитокінів за наявного підвищення експресії прозапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,527$; критерій Хі квадрат 65,481, $p<0,001$).

Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів після невідкладних операційних втручань залежить від тривалості доопераційного перебігу гострої гінекологічної патології та типу операційного втручання (лапаротомія&лапароскопія) і пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу, при цьому у деяких дослідженнях вказується на віддалений негативний ефект даних порушень [85, 215].

Особливостями гормонального балансу жінок, що перенесли ургентні операції з приводу гострої гінекологічної патології є тривала стрес-індукована гіперпролактинемія у 15,0 % жінок, нормогонадотропна дисфункція яєчників з ановуляцією ті недостатністю лютеїнової фази, зниження рівня АМГ у 61,1 % пацієток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник до 12-го місяця після операції. Інші дослідники також вказують на порушення психологічного стану пацієток, стресові стани як

перед, так і перед операційними втручанням, незалежно від плановості чи ургентності операційного втручання, що в подальшому негативно відображається на стані репродуктивного здоров'я [37, 39, 43, 296].

Факторами ризику рецидиву ургентної гінекологічної патології є несвоєчасна діагностика і відсутність або неадекватність корекції у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (35,3 %) та метаболічних порушень (61,8 %), відсутність обстеження для виявлення гормонального дисбалансу (26,5 %); безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (41,2 %).

Встановлено мікробіологічну та клінічну ефективність застосованого комплексного підходу до відновлення стану мікробіоти піхви в рамках удосконалених лікувально-профілактичних заходів – клінічний ефект досягнуто у 95,5 % пацієток при мікробіологічному ефекті 98,3 %.

Отримані дані дозволили обґрунтувати необхідність удосконалення і розробки профілактичних і лікувальних заходів для покращення репродуктивного здоров'я та створення можливостей реалізації репродуктивних планів у пацієток, що знаходяться в групі ризику або перенесли ургентні операційні втручання.

Отже, нами встановлено нові аспекти патогенезу порушень репродуктивної функції у пацієток, які перенесли операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології (апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнене утворення яєчника), що полягають у дисгормональних і метаболічних порушеннях, активації прозапальних цитокінів, дисбіотичних порушеннях мікробіоти нижніх відділів статевих органів.

Показано, що реабілітаційна терапія в умовах реальної клінічної практики проводиться щодо обмеженого контингенту пацієток, які перенесли невідкладні операційні гінекологічні втручання. Відсутність патогенетично обґрунтованих інтра- та післяопераційних заходів після

ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології зумовлює високий ризик безпліддя (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–13,612); нециклічного хронічного тазового болю (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513).

Доведено, що значна частота запальної і дисгормональної патології, репродуктивних втрат, штучного переривання вагітності до ургентного операційного втручання, рецидиви ургентної гінекологічної патології зумовлюють низький рівень реалізації репродуктивної функції у пацієнток досліджуваної когорти (37,7 %).

Встановлено, що рецидиви функціональних кіст яєчника, порушення менструального циклу, складають підвищений ризик невідкладних операційних втручань за відсутності відповідного лікування (ВР=4,317, 95% ДІ 2,303 – 8,091), а ризик позаматкової вагітності є високим за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз), ЗЗОМТ (ВР=2,779, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248, NNT 1,649).

Доведено, що незалежно від типу ургентної патології, яка зумовила операційне втручання, в післяопераційному періоді спостерігається зростання рівня експресії як про- так і протизапальних цитокінів. Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів залежить від тривалості доопераційного перебігу гострої гінекологічної патології та типу операційного втручання (лапаротомія&лапароскопія) і пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу. Корекція на тривалість доопераційного перебігу хвороби, тип операційного втручання та наявність дефіциту вітаміну D виявляє відносно сильний зв'язок з більшою тривалістю періоду від моменту появи скарг до операційного втручання (коефіцієнт Пірсона C=0,456; критерій Хі квадрат 19,723; $p<0,001$); більша операційна травма (лапаротомія), зумовлює більш значне зростання рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона C=0,665; критерій Хі квадрат 106,798; $p<0,001$); наявність тяжкого

дефіциту вітаміну D зумовлює знижену експресію протизапальних цитокінів за підвищення експресії прозапальних цитокінів (коефіцієнт Пірсона $C=0,527$; критерій Хі квадрат 65,481, $p<0,001$).

Встановлено, що особливостями гормонального балансу жінок, що перенесли ургентні операції з приводу гострої гінекологічної патології є тривала стрес-індукована гіперпролактинемія (15,0 %), нормогонадотропна дисфункція яєчників з ановуляцією та недостатністю лютеїнової фази, зниження рівня АМГ у 61,1 % пацієток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник до 12-го місяця після операції.

Показано, що факторами ризику рецидиву невідкладної гінекологічної патології є несвоєчасне виявлення та відсутність адекватної корекції у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (35,3 %); гормонального дисбалансу (26,5 %); метаболічних порушень безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (41,2 %).

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення заходів щодо профілактики та лікування репродуктивних порушень у жінок з невідкладною гінекологічною патологією на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей раннього та пізнього післяопераційного періодів та адекватної медикаментозної корекції виявлених порушень.

Застосування удосконаленого діагностичного та диференційованого лікувально-профілактичного комплексу заходів для пацієток після ургентних гінекологічних операційних втручань дозволяє зменшити тривалість післяопераційного болю на $3,8 \pm 0,3$ доби, інтенсивність больових відчуттів з другої доби після операції у 2,9 рази; знизити частоту запальних і незапальних післяопераційних ускладнень у 8,9 разів; досягти клініко-лабораторної нормалізації стану мікробіоти піхви 95,5 % - 98,3 % відповідно; забезпечити встановлення овуляторного МЦ з повноцінною лютеїновою фазою і нормальним оваріальним резервом у 86,7 % випадках проти 46,7 %;

досягти бажаної вагітності природнім шляхом у 46,9 % випадках проти 22,7 % в умовах в умовах реальної клінічної практики.

На основі отриманих результатів удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження та лікування репродуктивних порушень у жінок, що перенесли ургентні операційні втручання внаслідок з гострої гінекологічної патології.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання сучасної гінекології щодо зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я після ургентних гінекологічних операційних втручань у жінок репродуктивного віку шляхом удосконалення диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу раннього та пізнього післяопераційного періоду.

1. За даними ретроспективного аналізу встановлено, що реабілітаційна терапія в умовах реальної клінічної практики проводиться щодо обмеженого контингенту пацієток, які перенесли невідкладні операційні гінекологічні втручання і переважно стосується пацієток, які звертаються з приводу безпліддя. Відсутність патогенетично обґрунтованих інтра- та післяопераційних заходів після ургентних операцій з приводу гострої гінекологічної патології зумовлює високий ризик вторинного безпліддя (ВШ=2,660, 95% ДІ 1,461–4,844); дисменореї (ВШ=6,926, 95% ДІ 3,524–13,612); нециклічного хронічного тазового болю (ВШ=12,613, 95% ДІ 6,304–25,234); АМК (ВШ=8,536, 95% ДІ 3,159–23,069); диспареунії (ВШ=1,918, 95% ДІ 1,047–3,513). У 27,5 % пацієток розвивається дисменорея, у 34,5 % – нециклічний хронічний тазовий біль, у 19,5 % – диспареунія, у 15,5 % – аномальні маткові кровотечі за відсутності аналогічних порушень до операції; а частота безпліддя впродовж 2 років після ургентного операційного втручання зростає з 12,5 % до 23,5 % – у 1,9 разів.

2. Встановлено, що утворення функціональних кіст яєчників, як одного з факторів ризику апоплексії яєчників, свідчить про хронічну ановуляцію, корелює з частотою порушень менструального циклу у пацієток основних груп – коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,322$ (прямий

помірний зв'язок ($p=0,012$). Значна частота запальної і дисгормональної патології, репродуктивних втрат, штучного переривання вагітності до ургентного операційного втручання, рецидиви ургентної гінекологічної патології зумовлюють низький рівень реалізації репродуктивної функції у пацієнток досліджуваної когорти (37,7 %). Порушення менструального циклу, первинна дисменорея вірогідно частіше спостерігаються у жінок з апоплексією яєчника як порівняно зі здоровими жінками, так із пацієнтками з позаматковою вагітністю ($p<0,05$), і складають підвищений ризик невідкладних операційних втручань за відсутності відповідного лікування (ВР=4,317, 95% ДІ 2,303 – 8,091). Ризик позаматкової вагітності є високим за наявності перенесених запальних процесів нижнього відділу генітального тракту; захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз), ЗЗОМТ (ВР=2,779, 95 % ДІ 1,818 – 4, 248, NNT 1,649).

3. Незалежно від типу ургентної патології, що зумовила операційне втручання, в післяопераційному періоді спостерігається зростання рівня експресії як про- так і протизапальних цитокінів. При операціях з приводу апоплексії рівень ІЛ-6 зростає у 2,3 рази, з приводу позаматкової вагітності – у 3,2 рази, з приводу ускладненого утворення яєчника – в середньому у 4,1 рази, при планових операціях – лише у 1,9 рази. Найвища експресія протизапальних цитокінів спостерігається у пацієнток, оперованих з приводу позаматкової вагітності й ускладненого утворення яєчника лапаротомним доступом – рівень ІЛ-4 у сироватці крові пацієнток, оперованих з приводу порушеної позаматкової вагітності, зріс у 25,9 рази, а з приводу ускладненого утворення яєчника – у 38,5 рази. Корекція на тривалість доопераційного перебігу хвороби, тип операційного втручання та наявність дефіциту вітаміну D виявила відносно сильний зв'язок з більшою тривалістю періоду від моменту появи скарг до операційного втручання (коефіцієнт Пірсона $C=0,456$; критерій Хі квадрат 19,723; $p<0,001$); більшою операційною травмою (лапаротомія), (коефіцієнт Пірсона $C=0,665$; критерій Хі квадрат

106,798; $p < 0,001$) та тяжким дефіцитом вітаміну D (коефіцієнт Пірсона $C = 0,527$; критерій Хі квадрат 65,481, $p < 0,001$).

4. Встановлено поширеність дефіциту вітаміну D у когорті пацієнток з ургентною гінекологічною патологією – в середньому 36,4 % та тяжкого дефіциту вітаміну D з рівнем 25(OH) D в середньому $8,5 \pm 1,7$ нг/мл у 29,5 % жінок. Доведено, що дисбаланс про- і протизапальних цитокінів після невідкладних операційних втручань вірогідно пов'язаний із тяжким дефіцитом кальцидіолу.

5. Особливостями гормонального балансу жінок, що перенесли ургентні операції з приводу гострої гінекологічної патології є тривала стрес-індукована гіперпролактинемія (15,0 %), нормогонадотропна дисфункція яєчників з ановуляцією та недостатністю лютеїнової фази, зниження рівня АМГ у 61,1 % пацієнток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник до 12-го місяця після операції.

6. Факторами ризику рецидиву ургентної гінекологічної патології є несвоєчасна діагностика та відсутність або неадекватність корекції у післяопераційному періоді дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (35,3 %) та метаболічних порушень (61,8 %), відсутність обстеження для виявлення гормонального дисбалансу (26,5 %); безсистемність і коротка тривалість гормональної терапії (55,9 %); відсутність ранньої і повторної системної протизапальної і протизлукової терапії (41,2 %).

7. Застосування удосконаленого діагностичного та диференційованого лікувально-профілактичного комплексу заходів для пацієнток після ургентних гінекологічних операційних втручань дозволяє зменшити тривалість післяопераційного болю на $3,8 \pm 0,3$ доби, інтенсивність больових відчуттів з другої доби після операції у 2,9 рази; знизити частоту запальних і незапальних післяопераційних ускладнень у 8,9 разів; досягти клініко-лабораторної нормалізації стану мікробіоти піхви 95,5 % - 98,3 % відповідно; забезпечити встановлення овуляторного МЦ з

повноцінною лютеїновою фазою і нормальним оваріальним резервом у 86,7 % випадках проти 46,7 %; досягти бажаної вагітності природнім шляхом у 46,9 % випадках проти 22,7 % в умовах в умовах реальної клінічної практики.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для всіх пацієнок з невідкладною гінекологічною патологією за можливості рекомендується використовувати принципи концепції Fast Track Surgery, що передбачає значну редукцію стресової реакції організму пацієнтки на хірургічне втручання та швидку реабілітаці.
2. У комплексі диференційованих лікувально-профілактичних заходів слід передбачати інтраопераційне застосування середників для попередження злукового процесу; раннє (з 3 доби після операції) застосування комплексного препарату, що виявляє протизапальний, протизлуковий, фібринолітичний ефекти; корекцію вагінальної мікробіоти за наявності дисбіотичних змін; корекцію метаболічних порушень шляхом призначення холекальциферолу, незамінних омега-3-поліненасичених жирних кислот, препаратів інозітолу; а в пізньому післяопераційному періоді проводити диференційовану гормонотерапію під контролем гормонального балансу.
3. Пацієнтки після ургентних гінекологічних операцій складають групу ризику ускладненого перебігу вагітності, що має передбачати оцінку репродуктивних планів пацієнок та обов'язкову прегравідарну підготовку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамовська ТМ. Оцінка оваріального резерву шляхом визначення рівня секреції антимюлерівського гормону. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012; 1: 89–90.
2. Аникин СС. Репродуктивное здоровье женщин после эндохирургического лечения трубной беременности. Здоровье женщины. 2014; 8 (94): 51–54.
3. Антипкін ЮГ. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні. Журнал АМН України; 2007; 13 (3): 476-85.
4. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні методи досліджень в акушерстві та перинатології. Здоровье женщины. 2018; (2): 74-9.
5. Бенюк ВА, редактор. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии. Справочник врача. К.: ТОВ "Доктор-Медиа". 2016. 510 с.
6. Бенюк ВА, Щерба ЕА. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. Здоровье женщины. 2017; 8: 44-50.
7. Бенюк ВО, Усевич ІА, Гичка НМ. Репродуктивне здоров'я після ендоскопічного лікування. Одеський медичний журнал. 2018;10:16-9.
8. Бойко АВ. Вплив органозберігальних операцій на органах малого таза на стан оваріального резерву. Здоровье женщины. 2018; 4: 63-5.
9. Бойко В, Терехов В. Найближчі та віддалені результати лікування абдомінальних ускладнень після гінекологічних операцій із застосуванням ендоскопічних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; (2): 22–26.
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232518>

10. Бойко ВІ, Терехов ВА. Ендоскопічне лікування невідкладних станів у гінекології: тактика і реабілітація. *Здоровье женщины*. 2020; 3(149):64-70. 10.15574/HW.2020.149.64 DOI:10.15574/HW
11. Бойчук АВ, Курило ОЮ. Оваріальний резерв жінок з ендометріюїдними кістами. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016; 2 (38): 60–66. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(41\).2018.171500](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(41).2018.171500)
12. Бойчук АВ, Якимчук ЮБ, Коптюх ВІ, Хлібовська ОІ. Деякі аспекти медикаментозного лікування ектопічної вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;(5):54-57. DOI:10.18370/2309-4117.2019.49.54-57
13. Бугаевский КА. Особенности практического использования физической реабилитации после перенесённой апоплексии яичника. *Фізична культура, спорт та здоров'я*. 2015:203-205.
14. Булавенко ОВ, Рудь ВО, Босий СА. Коррекция биоценоза влагалища с применением *Лактагеля* после гинекологических операций. *Health of woman*. 2017; 7(123):116–118; DOI 10.15574/HW.2017.123.116.
15. Булавенко ОВ, Татарчук ТФ, Коньков ДГ, Фурман ОФ. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога. *Репродуктивна ендокринологія. Альманах репродуктивного здоров'я*. 2018; 83-90.
16. Бурка О, Шумицкий А, Семенюк Л, Колток О, Добош В, Исламова Г. Практические подходы к обследованию женщин с аномальными влагалищными выделениями: обзор доказательных рекомендаций 2021 г.: Обзор литературы. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021; (61), 57–65.
17. Вдовиченко ЮП, Бойко ВІ, Терехов ВА. Діагностика і лікування абдомінальних ускладнень після гінекологічних ендоскопічних операцій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021; 1 (46): 75-79.
18. Вдовиченко ЮП, Гнип ІІ, Воробій ВД. Оптимізація діагностики й ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції. *Здоровье женщины*. 2015; 6(102):149-50.

19. Вдовиченко ЮП, Горбунова ОВ, Волошин АА. Комплексная предоперационная подготовка и послеоперационная профилактика при лапароскопических операциях в гинекологии. *Здоровье женщины*. 2015; 4(24):157-8. doi 10.15574/HW.2020.149.64

20. Венцківський БМ, Бурка ОА, Жегулович ВГ. [та ін.] Діагностична та хірургічна лапароскопія у відновленні репродуктивного здоров'я жінок після односторонньої оваріаднексектомії. *Здоровье женщины*. 2006; 3 (27): 124–125.

21. Венцківський БМ, Венцківська ІБ, Жабицька ЛА, Загородня ОС, Наритник ТТ, Леуш СС. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології (довідник). К.: НМУ. О.О. Богомольця; 2017: 166 с. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232525>

22. Веропотвелян ПН. Репродуктивное здоровье женщины – одна из важнейших проблем государства. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2017; 3:34-46. doi 10.15574/HW.2020.150.73

23. Вовк ІБ, Вдовиченко ЮП, Корнацька АГ. Пухлиноподібні ураження яєчників. К.; 2017. 242 с.

24. Вовк ІБ, Чубей ГВ, Кондратюк В К, Подоляк ДВ. Пухлиноподібні ураження яєчників: етіологія, патогенез, діагностика та лікування. *Здоровье женщины*. 2013; 2:11–19.

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

26. Воробйова ЛІ, Доценко ЮС, Євтушенко ГВ. Сучасні принципи хірургічного лікування доброякісних пухлин матки і придатків. *Педіатрія, акушерства та гінекологія*. 2012; 3: 78–79. doi 10.15574/HW.2015.100.72

27. Гаспаров АС, Дубинская ЕД, Уайсман Д. Шкала оценки риска спайкообразования в малом тазу. *Status Praesens*. 2012; 5:79–83.

28. Гасымова ДМ, Рухляда НН. Овариальный резерв после urgentных гинекологических операций у женщин с осложнениями доброкачественных и опухолеподобных образований яичников. Проблемы репродукции. 2017; 2:27–32.
29. Генік НІ, Ласитчук ОМ, Пахаренко ЛВ та ін. Профілактика післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у гінекології. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 2:54-6.
<https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.2.6860>
30. Герасимова ТВ. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників. Мед. аспекты здоровья женщины. 2014; 5 (80): 65–73.
31. Гладчук ІЗ, Назаренко ОЯ, Шпрайдун КМ. Сучасна концепція надання допомоги жінкам з апоплексією яєчника. Одеський медичний журнал. 2021; 5 (177):18-23. DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-4
32. Грек ЛП. Патофізіологічна роль інтерлейкінів в генезі синдрому хронічного тазового болю при різних гінекологічних захворюваннях. Sciences of Europe. 2018;23:9-16
33. Данкович НА, Воробей-Виховская ВН. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения. Здоровье женщины. 2013; 3:192-7. doi 10.15574/HW.2020.149.64
34. Демиденко АД, Демиденко ДИ, Гузь ІА, Гнатенко ОВ. Профилактика послеоперационных осложнений у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза и кистами яичников. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 1(74):77-80.
35. Демографічний щорічник "Населення України" за 2020 рік. Київ, Державна служба статистики України, 2021. Режим доступу http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/index.asp.
36. Динамічні зміни мікробіоценозу піхви в контексті діагностики та лікування захворювань, що супроводжуються вагінальними виділеннями. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019; 7-8 (128-129):37-41.

37. Дронова ВЛ, Дронов ОІ, Мокрик ОМ, Теслюк РС. Комплекс заходів щодо покращення психологічного стану у жінок з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним лікуванням. *Здоровье женщины*. 2018; 10:70-83.

38. Дронова ВЛ, Луценко ЕВ, Теслюк Р С. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости. *Эндокринология*. 2014; 3 (17): 22–28.

39. Дронова ВЛ, Теслюк РС, Луценко ОВ, Настащенко МІ. Хирургический стресс у женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологией. *Здоровье женщины*. 2014; 6: 132-6.

40. Дубенко О Д, Флаксемберг М А, Дубчак А Є. Оптимізація діагностики гіперпластичних процесів у гормонально залежних органах (матка, грудна залоза) на етапах реабілітації репродуктивної функції Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 6: 27-31.

41. Дубинская ЕД, Гаспаров АС, Хачатрян АН. Диагностические возможности эхографического исследования в определении распространенности спечного процесса в малом тазу. *Врач*. 2016; 1: 84–87.

42. Дубоссарська Ю О, Пузій О М, Губар І О. Клініко-гормональні особливості та оваріальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України*. 2016; 2 (38): 183–188.

43. Дубчак АЕ, Милевский АВ, Обейд НМ. Стресорна реакція у жінок з безплідністю, оперованих на придатках матки у плановому та ургентному порядку. *Здоровье женщины*. 2018; 4 (130):98-102.

44. Дубчак АЄ, Мілевський ОВ, Обейд НМ. Вагінальний мікробіом у жінок з безплідністю, яким проведено хірургічне лікування на придатках матки. *Здоровье женщины*; 2018; 8:98-102.

45. Дубчак АЄ, Мілевський ОВ, Обейд НМ. Причини хірургічного лікування придатків матки та його наслідки у жінок з безплідністю. *Здоровье женщины*. 2018; 2:100-2.

46. Дубчак А Є, Мілевський О В, Обейд Н М. Репродуктивне здоров'я жінок з безплідністю, яким проведено органозберігаюче хірургічне лікування на придатках матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; Вип. 1.: 63-69.

47. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ, Охабська ІІ. Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60):34-37. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265472>.

48. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4 (59):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262770>

49. Дякунчак ЮР. Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61): 61-64. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267687>

50. Жилка НЯ, Слабкий ГО, Щербінська ОС. Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 4 (60):67-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.67-71>

51. Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. Wiad Lek. 2018, 71, 9, 1803-1808.

52. Запорожан ВН, Гладчук ИЗ. Современные эндоскопические технологии в оперативной гинекологии. Эндоскопическая хирургия. 2013; 6: 10–17.

53. Зварич Л І, Луценко Н С. Частота функціональних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної патології. Сучасні медичні технології. 2015; 2 (3): 79–83.

54. Зозуля ІС, Боброва ВІ, Рошчін ГГ та ін. Медицина невідкладних станів: екстрена (швидка) медична допомога: підручник. 3-є вид., перер. і доп. – К.: ВСВ Медицина, 2017. – 960 с.

55. Іоффе ОЮ, Стеценко ОП, Тарасюк ТВ, Кривоустов МС. Періопераційне харчування як важлива ланка імплементації принципів Fast Track хірургії. Єдине здоров'я та проблеми харчування України. DOI:10.33273/2663-9726-2019-51-2-21-27

56. Іщак ОМ, Вдовиченко ЮП. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 2:48-51. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.9215>

57. Іщак ОМ. Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:93-8.

58. Іщак ОМ. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2018; 4(130):75-7. doi:10.15574/HW.2018.130.75

59. Іщак ОМ. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 2017; 10(126):119-21. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.126.119>

60. Камінський АВ, Суменко ВВ Особливості вагінальної мікрофлори у жінок з безплідністю та психосоматичними порушеннями. Здоров'я жінки. 2018; 9: 50-2. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2018_9_11

61. Керівництво Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великобританії «Діагностика та лікування позаматкової вагітності». Міжнародні рекомендації. Жіночий лікар. 2017;4(72):56-68.

62. Козуб МІ, Хурцилава НР, Сокіл МП, Козуб ММ, Гирман ЛІ. Сучасний погляд на проблему перекруту яєчників у жінок репродуктивного віку. Акушерство та гінекологія. 2014;4:37-40.

63. Колесник ГВ. Сучасна тактика органозберігаючих операцій на органах малого тазу. Зб.наук.праць співроб.НМАПО імені П.Л.Шупика. К.; 2016; Вып. 25, кН.6, ч. 1: 192-6.

64. Кондратюк ВК, Кондратюк КО, Гаспарян КА, Горбань НЄ. та ін. Сучасні можливості та перспективи збереження здоров'я жінки. Репродуктивне здоров'я жінки 2022; 5 (60): 19-25. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265470>
65. Кондратюк ВК. Інструментальні методи дослідження в гінекології. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015; 4(90):10-19.
66. Коньков Д Г. Особливості клінічного застосування пробіотиків в акушерській практиці. Здоровье женщины. 2020; 3: 42–47. DOI:10.15574/HW.2020.149.42
67. Коптюх ВІ, Якимчук ЮБ. Стан репродуктивного здоров'я жінки після оперативного чи консервативного лікування позаматкової вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):107-11.
68. Корнацька А Г, Чубей Г В, Бражук М В. Нові технології в профілактиці спайкової хвороби у гінекологічних хворих. Хірургія України. 2015; 2: 74–78.
69. Ларіна ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на стан репродуктивного здоров'я жінки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017; 3 (59): 28-34. [Doi.org/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110889](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110889)
70. Лашкул ОС, Гаврилюк ВП, Павелко НО. Fast track surgery – мультимодальна стратегія ведення післяопераційного періоду у гінекологічних хворих. Роль анестезіолога. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2017;1(9):21–28.
71. Лашкул ОС, Луценко НС. Сравнительная характеристика двух методов ведения периоперационного периода после лапароскопических операций на придатках матки. Запорожский медицинский журнал. 2017; 19 (104): 609–612.
72. Лашкул О С. Концепция ранней реабилитации (fast track) в оперативной гинекологии. Запорожский медицинский журнал. 2017; 19 (101): 186–189

73. Майоров МВ, Жученко СИ, Черняк ОЛ. Внематочная беременность: современные методы диагностики и лечения. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; 3:35–42.

74. Макарчук ОМ, Геник НІ, Островська ОМ, Римарчук МІ, Остафійчук СО. Порушення мікробіоти екосистеми піхви та особливості структурних параметрів яєчників у пацієнток із репродуктивними втратами в ранні терміни вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(1):11-18. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.1.13217

75. Маркін Л Б, Семенина Г Б. Терапія невиношування вагітності з ендокринним безпліддям в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 2: 110–111.

76. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедей ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. - 111 с.

77. Мініна ОЮ. Сучасні ендоскопічні технології у діагностиці та лікуванні поєднаної патології матки у жінок старшого віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ. 2017; 28(2):74-9.

78. Мінцер О П. Статистичні методи досліджень при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018; (8):112-8.

79. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика: підручник. К.: Книга плюс; 2009. 184с.

80. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследований. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 369 с.

81. Носенко О.М., Новікова О.В. Інозітоли в репродуктивній медицині. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 6 (56): 23-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.23-34>

82. Носенко ОМ. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013; 18 (2): 51–

55.

83. Оебаджи Самюэль. Профилактика осложненной после лапароскопических гинекологических операций. Здоровье женщины. 2015; 2(98):54-8. doi 10.15574/HW.2015.98.

84. Павлюченко М І. Тактика вибору обсягу оперативного втручання при діагностиці об'ємних утворень маткових труб у жінок репродуктивного віку. Запорожский медицинский журнал. 2017; 19/ 3 (102): 332–336. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2017_19_3_21

85. Пасієшвілі НМ, Карпенко ВГ, Черняк ОЛ, Лазуренко ВВ, Постоленко ВЮ. Ендотеліальний та цитокіновий профіль у жінок з аденоміозом та гіпотиреозом. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90):118-22.

86. Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):59-62.DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142>

87. Пирогова ВІ, Ференц М. Фертильність і оваріальний резерв. Здоровье женщины. 2018; 8 (134): 10-13. DOI 10.15574/HW.2018.134.10

88. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Ошуркевич ОО, Жемела НІ, Охабська ІІ. Роль вітаміну D у збереженні здоров'я жінок і сучасні принципи корекції D-статусу організму. Здоровье женщины. 2018; 9 (135): 44-49.

89. Пікуль ЮЛ. Ускладнення після ургентних лапароскопічних операцій в гінекології. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018; 31(2):108-16.

90. Поворознюк ВВ, Балацька НІ, Муц ВЯ, Вдовіна ОА. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України. Боль. Суставы. Позвоночник. 2011; 4 (04): 23-31.

91. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. Репродуктивна ендокринологія. 2013; 5(13): 7–13.

92. Приймак ОО, Генік НІ. Клініко-діагностичні аспекти стану екосистеми слизової при рецидивному бактеріальному вагінозі в жінок репродуктивного віку із патологією екзо-ендоцервіксу. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(1):5-10. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.1.13216

93. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011, м. Київ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

94. Пучков КВ, Коренная ВВ, Подзолкова НМ. Fast track: хирургические протоколы ускоренной реабилитации в гинекологии. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016; 17; 8:59–64.

95. Рогач ІМ, Керецман АО, Гаджега П. Огляд динаміки демографічної ситуації в Україні та її регіонах на фоні країн ЕС та світу: проблеми та перспективи. Проблеми клінічної педіатрії. 2019; 2(44):49-56.

96. Свінцицький АС. Абдомінальний больовий синдром у клінічній практиці. Практикуючий лікар. 2013;3:11-6.

97. Сенчук АЯ, Доскоч ІО. Ефективність профілактики запальних ускладнень після малих хірургічних втручань у гінекологічній практиці. Таврический медико-биологический журнал; 2011; 14(2);Ч.2(55): 177-80.

98. Сивак О, Прокопенко О, Цикалюк О, Полікарчук І.; за заг. ред. Н. Кизицької. Здоров'я жінок в Україні: права, можливості та рекомендації: посібн. Київ: Паперовий Змій-ОПТ, 2019. – 154 с.

99. Симачева СА. Реализация концепции fast track хирургии у пациенток гинекологического профиля в условиях университетской клиники. Таврический мед.-биол. вестн. 2014; 17 (2):119–121.

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

101. Суханова А А, Мельник Ю М. Особливості клінічного перебігу та ультразвукова діагностика муцинозних пухлин яєчників. Здоровье женщины. 2015; 10 (106): 135–138.
102. Суханова АА, Єгоров МЮ. Сучасні принципи лікування доброякісних і пограничних пухлин яєчників та можливості профілактики їхніх рецидивів (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2016; 4(110):56-60.
103. Татарчук ТФ, Булавенко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. Недостатність вітаміну D у генезі порушень репродуктивного здоров'я. Український медичний часопис. 2015; 5 (109):
104. Татарчук ТФ, Дейнюк КД, Занько ОВ, Юско ТІ, Тарнопольська ВО. Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3(41):50–3. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.41.84-94>.
105. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Петрова ГА, Радченко ВВ. та інші. Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомими. Репродуктивна ендокринологія. 2020 червень; 3(53):102-108.
106. Торчинов АМ, Умаханова ММ, Боклагова ЮВ. Исследование гормонального профиля у больных после гинекологических операций. Акушерство и гинекология. 2012; 1:80–87.
107. Чабан ТВ, Нікітін ЄВ, Сервецький СК. Сучасні уявлення про систему цитокінів. 2007; 2:64-69.
108. Шаповал ОС. Клинико-сонологические особенности при опухолеподобных образованиях яичников у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины; 2016; 1: 137-41.
109. Шаповал ОС. Проблемні питання лікування пацієнок репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників. Здоровье женщины. 2018; 5:80-5. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2018_5_19
110. Шафранський ВВ, Слабкий ГО, Качала ЛО. Основи Європейської політики і стратегія для XXI століття: стратегічне керівництво в інтересах

здоров'я. Економіка і право охорони здоров'я. 2016; 2(4):72-5.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/eprozd_2016_2_11

111. Шурпяк СО. Менеджмент дефіциту вітаміну D у пацієток з дисгормональними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів. Здоровье женщины. 2018; 4 (130): С.14-18.

112. Щербина МО, Ліпко ОП, Граділь ОГ. Методи покращення оваріальної відповіді при знижених показниках оваріального резерву. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; 2(16): 193–197.

113. Юзько ОМ, Юзько ТА. Лапароскопія в діагностиці та лікуванні жіночої безплідності. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015; 2:35-6.

114. Юзько ОМ. Репродуктивне здоров'я батьків. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 4 (60):72-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.72-76>

115. Abdikulov B.S., Kasymova D.M. Laparoscopy in urgent gynecology: results of treatment. Bulletin of emergency and reconstructive surgery. 2018;3(2):105-114.

116. Acharya I, Thapa S. Surgical Emergencies among Gynecological Surgeries in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. J Nepal Med Assoc. 2020 Dec 31; (232):1052-1055. DOI: 10.31729/jnma.5888.

117. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Obstet Gynecol. 2018 Mar;131(3):e91-e10.

118. Agresta F, Mazzarolo G, Gardo L F, Bedin N. The laparoscopic approach in abdominal emergencies, has the attitude changed: A single centre review of a 15-year experience. Surg Endosc May 2006;22(5):1255-62. DOI: [10.1007/s00464-007-9602-4](https://doi.org/10.1007/s00464-007-9602-4)

119. Akira I, Tomoko N, Tatsuo N. Assessment of ovarian reserve using anti-Mullerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. Reproductive Biol.Endocrinol. 2014; 12: 125. DOI: [10.1186/1477-7827-12-125](https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-125)

120. Alammari R, Lightfoot M, Hur HC. Impact of Cystectomy on Ovarian Reserve: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017; 24 (2): 247-257.
121. Alborzi S, Keramati P, Younesi M. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 2014; 101: 427–434. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2013.10.019](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.019)
122. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68:571–81. DOI: [10.1097/OGX.0b013e31829cdbeb](https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31829cdbeb)
123. Al-Shukri M, Mathew M, Al-Ghafri W, Al-Kalbani M, Al-Kharusi L, Gowri V. A clinicopathological study of women with adnexal masses presenting with acute symptoms. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4:286-8.
124. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril.* 2016; 9 (4): 411-415.
125. Aroke D, Ngek LT, Tindong M, Fomanka E, Achu C, Tanah AA, Kadia BM. Blighted ovum and tubal pregnancy: a rare form of heterotopic pregnancy: case report. *BMC Res Notes.* 2018 Apr 12;11(1):242. DOI:10.1186/s13104-018-3345-2.
126. Asch E, Shah S, Kang T, Levine D. Use of pelvic computed tomography and sonography in women of reproductive age in the emergency department. *J. Ultrasound. Med.* 2013; 32 (7): 1181-1187. DOI: [10.7863/ultra.32.7.1181](https://doi.org/10.7863/ultra.32.7.1181)
127. Atasever M, Soyman Z, Demirel E, Gencdal S, Kelekci S. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril.* 2016; 105: 1236–1240. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2016.01.001](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.001)
128. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M. [et al.]. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 986–1004.

129. Bachman EA, Barnhart K. [Medical Management of Ectopic Pregnancy: A Comparison of Regimens](#). *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun; 55(2): 440–447. doi:10.1097/GRF.0b013e3182510a73
130. Balasch J, Vanrell J A. Luteal phase deficiency: An inadequate endometrial response to normal hormone stimulation. *Int J Fertil*. 2015; 31: 368
131. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am. Fam. Physician*. 2014; 90 (1): 34–40.
132. Barbosa MW, Silva LR, Navarro P A, Ferriani R A, Natri C O, Martins WP. Dydrogesteronevs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48: 161–170. DOI: [10.1002/uog.15814](#)
133. Bardin R, Perl N, Mashiach R, Ram E, Orbach-Zinger S, Shmueli A, Wiznitzer A, Hadar E. Prediction of Adnexal Torsion by Ultrasound in Women with Acute Abdominal Pain. *Ultraschall Med*. 2020 Dec;41(6):688-694.
134. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2019; 125: 1313–1320. DOI: [10.1097/AOG.0000000000000859](#)
135. Baretta A, Sallum LF, Sarian LO, Bastos JFB, Derchain S. Strict criteria for selection of laparoscopy for women with adnexal mass. *JSLs*. 2014;18:2014-5.
136. Baris A, Bulent U. Endometrioma excision and ovarian reserve; do assessments by antral follicle count and anti-Mullerian hormone yield contradictor results? *Human reproduction*. 2014; 29 (12): 2852- 2854. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu269>
137. Barnhart K. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2009; 361: 379–387. DOI: 10.1056/NEJMcp0810384
138. Barut MU, Agacayak E, Bozkurt M. [et al.] There is a Positive Correlation Between Socioeconomic Status and Ovarian Reserve in Women of Reproductive Age. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 4386-4392.

139. Becker JH, de Graaff J, Vos CM. Torsion of the ovary: a known but frequently missed diagnosis. *Eur J Emerg Med.* 2009;16(3):124–6. DOI: [10.1097/MEJ.0b013e32831cbaf8](https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32831cbaf8)
140. Belics Z, Gérecz B, Csákány MG. Early diagnosis of ectopic pregnancy *Orv Hetil.* 2014 Jul 20;155(29):1158-66.
141. Beniuk VO, Usevych IA, Hychka NM. Reproduktyvne zdorovia pislia endoskopichnoho likuvannia. *Odeskyi medychnyi zhurnal.* 2018; 18 (10):16-9.
142. Bennetot M, Rabischong B, Aublet–Cuvelier B. et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population–based study. *Fertility and sterility.* 2012; 98 (5): 1271–1276. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2012.06.041](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.041)
143. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A. [at al.]. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 25 (6): 612–619.
144. Bhagde AD, Jani SK, Patel MS, Shah SR. An analytical study of 50 women presenting with an adnexal mass. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016; 6(1):262.
145. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician.* 2016; 93:676-81.
146. Bignardi T, Burnet S., Alhamdan D, Lu C, Pardey J, Benzie R, Condous G. Management of women referred to an acute gynecology unit: impact of an ultrasound-based model of care. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (3): 344-348. DOI: [10.1002/uog.7523](https://doi.org/10.1002/uog.7523)
147. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M. [et al.]. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 173: 117–121.
148. Boheimer NO, Thomas JS. Pain after laparoscopy. *Anaesthesia.* 2014; 45: 253–254. DOI: [10.1093/bja/79.3.369](https://doi.org/10.1093/bja/79.3.369)
149. Bottomley C., Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 17: 21-23. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2009.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.02.001) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299205/>

150. Bourdel N, Canis M. Treatment strategies in presumed benign ovarian tumors. *J. Gynecol., Obstetr. Biol. Reproduction.* 2013; 42 (8): 802–815. DOI: [10.1016/j.jgyn.2013.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.035)
151. Boychuk AV, Khlibovska OI, Yakymchuk YB. Ectopic pregnancy and its long-term results. *Wiadomosci lekarskie.* 2020;73(1):139-144. DOI:10.36740/WLek202001127
152. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V. The role of leiomyomas in infertility. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2017; 6(4):441-5. [https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(99\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(99)80008-5)
153. Cani M. Ectopic pregnancy. *Hum. Reprod.* 2013; 7: 529–531. DOI: [10.1093/humrep/det037](https://doi.org/10.1093/humrep/det037)
154. Cannell J. Use of vitamin D in clinical practice. *Alternative medicine review.* 2016; 13 (1): 6–20.
155. Carter J, Philp S, Arora A. Fast track gynaecologic surgery in the overweight and obese patient. *Int J Clin Med.* 2015; 1(2):64–69. doi: 10.4236/ijcm.2010.12011.
156. Carvalho B R, Rosa e Silva A.C. et al. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *Assisted Reproduction and Genetics.* 2015; 25: 311–322. doi: [10.1007/s10815-008-9241-2](https://doi.org/10.1007/s10815-008-9241-2)
157. Cashman, KD, Ritz C, Kiely M, Odin C. Improved dietary guidelines for vitamin D: Application of individual participant data (IPD)-level meta-regression analyses. *Nutrients* 2017, 9.
158. Castellano T, Zerden M, Marsh L, Boggess K. [Risks and benefits of salpingectomy at the time of sterilization.](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000503) *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(11):663-668. doi:10.1097/OGX.0000000000000503
159. Cayrol M., Ouldamer L., Marret H. Ovarian tumors. *La Revue Praticien.* 2013; 63 (2): 259–265. DOI: [10.4103/2278-330X.119888](https://doi.org/10.4103/2278-330X.119888)
160. Corachán A, Ferrero H, Escrig J, Monleon J, Faus A, Cervelló I, Pellicer A. Long-term vitamin D treatment decreases human uterine leiomyoma

size in a xenograft animal model. *Fertil Steril*. 2020 Jan;113(1):205-216.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.018.

161. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 2011;117:837–43. DOI: [10.1097/AOG.0b013e3182113c10](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182113c10)

162. Cui L, Shi Y, Zhang GN. Fast-track surgery after gynaecological oncological surgery: study protocol for a prospective randomised controlled trial. *Trials*. 2016; 17: 597. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1688-3>

163. Damigos E, Johns J, Ross J. An update on the diagnosis and management of ovarian torsion. *Obstet Gynaecol*. 2012; 14: 229–236. <https://doi.org/10.1111/j.1744-4667.2012.00131.x>

164. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. 2013; 19(2):151-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms047>.

165. Daraiv E, Echaud H, Benifla JL. et al. Fertility after laparoscopic myomectomy: Preliminary results. *Hum. Reprod*. 2015; 12:1931-4. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.9.1931>.

166. Darwish AM, Zhakera M, Youssef AA. Fertility after Laparoscopic management of gynecologic emergencies: The experiences of a developing country. *Gynecol Surg* June 2007;4(2):20. <https://doi.org/10.1007/s10397-006-0247-4>

167. Diallo MH, Diallo FB, Keita M, Balde DB. et all. Gynecological and Obstetrical Emergencies at the University Clinic of Gynecology-Obstetrics of the National Hospital Donka Guinea. *Open J Obstet. Gynecology*. 2021; 11, 1862-1874. <https://doi.org/10.4236/ojog.2021.1112173>

168. Dias DS., Bueloni-Dias FN, Delmanto A, Tonon AF, Tayfour NM, Traiman P, et al. Clinical management of incidental findings on pelvic adnexal masses. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2015; 61:469–73. doi: 10.1590/1806-9282.61.05.469. doi: [10.3205/000260](https://doi.org/10.3205/000260)

169. Dvasha S, Cuckle H, Smorgicka N, Vaknina Z, Padoaa A, Maymona Ron. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Europ. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biology.* 2021; 259: 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.054> 0301-2115.
170. Dyakunchak Y, Pyrohova V. Risk assessment of reproductive health disorders in women after urgent gynecology interventions. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and metabolism (GREM).* 2020; 1 (Supl.1):446.
171. Dyakunchak Yu.R. Assessment of immune-hormonal balance in women of reproductive age after urgent surgical interventions. *Perinatology and reproductology: from research to practice (Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики).* 2022; 4 (2):64-69. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-7UDC 618.177:618.13
172. Elson C J, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross J A, Kirk E J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG.* 2016; 123, e15-e55. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14189>.
173. Eltabbakh G H, Charboneau A M, Eltabbakh N G. Laparoscopic surgery for large benign ovarian cysts. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108 (1): 72—76. DOI: [10.1016/j.ygyno.2007.08.085](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.08.085)
174. Ercan CM, Sakinci M, Coksuer H. et al. Ovarian reserve testing before and after laparoscopic tubal bipolar electrodesiccation and transection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 166 (1): 56–60. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2012.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.09.013)
175. Fan SX, Wang FM, Lin LS, Song YF. Re-treatments of recurrence after pelvic floor repair surgery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2017. 52(6):374-8. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.06.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.06.004)
176. Farghaly S A. Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin. Experim. Obstetr. Gynecol.* 2014; 41 (6): 609– 612. <https://doi.org/10.12891/ceog20322014>
177. Farquhar CM. [Ectopic Pregnancy](#). *Lancet.* 2005;366(9485):583-91. doi:10.1016/S0140-6736(05)67103-6

178. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod.* 2013;28:1247–53 DOI: [10.1093/humrep/det037](https://doi.org/10.1093/humrep/det037)
179. Fields L, Hathaway A, Midwifery J. Key concepts in pregnancy of unknown location: identifying ectopic pregnancy and providing patient-centered care. *Womens Health.* 2017; 62 (2): 172–179. DOI: [10.1111/jmwh.12526](https://doi.org/10.1111/jmwh.12526)
180. Findlay J, Hutt KJ, Hickey M. [et al.] What is the «ovarian reserve»? *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 628-630.
181. Flasar MH, Goldberg E. Acute Abdominal Pain. *Med. Clin. N. Am.* 2006; 90 (3):481–503. DOI: [10.1016/j.mcna.2005.11.005](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2005.11.005)
182. Fortner RT, Ose J, Merritt MA et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2015.137(5):1196-208. <https://doi.org/10.1002/ijc.29471>.
183. Gaitan H, Angel E, Sanchez J, Gomez I, Sanchez L, Aqudelo C. Laparoscopic diagnosis of acute lower abdominal pain in women of reproductive age. *Int J Obstet Gynecol Feb.* 2002;76(2). [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00563-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00563-X)
184. Gaity A, O'Flynn H. et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015; 4. P. CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub3.
185. Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA, Bollen FW. [et al.]. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig. Surg.* 2015; 32 (1): 23-31. DOI: [10.1159/000371583](https://doi.org/10.1159/000371583)
186. Gasparov AS, Kosachenko AG, Torgomyan AA, Khubanshoeva L.Yu. Optimization of tactics of managing patients with acute gynecological diseases. *Laparoscopy and hysteroscopy in gynecology and obstetrics.* M.; 2002. p. 200-3.

187. Gladchuk IZ, Nazarenko OY, Volyanska A G, Kozhakov VL. Modern concept of rendering aid to women with ovarian hemorrhages. *Emerg Med Serv.* 2021; VIII (2): 84-89. DOI: [10.36740/EmeMS202102105](https://doi.org/10.36740/EmeMS202102105)
188. Habek D, Premuzić M, Cerkez Habek J. Syndrome of acute abdomen in gynaecology and obstetrics. *Acta Med Croatica*, Jun; 2006; 60(3):227-35. PMID: 16933835 Review. Croatian.
189. Han C, Wu V, Fan A. et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291(2):251-7. DOI: [10.1007/s00404-014-3525-9](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3525-9).
190. Hanoon P P, Dahal P, Rai R, Budhathoki SS. Surgical emergencies in obstetrics and gynaecology in a tertiary care hospital JNMA. *J Nepal Med Assoc.* 2013 Jan-Mar; 52(189):213-6
191. Hawn MT, Richman JS, Vick CC. et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg.* 2013; 148 (7): 649–657. DOI: [10.1001/jamasurg.2013.134](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.134)
192. Hecht S, Meissnitzer M, Forstner R. Acute Pelvic pain in women-gynecological causes. *Radiologe.* 2019 Feb; 59(2):126-132. doi: [10.1007/s00117-018-0475-4](https://doi.org/10.1007/s00117-018-0475-4).
193. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Ben Nagi J, Jurkovic D. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:988–93. DOI: [10.1002/uog.5186](https://doi.org/10.1002/uog.5186)
194. Hilger WS, Magrina JF, Magtibay PM. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynaecol;* 2006; 49 (3): 535-48. DOI: [10.1097/00003081-200609000-00013](https://doi.org/10.1097/00003081-200609000-00013)
195. Hirschelmann A, Tchartchian G, Wallwiener M. et al. A review of the problematic adhesion prophylaxis in gynaecological surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285: 1089–1097. DOI: [10.1007/s00404-011-2097-1](https://doi.org/10.1007/s00404-011-2097-1)
196. Horne AW, Critchley HO. Mechanisms of disease: the endocrinology of ectopic pregnancy. *Expert Rev Mol Med.* 2012; 14. DOI: [10.1017/erm.2011.2](https://doi.org/10.1017/erm.2011.2)

197. Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins. 2017, 919 p. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031>
198. Huang YH, Liou J D, Hsieh CL. [et al.]. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian cysts. *J. Obstet. Gynecol.* 2011; 50(3): 306-11.
199. Huang C, Hong M K, Chu TY, Ding DC. A retrospective study of surgical treatment and outcome among women with adnexal torsion in eastern Taiwan from 2010 to 2015. *Peer J.* 2018; 4:6. doi: [10.7717/peerj.5995](https://doi.org/10.7717/peerj.5995)
200. Huang C, Hong MK, Ding DC. A review of ovary torsion. *Tzu-chi Medical Journal.* 2017; 29: 143–147. doi: [10.4103/tcmj.tcmj_55_17](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_55_17)
201. Huang YH, Liou JD, Hsieh CL. et al. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian endometriotic cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011; 50 (3): 306–311. DOI: [10.1016/j.tjog.2010.05.002](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2010.05.002)
202. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):8–12. [PubMed Google Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/150(1):8-12/)
203. Iliodromiti S, Nelson S M. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomarkers Medicine.* 2013; 7 (1): 147–158. DOI: [10.2217/bmm.12.97](https://doi.org/10.2217/bmm.12.97)
204. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; Institute of Medicine: Washington, DC, USA, 2011.
205. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *Ger. Med. Sci.* 2017; 15: 1–9.
206. Jacobsen LJ. Results of conventional and hysteroscopic surgery. *Human Reproduction.* 2017;12:1376-81. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019589>
207. Jahic M, Mulavdic M, Nurkic J, Jahic E, Nurkic M. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis,

trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. *Medical Archives*. 2013; 67(6):428–430. DOI:10.5455/medarh.2013.67.428–430.

208. Jakimowicz JJ. Practice of endoscopic surgery in Europe. *Surg. Endosc*. 2012; 7: 383–387. DOI: [10.1007/BF00311725](https://doi.org/10.1007/BF00311725)

209. Jang W K, Lim JC, Park JC. Surgical impact on serum antiMullerian hormone in women with benign ovarian cyst: a prospective study. *Obstet Gynecol Sci*. 2014; 57: 121–127. DOI: [10.5468/ogs.2014.57.2.121](https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.2.121)

210. Jearwattanakanok K, Yamada S, Suntornlimsiri W, Smuthtai W, Patumanond J. Clinical Indicators for Differential Diagnosis of Acute Lower Abdominal Pain in Women of Reproductive Age. *J Current Surgery*. 2013; 3 (1): 13-18. doi: <https://doi.org/10.4021/jcs179w>

211. Jocko JA, Shenassa H, Singh SS. The role of appendectomy in gynaecologic surgery: a canadian retrospective case series. *J. Obstet. Gynecol. Can*. 2013; 35 (1): 44–48. DOI: [10.1016/s1701-2163\(15\)31047-1](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)31047-1)

212. Kalra GS, Campbell S, Nargund G. Ovarian reserve may be compromised after adnexal surgery: Are we sufficiently fertility– focused in our surgical training? *Facts Views Vis Obgyn*. 2016; 8 (2): 104–108.

213. Kamaya A, Shin L, Chen B. et al. Emergency gynecologic imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008; 29(5):353–68. [PubMed Google Scholar](#)

214. Karadeniz RS, Tasci Y, Altay M. Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable? *Minerva Ginecol*. 2015; 67 (1): 13–9.

215. Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1200-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.070

216. Kiely M, Black LJ. Dietary strategies to maintain adequacy of circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl*. 2012, 243, 14–23.

217. Kilonzo A. The Role of Laparoscopy in the Management of Gynecologic Surgical Emergencies: A Review of Literature. *World Journal of*

Laparoscopic Surgery. 2010; September-December; 3(3):127-130.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10007-1097>

218. Kirshtein B, A Roy Shapira, A Lantsberg, Mandel S, Avinoach E, Mizrahi S. The use of laparoscopy in abdominal emergencies. *Surg Endosc* July 2003;17(7). DOI: [10.1007/s00464-002-9114-1](https://doi.org/10.1007/s00464-002-9114-1)

219. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and Sterility*. 2018; 110 (3): 344–350. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.04.012](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012)

220. Kruszka PS, Kruszka SJ. Evaluation of acute pelvic pain in women. *Am Fam Physician*. 2010; 82(2):141-147. PMID: 20642266

221. Laganà AS, Garzon S, Unfer V. New clinical targets of d-chiro-inositol: rationale and potential applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Aug;16(8):703-710. doi: [10.1080/17425255.2020.1785429](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1785429).

222. Lee MS, Moon MH, Woo H. [et al.]. Ruptured Corpus Luteal Cyst: Prediction of Clinical Outcomes with CT. *Korean J Radiol*. 2017; 18 (4): 607 - 614. DOI: [10.3348/kjr.2017.18.4.607](https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.607)

223. Li SZ, Liu B, Wen ZQ. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril*. 2015; 92(4): 1428–35. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2008.08.071](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.071)

224. Low N, Redmond S, Uuskula A, van Bergen J, Ward H, Andersen B, Gots H. Screening for genital Chlamydia infection. *Cochrane Database Syst Rev*.; 2016 Sep 13;9:CD010866. DOI: [10.1002/14651858.CD010866.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010866.pub2)

225. Mahonski S, Hu KM. Female Nonobstetric Genitourinary Emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 Nov; 37(4):771-784.

226. Mashiach R, Melamed N, Gilad N. [et al.]. al. Sonographic diagnosis of ovarian torsion: accuracy and predictive factors. *J Ultrasound Medicine*. 2011; 30: 1205–1210.

227. Medvediev MV, Malvasi A, Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020; 17(4): 300–309. DOI:10.4274/tjod.galenos.2020.40359
228. Miller CE. Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 27(2):407-20. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(00\)80031-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(00)80031-5)
229. Mircea O, Bartha E, Gheorghe M. Ovarian Damage after Laparoscopic Cystectomy for Endometrioma. *Chirurgia (Bucur).* 2016; 111 (1): 54 - 57.
230. Mohamed ML, Nouh AA, El-Behery MM. [et al.]. Effect on ovarian reserve of laparoscopic bipolar electrocoagulation versus laparotomic hemostatic sutures during unilateral ovarian cystectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 114 (1): 69-72.
231. Mohan S, Thomas M, Raman J. Adnexal torsion: clinical, radiological and pathological characteristics in a tertiary care centre in Southern India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2014;3:70-708.
232. Mol BW, Hajenius PJ, Ankum WM. [et al.]. Screening for ectopic pregnancy in symptom – free women at increased risk. *Obstet. Gynecol.* 2011; 89 (5): 704–707. DOI: [10.1016/s0029-7844\(97\)00101-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00101-4)
233. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. [Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy \(ESEP study\): An open-label, multicentre, randomised controlled trial.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60123-9) *Lancet.* 2014; 383(9927):1483-1489. doi:10.1016/S0140-6736(14)60123-9
234. Mooij R, Mgalega GC, Mwampagatwa IH. [et al.] A cohort of women with ectopic pregnancy: challenges in diagnosis and management in a rural hospital in a low-income country. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:159. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1777-2>
235. Moro F, Bolomini G, Sibal M, et al. Imaging in gynecological disease (20): clinical and ultrasound characteristics of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Dec;56(6):934-43. DOI: [10.1002/uog.21981](https://doi.org/10.1002/uog.21981)

236. Murki AD, Kamineni V, Velagapudi SR, Deshpande AK. Acute abdomen with adnexal masses in the reproductive age group: diagnosis and management. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2020 Jun; 9(6):2337-2341. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20202308>
237. Nazarenko O. Clinic and ultrasound parallels of ovarian intra-abdominal bleedings in the women of reproductive age. *J Health Sciences.* 2013;3(11):447-454. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.
238. Nikolic B M, Spasic A, Hadnadjev Simonji D, Stojanović S, Nikolic O, Nikolic D. Imaging of acute pelvic pain. *Br J Radiol.* 2021 Nov. 1; 94(1127):20210281. doi: 10.1259/bjr.20210281.
239. O'Donohoe R, Fitzsimmons S, Bryant T. Acute-onset abdominal pain in a woman in her 30s. *Heart.* 2019 Feb;105(4):275-322.
240. [O'Flynn](#) Norma. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. [Br J Gen Pract.](#) 2014 Jan; 64(618): 50–51. doi: [10.3399/bjgp14X676609](https://doi.org/10.3399/bjgp14X676609).
241. Odejinmi F, Oliver R. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy. *J Comp Eff Res.* 2014; 3 (3): 241–3. <https://doi.org/10.2217/cer.14.12>
242. Onyebuchi AK, Lawani LO, Nkwo PO, Iyoke CA, Onoh RC, Ajah LO. Determinants of decision-to-intervention time in the management and therapeutic outcome of emergency gynecological surgeries in south east Nigeria. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 28;10:577-82. doi: 10.2147/TCRM.S66897.
243. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract.* 2015; 1:15. doi:10.1186/s40738-015-0008-z.
244. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jul;294(1):19-27.
245. Parul J Shukla, Ravi Maharaj, Abe Fingerhut. Ergonomics and Technical Aspects of Minimal Access Surgery in Acute Surgery. *Europ. J Trauma*

and Emergency Surgery Feb 2010; 36(1). <https://doi.org/10.1007/s00068-010-9226-6>

246. Pellicano M, Bramante S, Guida M. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril.*; 2008; 89 (4): 796-9. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2006.11.201](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.201)

247. Perioperative pathways: enhanced recovery after surgery. ACOG Committee Opinion No. 750. *Obstet Gynecol.* 2018;132:e120–30. DOI: [10.1097/AOG.0000000000002818](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002818)

248. Perlman S, Kjer JJ. Ovarian damage due to cyst removal: a comparison of endometriomas and dermoid cysts. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Mar; 95(3):285-90.

249. Pikul I, Lubkovska O. Emergency treatment in gynecology using different methods of surgery. *EUREKA Health Sciences.* 2022;1:3-9

250. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100:638–44. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2013.06.013](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.013)

251. ProCon.org [Internet]. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc.; c2020 [cited 2020 Dec 2]. Global Obesity Levels; [about 1 screen]. Available from: <https://obesity.procon.org/global-obesity-levels/>

252. Promecene PD. Laparoscopy in gynecologic emergencies. *Semin Laprosc Surg.* March 2002; 9(1):64-75. doi.org/10.1177/155335060200900109

253. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Helle AR. ω -3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Critical Care.* 2012; 16: 184-88.

254. Pyrohova VI, Dyakunchak YR, Shurpyak SO. Assessment of women's reproductive health after urgent gynecological surgeries. *European gynecology Obstetrics.* 2021; 3 (Supl.1): 181.

255. Querleu D, Leblanc E, Ferron G. Laparoscopic surgery in gynaecological tumors. *Bull Cancer;* 2006; 93(8): 783-9.

256. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, Han C, Xue F. [Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis.](#) *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 2;11:759795. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
257. Raffaele D. Conservative Surgery For Ovarian Tumors Spares Fertility. *Fertil. and Steril.*; 2005; 83: 284-90. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.009
258. Rana P, Kazmi I, Singh R et al. Ectopic pregnancy: a review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288(4):747-57. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2929-2>
259. Refaat B, Ashshi AM, Batwa SA. The prevalence of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium tubal infections and their effects on the expression of IL-6 and leukaemia inhibitory factor in Fallopian tubes with and without an ectopic pregnancy. *Innate Immunity.* 2016;22(7): 534-45.
260. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G. [et al.]. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0180512.
261. Rey-Bellet Gasser C, Gehri M, Joseph JM, et al. Is it ovarian torsion? A systematic literature review and evaluation of prediction signs. *Pediatr Emerg Care.* 2016 Apr; 32(4):256-61. DOI: [10.1097/PEC.0000000000000621](https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000621)
262. Rivera Domínguez A, Mora Jurado A, García de la Oliva A, de Araujo Martins-Romeo D, Cueto Álvarez L. Gynecological pelvic pain as emergency pathology. *Radiologia.* 2017 Mar-Apr; 59(2): 115-127. doi: 10.1016/j.rx.2016.09.010. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979433
263. Rogenhofer N, Mischitz D, Mann C, Gluderer J, von Schönfeldt V. [et al.]. Correlation of Vitamin D3 (Calcitriol) Serum Concentrations with Vitamin B12 and Folic Acid in Women Undergoing in vitro Fertilisation / Intracytoplasmatic Sperm Injection. *CJ.Gynecol Obstet Invest.* 2018; 25: P.1-8. doi: 10.1159/000493138

264. Roman H, Quibel S, Auber M. [et al.] Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2015; 30 (3): 558 - 568. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu354>
265. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod.* 2015 Apr; 30(4):840-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev029>
266. Rustamov O, Smith A, Roberts S. The measurement of Anti-Müllerian hormone: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 723–732.
267. Sahin C, Akdemir A, Ergenoglu AM. [et al.] Which Should Be the Preferred Technique During Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *Reprod Sci.* 2017; 24 (3): 393 - 399. doi.org/10.1177/1933719116657195
268. Salihoglu KN., Dilbaz B, Cırık DA. Short-term impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve tests in bilateral and unilateral endometriotic and nonendometriotic cysts. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23:719–25.
269. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J. et al. Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45 (5): 605–12. <https://doi.org/10.1002/uog.14675>
270. Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B. [et al.]. Vitamin D and mortality: Meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014; 348: 3656.
271. Seehusen DA, Earwood S. Oral contraceptives are not an effective treatment for ovarian cysts. *American Family Physician.* 2014; Nov 90 (9): 623.
272. Serebrennicova K G, Kuznetsova E P, Lapshikin A A. et al. Modern technology to treat infertility in women with ovaries operated. *Int. J. Exp. Educ.* 2011; 1: 26-29.

273. Shah DK, Mejia RB, Lebovic DI. Effect of surgery for endometrioma on ovarian function. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21 (2): 203–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.09.012>

274. Shapoval OS. Clinical and sonological features in tumor-like formations of the ovaries in women of reproductive age. *Women's health.* 2016;1(107):137–141.

275. Sharma P, Sidharth BP, Singh D, Singh A, Gupta B. Comparative study between plain radiography and ultrasound abdomen in non traumatic surgical acute abdominal conditions. *NJR.* 2012; 2 (2/3): 20-27. <https://doi.org/10.3126/njr.v2i2.7681>

276. Shaw J L, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 432–44. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp057>

277. Sherrard J. et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intern. J STD & AIDS.* 2018; 29 (13): 1258-1272. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/Vagdx2018.pdf>

278. Shrestha J, Saha R. Comparison of laparoscopy and laparotomy in the surgical management of ectopic pregnancy. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2012; 22 (12): 760–764.

279. Shrivastava M, Parashar H, Modi JN. A clinical study of ectopic pregnancy in a tertiary care centre in Central India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6:2485-90.

280. Shuaib W, Shahzad H, Zaheer A, Alweis R, Vijayasarathi A, Khosa F. Diagnosing acute abdomen in a woman of reproductive age. *JAAPA.* 2015 Oct;28(10):22-3. doi: 10.1097/01.JAA.0000471485.76422.ee. PMID: 26406174

281. Siedentopf F, Wowro E, Möckel M, Kentenich H, David M. Patients Presenting to the Emergency Unit with Gynaecological Lower Abdominal Pain, with and without Pathological Clinical Findings - Service Utilisation, Pain History,

Implications. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(9):952-959. doi: 10.1055/s-0042-104929. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104929>

282. Sklyarova V, Kyshakevych I, Volosovsky P, Sklyarov P, Kupchak I. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health. *Georgian medical news.* 2020; 304-305:27-32.

283. Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczol M, Kuć P [et al.]. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review. *Annals of Agricultural Environmental Medicine.* 2016; 23(4):671-676.

284. Smolikova K, Mlynarcikova A, Scsukova S. Role of interleukins in the regulation of ovarian functions. *Endocrine regulations.* 2012; 46(4): 237-53. https://doi.org/10.4149/endo_2012_04_237;

285. Sobel JD. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15(2): 104-108. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0325-5>

286. Sreelatha B, Satyaprabha S, Prasanna K. A Clinical Study of Ectopic Pregnancy. *Gynecol Obstet. Case Rep.* 2021; 7 (6):142.

287. [Stasiv I D](#), [Ryzhyk VM](#), [Mishchuk V H](#), [Dudiy P F](#), [Salyzhyn T I](#). Multiparametric Ultrasound Examination in Tumor-Like Formations of the Ovaries. *J Med Life.* 2020 Jul-Sep; 13(3): 388–392. doi: [10.25122/jml-2020-0090](https://doi.org/10.25122/jml-2020-0090).

288. Stefanidis D, Richardson WS, Chang L, Earle DB, Faneli RD. The Role of Diagnostic Laparoscopy for Acute abdominal conditions. *Surg Endosc.* 2009; 23:16-23. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0103-x>

289. Stickland AEJ, Phillips C. Gynaecological causes of acute abdominal pain. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2021 February: 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2020.12.005>

290. Tamilarasi V, Adaikkappan, Kumari L. A Study on accuracy of ultrasound imaging in diagnosing adnexal masses presenting with acute symptoms by clinicopathological correlation. *JMCSR.* 2018;6:1191-7.

291. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopman M, Wallwiener D, Brucker S. [The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy](#). *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(41):693–704. doi:10.3238/arztebl.2015.0693
292. Teamma MS. Evaluation of laparoscopy in the management of abdominal emergencies. *J. Arab. Soc. Med. Res.* 2013; 8:19–25.
293. [Toniyan KA, Aryutin DG, Belousova A A.](#) Female reproductive health after surgical treatment for acute gynecological diseases. [Vestnik Akushera-ginekologa](#). January 2017; 17(5):18DOI:[10.17116/rosakush201717518-22](#).
294. Toret-Labeeuw F, Huchon C, Popowski T, Chantry AA, Dumont A, Fauconnier A. Routine ultrasound examination by OB/GYN residents increase the accuracy of diagnosis for emergency surgery in gynecology. *World J. Emerg. Surg.* 2013; 8 (1): 8-16. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-16>
295. Tsafirir Z, Hasson J, Levin I. et al. Adnexal torsion: cystectomy and ovarian fixation are equally important in preventing recurrence. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2012; 162: 203–205. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.02.027>
296. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*; 2018 Sep 22;10:48-57.
297. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018;29(4):434-40. doi: 10.1016/j.clnu.2010.01.004.
298. Velmahos GC. Gynecologic Considerations for the Acute Care Surgeon. In: Fingerhut A., Leppäniemi A., Coimbra R., Peitzman A., Scalea T., Voiglio E. (eds) *Emergency Surgery Course (ESC®) Manual*. Springer, Cham. 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21338-5_22
299. Venugopal S, Gopalan K, Devi A, Kavitha A. Epidemiology and clinicoinvestigative study of organisms causing vaginal discharge. *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS.* 2017; 38(1): 69-75.

300. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, Saldanha C, Beires J. [et al.]. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Europ. J Clinical Microb. Infect. Diseases*. 2016; 35(4):657–64. DOI:10.1007/s10096–016–2584–1.
301. Villa P, Cipolla C, D’ippolito S, Amar ID, Shachor M, Ingravalle F. [et al.]. The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review. *Europ. Review Medical Pharmacol. Sciences*. 2020; 24: 5676-5690.
302. Whiteside JL, Keup HL. Laparoscopic management of the ovarian mass: a practical approach. *Clin Obstet Gynaecol*. 2009;52(3):327-34. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181b089cb>
303. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best practice & research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):347-54. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004.
304. Wodlin NB, Nilsson L. The development of fast-track principles in gynecological surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2013; 92: 17–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01525.x>
305. Workowski K A. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and Reports*. 2021: 70. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/RR7004a1>.
306. Ye XP, Yang YZ. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015; 212 (1): 53–10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.027>
307. Yılmaz EM, Soyder A, Aksu M, Bozdağ AD et al. Contribution of an educational video to surgical education in laparoscopic appendectomy. *Turk J Surg*. 2017; 33(4): 237-42. <https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3610>.
308. Yitta S. Mausner EV, Kim A, Kim D, Babb JS. et al. Pelvic ultrasound immediately following MDCT in female patients with abdominal/pelvic

pain: is it always necessary? *Emerg. Radiol.* 2011; 18 (5):371-380.
<https://doi.org/10.1007/s10140-011-0962-7>

309. Yousefnezhad A, Pirdehghan A, Rad MR. Comparison of the pregnancy outcomes between the medical and surgical treatments in tubal ectopic pregnancy. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*. 2018; 16 (1): 31–34.
<https://doi.org/10.29252/ijrm.16.1.31>

310. Yu-Hsin Huang, Jui-Der Liou, Chia-Lin Hsieh, Chii-Shinn Shiau, Liang-Ming Lo, Ming-Yang Chang. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian endometriotic cysts. *Taiwanese J Obstet.Gynecol.* 2011; 50: 306-11. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2010.05.002>

311. Zaporozhan VN, Gladchuk IZ, Rozhkovska NM. et al. Prevention of purulent-septic complications during laparoscopic surgeries on pelvic organs with the risk of vaginal microbiota contamination. *World of Medicine and Biology*. 2020;1(71):49-53

312. Zvarych LI., Lutsenko NS, Shapoval OS. Frequency of functional ovarian cysts in women of reproductive age in the structure of gynecological pathology. *Modern medical technologies*. 2015;2(3):79–83.

ДОДАТОК А
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Репродуктивні порушення у жінок дітородного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1 (56):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258142> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4 (59):38-41. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262770>. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

3. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ, Охавська П. Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 34-37. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265472> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

4. Дякунчак ЮР. Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61):61-64. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267687>.

5. Dyakunchak Yu.R. Assessment of immune-hormonal balance in women of reproductive age after urgent surgical interventions. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4 (2):64-69. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-7UDC 618.177:618.13

6. Pyrohova VI, Dyakunchak YR, Shurpyak SO. Assessment of women's reproductive health after urgent gynecological surgeries. *European gynecology Obstetrics*. 2021; 3 (Suppl.1): 181. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до друку).*

7. Дякунчак ЮР. Апоплексія яєчника у жінок репродуктивного віку. В: Тези наук.-практ. конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування. Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт 09-11; Львів. Львів; 2019. с. 46–47.

8. Dyakunchak Y, Pyrohova V. Risk assessment of reproductive health disorders in women after urgent gynecology interventions. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and metabolism (GREM)*. 2020; 1 (Suppl.1):446. *(Здобувачем набрано клінічний матеріал, аналіз результатів дослідження, підготовка тез до друку).*

9. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивної функції жінок при кистах яєчників. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ; 2020. с.22-23. <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/MKMH11.pdf>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до друку).*

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

– Науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 11 квітня 2019) (*Стенова доповідь: Оцінка ризику пізніх порушень репродуктивного здоров'я після ургентних гінекологічних втручань*);

– Всеукраїнській науково-практичній конференції «Репродуктивні аспекти гінекологічної патології» (Львів, 8 квітня 2020) (*Стенова доповідь: Стан репродуктивної функції жінок різного віку з кістами яєчників*);

– Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементація міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 13-14 листопада 2020) (*Доповідь: До питання профілактики пізніх репродуктивних порушень після ургентних гінекологічних операцій*);

– Фаховій школі "Репродуктивне здоров'я від А до Я" (Львів, 16 червня 2021) (*Стенова доповідь: Стан репродуктивної функції жінок різного віку з кістами яєчників*);

– V Міжнародному науково-практичному Конгресі «Медицина України – європейський вибір» (Івано-Франківськ, 19-21 травня 2021) (*Доповідь: Ретроспективний аналіз наслідків ургентних гінекологічних втручань*);

– IV міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультдисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів (Київ, 16-18 квітня 2021) (*Стенова доповідь: Аналіз чинників ризику ранніх і пізніх репродуктивних порушень після ургентних гінекологічних втручань*);

– 19 World Congress of Gynecological endocrinology (Флоренція, Італія, 2-5 грудня 2020) (*Стенова доповідь: Risk assessment of reproductive health disorders in women after urgent gynecology interventions*);

– Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, Україна, 19 лютого 2020 (*Тези: Порушення репродуктивної функції жінок при кистах яєчників*);

– 14 Congress of the European Society of Gynecology (Венеція, Італія; 10-13 листопада 2021) (*Стенова доповідь: Assessment of women's reproductive health after urgent gynecological surgeries*).