Мiністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Мiністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ГНАТЕНКО ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

Удк 618.11-006.2-053.6/81-07-08:[616/61/62+616/43+616/12]

Оптимізація діагностики та лікування підлітків і молодих жінок з кістами яєчників та екстрагенітальною патологією

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ О.В. Гнатенко

Науковий керівник: Тучкіна Ірина Олексіївна,

доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

**АНОТАЦІЯ**

О.В. Гнатенко – Оптимізація діагностики та лікування підлітків і молодих жінок з кістами яєчників та екстрагенітальною патологією. –Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Харківський національний медичний університет. Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вдосконаленню діагностики і лікування дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології та розробці реабілітаційного алгоритму для запобігання порушень менструальної і репродуктивної функції у цього контингенту хворих. У відповідності до мети, бути сформульовані завдання щодо вивчення клінічного перебігу захворювання, особливостей ендокринного, імунологічного стану, біоценозу генітального тракту, ехографічних параметрів, морфологічних характеристик, оваріального резерву та стану ендотелію з подальшою розробкою і впровадженням в практику заходів своєчасної діагностики та лікування пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку, характеру кіст та екстрагенітальної патології. Об'єктом дослідження визначена жіноча репродуктивна система у різні вікові періоди, предметом дослідження – клінічні прояви, гормональний гомеостаз, ультразвукові характеристики та морфологічні особливості кіст яєчників у підлітків і молодих жінок з екстрагенітальною патологією. В роботи використовувались клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, мікробіологічні, променеві, імуноферментні, морфологічні, анкетно-опитувальні, статистичні методи дослідження.

У дисертаційній роботі представлені результати обстеження 170 підлітків та жінок молодого репродуктивного віку. Досліджено 120 хворих з кістами яєчників, які склали 2 групи: дівчата-підлітки 14-17 років (60) – 1 група, та жінки молодого репродуктивного віку 18-35 років (60) – 2 група. До контрольної групи увійшли 30 дівчат-підлітків і 20 жінок відповідного віку. Встановлено, що у обстежених хворих достовірно частіше, ніж у контролі виявлені екстрагенітальні захворювання: 83 % проти 23 % і 65 % проти 18 %, - відповідно (р<0,05). У підлітків частіше виявлені вегетативна дисфункція (35 %) і хронічний тонзиліт (30 %); у дорослих жінок - захворювання сечовидільної системи (40 %), гепато-біліарної системи та органів травлення (31,6 %), майже у половини – поєднання двох і більше екстрагенітальних захворювань. У 70 % хворих 1 і 2 груп виявлено несприятливий преморбідний фон, у кожної четвертої в анамнезі була апендектомія, 36 % пацієнток мали шкідливі звички.

При плановому і ургентному надходженні до клініки, особливо з наявністю явищ гострого живота, проводилась диференціальна діагностика з гострою хірургічною патологією і подальше етапне комплексне обстеження з вирішенням тактики ведення хворої, на підставі якого усім хворим верифіковано діагноз кіста яєчника. Найчастіше клінічними проявами захворювання у пацієнток були біль у животі, порушення менструальної функції, патологічні виділення зі статевих шляхів, підвищення температури тіла. У підлітків частіше виявлені ретенційні пухлинні утворення (71,7 %), зрілі тератоми (10 %), явища перекруту. У жінок молодого репродуктивного віку частіше спостерігались ендометріоїдні (33,3 %), параоваріальні (13,3 %), прості серозні кісти (10 %). Онкологічний процес виключено у всіх пацієнток. У 38,8 % хворих обох груп ретенційні кісти яєчників мали рецидивуючий характер, у 1,5 рази частіше у пацієнток 1 групи.

В 1 і 2 групах хворих виявлено порушення термінів настання менархе: 47 % і 31,6 % відповідно, - (p<0,05) у порівнянні з контролем. Порушення менструальної функції в обох групах проявлялись синдромом дисменореї (у 2 групі - 65,8 %, проти 35,5 % у 1 групі), гіпоменструальним синдромом (в 1 групі - 40 %, проти 13,2 % у 2 групі) та аномальними матковими кровотечами. У жінок 2 групи репродуктивна функція була реалізована лише у 33, 3 % випадків (проти 81, 7 % в контролі).

Гінекологічне дослідження виявляло наявність утворення в області придатків матки, яке підтверджувалось при УЗД. Ехографічні розміри кіст варіювали від 4,5-6,5 см в діаметрі, - до 12×10 см та «гігантських», що виповнювали порожнину таза і залежали не стільки від віку пацієнток, скільки від характеру їх структури. За допомогою кольорового доплерівського картування неоваскуляризації пухлини не реєструвалися в жодному випадку, що дозволяло виключити онкологічний процес. Доплерометрічні показники у хворих обох груп перевищували контрольні дані (ПІу хворих I групи склав 1,2±0,02; у 2 групі - 1,3±0,04 (контроль – 0,76±0,02 - р<0,05); ІР у хворих I групи склав 0,78±0,02; у 2 групі - 0,67±0,01 (контроль – 0,54±0,03 - р<0,05). Встановлені позитивні кореляційні зв’язки між гормональними, доплерометричними показниками, цитокінами та ендотеліном 1. У хворих обох груп встановлені порушення гормонального гомеостазу: гонадотропної функції гіпофіза, частіше в групі підлітків (зміна індексу ЛГ/ФСГ за рахунок дисбалансу їх взаємовідносин, відносного або абсолютного перевищення рівня ФСГ), підвищення рівня К (що може підтверджувати значну роль стресового чинника у виникненні функціональних кіст), зниження рівня прогестерону у всіх підлітків з порушенням менструальної функції. У дорослих пацієнток встановлено зміну індексу Е2/ПРГ, за рахунок зниження рівня прогестерону, у 31,4 % обстежених - підвищення рівнів ЛГ, ФСГ; у 46,6 % - зниження рівня антимюлерового гормону. В обох групах у хворих з перевищенням маси тіла встановлено підвищення рівня Л, який тісно корелював з індексом маси тіла.

Встановлено, що патологічні виділення зі статевих шляхів були у 35 % і у 73,3 % жінок 1 і 2 груп відповідно (р<0,05), спостерігалась підвищена кількість лейкоцитів у піхвових виділеннях, пов’язане із значним порушенням мікробіоцинозу статевих шляхів. В обох групах виявлена патологічна мікрофлора; 26,7 % і 63,3 % випадків у 1 та 2 групах відповідно (р<0,05), асоціації мікроорганізмів 45 % і 89 % випадків у 1 та 2 групах відповідно (р<0,05). У 65 % жінок 2 групи спостерігались асоціації двох (36,1 %), трьох (28,9 %) і більше збудників, удвічі частіше при хронічних запальних захворюваннях геніталій.

В процесі діагностики і проведення оперативного лікування з подальшим гістологічним дослідженням встановлена структура яєчникових утворень у групах обстежених пацієнток. Виявлено, що у підлітків майже у двічі частота ретенційних кіст переважала таку у хворих жінок, а ендометріоїдні кісти виявлені у 10 разів частіше у молодих жінок, ніж у підлітків (р<0,001). Зріла тератома майже втричі частіше виявлена у підлітків а параоваріальні кісти яєчників - у 2,5 разів частіше у дорослих жінок.

Консервативно проліковано 67 хворих основної групи з ретенційними кістами, прооперовано 53 пацієнтки. Застосування розробленого лікувально-діагностичного алгоритму сприяло проведенню адекватної раціональної терапії, враховує можливість максимального збереження органів жіночої репродуктивної системи у разі оперативних втручань. Всім хворим додатково призначалось відповідне лікування соматичної патології. При використанні розробленого комплексного підходу до вибору лікувальної тактики пацієнток з кістами, відбувалося позитивне змінення досліджуваних показників в динаміці проведеної терапії.

Вперше, на основі вивчення клініко-патогенетичних властивостей етіопатогенетичних і морфологічних варіантів кіст яєчників на тлі екстрагенітальної патології, визначені особливості порушень пубертатогенезу та функціонування репродуктивної системи жіночого організму з подальшим проведенням їх комплексного консервативного та оперативного лікування.

Уточнені наукові дані про клінічний перебіг і особливості преморбідного тла, порушень менструальної функції, імунологічних та ендотеліальних зсувів і оваріального резерву, змін гормонального фону у хворих з кістами яєчників з урахуванням віку і особливостей соматичної патології. Встановлено, що у 83 % підлітків і у 65 % жінок з кістами яєчників достовірно частіше, ніж у контролі виявлені екстрагенітальні захворювання. Набуло подальшого розвитку формування сукупності клінічних, ехосонографічних, доплерометричних, патоморфологічних критеріїв, показників онкомаркерів у комплексному діагностуванні характеру яєчникових утворень, виключенні онкологічного процесу, прогнозуванні рецидиву захворювання.

Вперше доведено зв'язок формування ретенційних кіст яєчників з патологічним перебігом пубертату (у 71,7 % підлітків) і порушеннями функціонування репродуктивної системи у жінок на фоні імунологічних зсувів (підвищення рівнів прозапальних цитокінів у 64,7 % дівчат і у 78,9 % жінок) та зниженні оваріального резерву у 46,6 % жінок. Вперше доведено про формування ендотеліальної дисфункції у хворих з кістами яєчників і екстрагенітальною патологією, встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок ендотеліну-1 з цитокінами (IL-1β, - r=0,64; ФНП-α,- r=0,52) і гормонами.

Розширені наукові поняття про порушення гонадотропної функції гіпофіза, гормональної функції яєчників в організмі хворих на кісти яєчників: доведено дисбаланс гонадотропинів (у 59,6 % пацієнток), яєчникових гормонів, підвищення рівня кортизолу (у 59 % підлітків). Вперше визначено рівень лептину, який у пацієнток з функціональними та ендометріоїдними кістами яєчників тісно корелює з індексом маси тіла, естрадіолом (r=0,75) та кортизолом (r=0,68).

Вперше розроблено комплекс лікувальних заходів, щодо підвищення ефективності консервативного та оперативного лікування, запобігання виникнення ускладнень та рецидивування яєчникових утворень, в залежності від характеру супутніх соматичних захворювань. На основі проведеного математичного аналізу розроблено алгоритм прогнозу виникнення рецидивів ретенційних кіст яєчників, комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів, які забезпечують зниження частоти виникнення патологічних змін з боку жіночої репродуктивної системи у дівчат та молодих жінок при наявності кіст яєчників.

На основі проведених досліджень визначені клінічні прояви та деякі патогенетичні механізми виникнення кіст яєчників у підлітків та молодих жінок, розроблені підходи до підвищення ефективності тактики ведення пацієнток з кістами яєчників задля зменшення репродуктивних втрат у майбутньому. В роботі запропоновані заходи, що сприятимуть ранньому діагностуванню кіст яєчників та запобіганню їх рецидивування. Комплексний аналіз клінічного перебігу захворювання в залежності від особливостей імунологічного та гормонального статусу дозволяє широко застосувати в клінічній практиці розроблені в роботі ефективні лікувально-профілактичні заходи, що буде сприяти збереженню репродуктивної функції у цього контингенту.

Отримані дані дозволили сформувати групи підвищеного ризику з порушень репродуктивної функції, рецидивування ретенційних утворень яєчників, вдосконалити ранню діагностику і розробити комплексну патогенетичну терапію у обстеженого контингенту.

Запропонований автором спосіб вибору лікувальної тактики кіст яєчників (Патент України на корисну модель № 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5) є ефективним, і може застосовуватися в умовах лікарень практичної охорони здоров’я.

**Ключові слова:** кіста яєчника, жінки підліткового і молодого репродуктивного віку, ектрагенітальна патологія, гострий живіт, лапароскопія

**ANNOTATION**

O.V. Gnatenko - Optimization of diagnosis and treatment of adolescents and young women with ovarian cysts and extragenital pathology. - Manuscript.

Dissertation for obtaining of scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01. - obstetrics and gynecology. - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to improving the diagnosis and treatment of adolescent girls and women of young reproductive age with ovarian cysts on the background of extragenital pathology and the development of a rehabilitation algorithm to prevent menstrual and reproductive dysfunction in this group of patients. In accordance with the goal, to formulate tasks to study the clinical course of the disease, features of endocrine, immunological status, biocenosis of the genital tract, ultrasound parameters, morphological characteristics, ovarian reserve and endothelial status with further development and implementation of measures for timely diagnosis and treatment of patients. ovaries depending on age, nature of cysts and extragenital pathology. The object of the study is the female reproductive system at different ages, the subject of the study - clinical manifestations, hormonal homeostasis, ultrasound characteristics and morphological features of ovarian cysts in adolescents and young women with extragenital pathology. Clinical-laboratory, instrumental, biochemical, microbiological, radiological, enzyme-linked immunosorbent, morphological, questionnaire, statistical research methods were used in the work.

The dissertation presents the results of a survey of 170 adolescents and women of young reproductive age. We studied 120 patients with ovarian cysts, which consisted of 2 groups: adolescent girls 14-17 years (60) - 1 group, and women of young reproductive age 18-35 years (60) - 2 group. The control group included 30 adolescent girls and 20 women of the appropriate age. It was found that in the examined patients extragenital diseases were detected significantly more often than in the control: 83 % vs. 23 % and 65% vs. 18%, respectively (p <0.05). Adolescent dysfunction (35 %) and chronic tonsillitis (30 %) are more common in adolescents; in adult women - diseases of the urinary system (40 %), hepatobiliary system and digestive organs (31.6 %), almost half - a combination of two or more extragenital diseases. 70 % of patients in groups 1 and 2 had an unfavorable premorbid background, one in four had a history of appendectomy, 36% of patients had bad habits.

At planned and urgent admission to the clinic, especially with the presence of acute abdomen, differential diagnosis with acute surgical pathology and subsequent comprehensive examination with the decision of the patient's management, on the basis of which all patients were verified the diagnosis of ovarian cysts. The most common clinical manifestations of the disease in patients were abdominal pain, menstrual disorders, pathological discharge from the genital tract, fever. Retention tumors (71.7 %) and mature teratomas (10 %) were more common in adolescents. torsion phenomena. Endometrioid (33.3 %), paraovarian (13.3 %), and simple serous cysts (10 %) were more common in women of young reproductive age. The oncological process is excluded in all patients. In 38.8 % of patients in both groups, ovarian retention cysts were recurrent, 1.5 times more often in patients of group 1.

In groups 1 and 2 of patients revealed violations of the timing of menarche: 47% and 31.6 %, respectively, - (p <0,05) compared with the control. Menstrual disorders in both groups were manifested by dysmenorrhea syndrome (in group 2 - 65.8%, against 35.5 % in group 1), hypomenstrual syndrome (in group 1 – 40 %, against 13.2 % in group 2) and abnormal uterine bleeding. In women of group 2, reproductive function was realized only in 33, 3% of cases (against 81,7 % in control).

Gynecological examination revealed the presence of formation in the area of ​​the uterine appendages, which was confirmed by ultrasound. Ultrasound sizes of cysts varied from 4.5 to 6.5 cm in diameter - up to 12 × 10 cm and "giant", which filled the pelvic cavity and depended not so much on the age of patients as on the nature of their structure. With the help of color Doppler mapping neovascularization tumors were not registered in any case, which allowed to exclude the oncological process. Doppler parameters in patients of both groups exceeded the control data (PI in patients of group I was 1.2 ± 0.02; in group 2 - 1.3 ± 0.04 (control - 0.76 ± 0.02 - p <0, 05), IR in patients of group I was 0.78 ± 0.02, in group 2 - 0.67 ± 0.01 (control - 0.54 ± 0.03 - p <0.05). links between hormonal, dopplerometric parameters, cytokines and endothelin 1. Patients in both groups found disorders of hormonal homeostasis: gonadotropic function of the pituitary gland, often in adolescents (change in LH / FSH index due to imbalance of their relationship, relative or absolute excess) increase in K (which may confirm the significant role of stress in the development of functional cysts), decrease in progesterone levels in all adolescents with menstrual dysfunction.In adult patients, a change in the index of E2 / PRG, due to a decrease in progesterone, in 31, 4 % of respondents - increased levels of LH, FSH; in 46.6 % - a decrease in the level of antimullerian hormone. In both groups, patients with excess body weight showed an increase in the level of L, which was closely correlated with the body mass index.

It was found that pathological secretions from the genital tract were in 35 % and 73.3 % of women of groups 1 and 2, respectively (p <0.05), there was an increased number of leukocytes in the vaginal discharge, associated with a significant violation of genital microbiocinosis. Pathological microflora was detected in both groups; 26.7 % and 63.3 % of cases in groups 1 and 2, respectively (p <0.05), associations of microorganisms 45 % and 89 % of cases in groups 1 and 2, respectively (p <0.05). Associations of two (36.1 %), three (28.9 %) and more pathogens were observed in 65 % of women in group 2, twice as often in chronic inflammatory diseases of the genitals.

In the process of diagnosis and surgical treatment with subsequent histological examination, the structure of ovarian formations in groups of examined patients was established. It was found that in adolescents the frequency of retention cysts was almost twice as high as in sick women, and endometrioid cysts were found 10 times more often in young women than in adolescents (p <0.001). Mature teratoma is almost three times more common in adolescents and paraovarian ovarian cysts - 2.5 times more common in adult women.

67 patients of the main group with retention cysts were treated conservatively, 53 patients were operated on. The application of the developed medical-diagnostic algorithm contributed to the implementation of adequate rational therapy, taking into account the possibility of maximum preservation of the female reproductive system in the case of surgery. All patients were additionally prescribed appropriate treatment of somatic pathology. When using the developed integrated approach to the choice of treatment tactics of patients with cysts, there was a positive change in the studied indicators in the dynamics of therapy.

For the first time, based on the study of clinical and pathogenetic properties of etiopathogenetic and morphological variants of ovarian cysts on the background of extragenital pathology, the features of disorders of pubertogenesis and functioning of the reproductive system of the female body with subsequent comprehensive conservative and surgical treatment.

Updated scientific data on the clinical course and features of premorbid background, menstrual disorders, immunological and endothelial shifts and ovarian reserve, changes in hormonal background in patients with ovarian cysts, taking into account age and features of somatic pathology. It was found that 83% of adolescents and 65% of women with ovarian cysts were found to have extragenital diseases significantly more often than in the control. The formation of a set of clinical, echosonographic, Doppler, pathomorphological criteria, indicators of tumor markers in the complex diagnosis of the nature of ovarian tumors, the exclusion of the oncological process, the prediction of disease recurrence was further developed.

For the first time, the connection between the formation of ovarian retention cysts and the pathological course of puberty (71.7 % of adolescents) and disorders of the reproductive system in women on the background of immunological shifts (increased levels of proinflammatory cytokines in 64.7% of girls and 78.9% of women) ) and a decrease in ovarian reserve in 46.6 % of women. The formation of endothelial dysfunction in patients with ovarian cysts and extragenital pathology was proved for the first time, a close positive correlation of endothelin-1 with cytokines was established (IL-1β, - r = 0.64; TNF-α, - r = 0.52). and hormones.

Extended scientific concepts about disorders of gonadotropic function of the pituitary gland, hormonal function of the ovaries in patients with ovarian cysts: proven imbalance of gonadotropins (in 59.6 % of patients), ovarian hormones, increased cortisol levels (in 59 % of adolescents). For the first time, the level of leptin was determined, which in patients with functional and endometrioid ovarian cysts is closely correlated with body mass index, estradiol (r = 0.75) and cortisol (r = 0.68).

For the first time, a set of therapeutic measures has been developed to increase the effectiveness of conservative and surgical treatment, prevent complications and recurrence of ovarian tumors, depending on the nature of comorbid somatic diseases. Based on the mathematical analysis, an algorithm for predicting the recurrence of ovarian retention cysts, a set of organizational and therapeutic measures to reduce the incidence of pathological changes in the female reproductive system in girls and young women in the presence of ovarian cysts.

Based on the research, the clinical manifestations and some pathogenetic mechanisms of ovarian cysts in adolescents and young women have been identified, and approaches to improving the management of patients with ovarian cysts to reduce future reproductive losses have been developed. The paper proposes measures that will promote early diagnosis of ovarian cysts and prevent their recurrence. Comprehensive analysis of the clinical course of the disease depending on the characteristics of immunological and hormonal status allows to widely apply in clinical practice developed in the work of effective treatment and prevention measures that will help preserve reproductive function in this contingent.

The obtained data allowed to form high-risk groups from disorders of reproductive function, recurrence of ovarian retention formations, to improve early diagnosis and to develop complex pathogenetic therapy in the examined contingent.

The method of choice of treatment tactics of ovarian cysts proposed by the author (Patent of Ukraine for utility model № 114692u, 10.03.2017, Bull. 5) is effective and can be used in hospitals of practical health care.

**Key words:** ovarian cyst, adolescent and young women of reproductive age, extragenital pathology, acute abdomen, laparoscopy

**Список праць, опублікованих за темою дисертації**

**Наукові праці, в яких відображені основні результати дисертаційного дослідження:**

1. Гнатенко О.В. Діагностика і лікування підлітків і молодих жінок з аномальними матковими кровотечами і ретенційними кістами яєчників на фоні екстрагенітальної патології / І.О.Тучкіна, О.В.Гнатенко, М.Ю.Тучкіна, // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- випуск 2 (42), 2018. - С. 191-197 *(Дисертантом проведений літературний огляд, збір матеріалів, аналіз отриманих даних, підготування до друку).*

2. Гнатенко О.В. Клініко-гормональна і ультрaзвукова характеристикa підлітків і молодих жінок з кістами яєчників / О.В.Гнатенко // Медицина сьогодні і завтра, № 3-4 (6-77) 2017 р. – С. 99-103.

3. Гнатенко О.В. Диференційно-діагностичні аспекти ведення підлітків і молодих жінок з явищами гострого живота / І.О.Тучкіна, О.В.Гнатенко, А.Н.Прокопенко // Експериментальна і клінічна медицина. - 2017, №2 (75). - С. 80-83 *(Особистий внесок здобувача: клінічний аналіз стану хворих, вибір методології та діагностичної тактики, узагальнення даних, оформлення статті)*

4. Гнатенко О.В. Диагностика и лечение кист яичников в детском, подростковом и молодом репродуктивном возрасте / И.А.Тучкина, О.В.Гнатенко, С.В.Кебашвили // Международный профессиональный журнал MEDICINE (Almaty), Казахстан, №1 (175), 2017, - С. 27-31 *(Дисертантом проведений літературний огляд, збір матеріалів, розроблено алгоритм лікування, взята участь в аналізі отриманих даних, підготуванні до друку).*

5. Гнатенко О.В. Профілактика післяопераційних ускладнень у жінок з запальними захворюваннями органів малого тазу і кістами яєчників / А.Д.Демиденко, Д.И.Демиденко, И.А.Гузь, О.В.Гнатенко // Експериментальна і клінічна медицина. - 2017, № 1 (74). – С. 77-80. *(Дисертантом проведений літературний огляд, збір матеріалів, аналіз отриманих даних, підготуванні до друку).*

6. Гнатенко О.В. Перекрут придатків матки як одна з причин абдомінального больового синдрому у дівчаток та дівчат / І.О.Тучкіна, О.В.Гнатенко, С.В.Кебашвили // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів Украины, выпуск №2 (38) - 2016, - С. 372-378. *(Дисертантом проведений літературний огляд, збір матеріалів, розроблено тактику оперативного втручання, аналіз отриманих даних, підготування до друку).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

7. Gnatenko O. Rational organization of planned and urgent service in pediatric and adolescent gynecology in the Kharkiv region of Ukraine / I.Tuchkina, Yu.Paschenko, O.Piontkovskaya, T.Rubinskaya, O.Gnatenko // Abstract book of XIII European Congress on Paediatric and Adolescent Gynaecology.-London, 2014.- Р.73

8. Gnatenko O. Diagnostics and treatment of female adolescents and young women with ovarian cysts / I.Tuchkina, O.Piontkovskaya, O.Gnatenko, et all.// Abstract Book of the XVI-th World Congress of Gynecological Endocrinology - Firenze, Italy. - 2014. - Р. 80.

9. Gnatenko O. Diagnosis and treatment of urgent conditions in Pediatric and Adolescent Gynecology / I.Tuchkina, Yu.Paschenko, O.Piontkovskaya, O.Gnatenko // Abstract Book оf the XIII National Congress оn Obstetrics & Gynecology & National Congress of Midwifes, 2014, Plovdiv, P.54.

10. Gnatenko O. Improvement of diagnosis and treatment efficiency in acute abdomen in young female patients and adolescent girls / O.Gnatenko, A.Prokopenko // Abstract Book оf the IX-th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC), KhNMU. - 2016, - p. 189-190.

11. Гнатенко О.В. Гострий живіт у молодих жінок та дівчат-підлітків / О.В.Гнатенко, А.М.Прокопенко // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 2016, С. 217 - 218.

12. Гнатенко О.В. Малоінвазивні хірургічні методи в гінекології // И.К.Осовський, О.В.Гнатенко, В.К.Дафеамекпор, Т.В.Корпань // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 2016. - C 230.

13. Gnatenko O. Analysis of the reproductive health of girls from the Chernobyl region (thirty years after) / I.Tuchkina, T.Rubinskaya, L.Zobina, O.Gnatenko, et all. // Abstract Book оf the XVIII FIGIJ World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology, Italy, 2016, Р05.08, Р.23.

14. Gnatenko O. Tumor-like formations in the pelvic organs as a cause of acute abdomen symptoms in adolescent girls / A.arsentyeva, I.Tuchkina, O.Piontkovskaya, L.Vygovskaya, O.Gnatenko, et all. // Abstract Book оf the XVIII FIGIJ World Congress of Paediatric and Adolescent gynaecology, Florence, Italy, 2016 - P01.46. - Р.35.

15. Гнатенко О.В. Аналіз факторів ризикуа гострого живота у дівчат-підлітків / О.В.Гнатенко, А.Н.Прокопенко, Н.С.Никольський // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Харків. - 2017.– С. 211-212.

16. Гнатенко О.В. Діагностика і лікування підлітків з явищами гострого живота на фоні гіпоменструального синдрому / И.А.Тучкина, О.В.Піонтковська, О.В.Гнатенко, А.Н.Прокопенко // Мат. наук. симп. з міжнародною участю «Гіпоменструальний синдром у дівчаток-підлітків (патогенез, профілактика, віддалені наслідки)», ДУ ІОЗДП НАМНУ, Харків, 2017. – С .53-55.

17. Gnatenko O. Assessment of acute abdomen risk in adolescent and women of young reproductive age / O.Gnatenko, A.Prokopenko, N.Nikolsky // Abstract Book оf the X International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical Students (ISIC) KhNMU, 2017. - Р. 177-178.

18. Gnatenko O. Prevention of abnormal uterine bleeding relapses in female adolescents / I.Tuchkina, O.Piontkovskaya, O.Gnatenko et all. // J. Gynecological Endocrinology. - 2016, Volume: 32.- P. 98-99.

19. Gnatenko O. Disorders of menstrual function in adolescents with autonomic dysfunction / I.Tuchkina, M.Tuchkina, I.Merenkova, O.Gnatenko, et all. // Abstract Book of the 19th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynecology, Australia, 2019. - Pos. 82. - Р. 81.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

20. Гнатенко О.В. Спосіб вибору лікувальної тактики для молодих жінок та дівчат-підлітків з симптомами гострого живота / І.О.Тучкіна, О.В.Гнатенко // Патент на корисну модель заявка № u201610730 від 26.10.2016; 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5 Заявник та патентовласник ХНМУ.

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Анотація ……………………………………………………...…………. | 2 |
| Annotation …………………………………………………………….. | 8 |
| Список праць, опублікованих за темою дисертації ….. | 14 |
| Зміст ………………………………………………………........................ | 18 |
| Перелік умовних позначень ……………………...…………….. | 21 |
| Вступ ………………………………………….…………………..……… | 24 |
| Розділ 1. Сучасний стан проблеми діагностики і лікування підлітків та молодих жінок з кістами яєчників (Огляд літератури) ………………………………………….. | 32 |
| 1.1 Етіопатогенетична характеристика кіст яєчників …………….. | 32 |
| 1.2. Клініка, діагностика та лікування пацієнток з кістами яєчників …………………………………………………………………… | 47 |
| Розділ 2. Матеріали та методи дослідження ……….…….. | 63 |
| 2.1. Загальна характеристика об’єкта, обсягу та програми дослідження Вікова та групова характеристика клінічних груп ……..… | 63 |
| 2.2. Методи обстеження пацієнток з кістами яєчників ...…….….... | 68 |
| Розділ 3. Аналіз клінічного перебігу захворювання у пацієнток з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології ………………….………………. | 76 |
| 3.1. Структура екстрагенітальної патології у хворих з кістами яєчників …………………………………………………………………... | 76 |
| 3.2. Клініко-лабораторні особливості пубертатогенезу у підлітків та репродуктивної функції у жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників …………...……………..................................................... | 79 |
| 3.3. Ультразвукова характеристика хворих з кістами яєчників з урахуванням показників кольорового доплерівського картування …... | 84 |
| 3.4. Оцінка результатів променевих методів (КТ, МРТ) і показників онкомаркерів в діагностиці хворих з кістами яєчників ….… | 94 |
| Розділ 4. Ендокринний стан жіночої статевої системи у хворих з кістами яєчників ………………………...………… | 98 |
| 4.1. Гонадотропна функція гіпофіза і рівень лептину у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку та характеру екстрагенітальної патології ……………………………………………….…………………… | 98 |
| 4.2. Функціональний стан яєчників та надниркових залоз у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку та характеру утворень яєчників …………..…………………………………………… | 102 |
| 4.3. Оцінка оваріального резерву у хворих з кістами яєчників з урахуванням віку та характеру утворень яєчників …………..…………. | 104 |
| Розділ 5. Аналіз ролі запального процесу у формуванні кіст яєчників у підлітків та жінок молодого репродуктивного віку …………...………………. | 107 |
| 5.1. Інтерпретація результатів клініко-мікробіологічного обстеження біоценозу піхви у хворих з кістами яєчників ………..…… | 107 |
| 5.2. Цитокіновий профіль у пацієнток з кістами яєчників …….… | 111 |
| 5.3. Функціональний стан ендотелію у обстежених хворих ………. | 116 |
| 5.4. Особливості морфологічної структури кіст яєчників у підлітків і жінок молодого репродуктивного віку ……………………… | 121 |
| Розділ 6. Комплексне лікування і оцінка його ефективності у хворих з кістами яєчників ……………… | 129 |
| 6.1. Консервативне лікування обстежених хворих ………………… | 129 |
| 6.2. Оперативне лікування пацієнток з кистами яєчників ………… | 135 |
| 6.3.Аналіз ефективності лікувально-профілактичних заходів в процесі комплексної терапії хворих з кістами яєчників за результатами клініко-лабораторного та ультразвукового обстеження з урахуванням їх соматичного стану ……………………………………………………… | 137 |
| 6.4. Створення алгоритму прогнозу виникнення рецидивів ретенційних утворень яєчників у обстежених хворих …………..……… | 141 |
| Аналіз та узагальнення результатів дослідження ..…. | 146 |
| Висновки ……………….……………………………………………… | 163 |
| Практичні рекомендації …………………………..……………... | 166 |
| Список використаних джерел …………….…………………. | 167 |

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

АМ – аменорея

АМГ – антимюлерів гормон

АМКПП – аномальна маткова кровотеча пубертатного періоду

АФП – альфа-фетопротеїн

БВСО – бал вторинних статевих ознак

БСР – бал статевого розвитку

ВД – вегетативна дисфункція

ВНС – вегетативна нервова система

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ГГГС – гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система

ГГС – г іпоталамо-гіпофізарна система

ГнРГ – гонадотропін-рилізинг гормон

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції

ГС – гіпоменструальний синдром

ДА – дискримінантний аналіз

ДМ – дисменорея

Д - доплерографія

Е2 - естрадіол

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКЯ – ендометріоїдна кіста яєчника

ЕП – екстрагенітальна патологія

ЕТ-1 – ендотелін-1

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

ЗПСС – запальні процеси статевої системи

ЗСР – затримка статевого розвитку

ІІ – інфекційний індекс

ІЗП – імуннозахисні пептиди

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

ІФА – імуноферментний аналіз

К – кортизол

КДК – кольорове доплерівське картування

КДШК – кінцева дiастолiчна швидкість кровотоку

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

Л – лептин

ЛГ – лютропин (лютеїнізуючий гормон)

МА – маткова артерія

МВ – менструальний вік

МЦ – менструальний цикл

ММ – математична модель

МФ – менструальна функція

НЛФ – недостатність лютеїнової фази

НПСП - неоднорідна послідовна статистична обчислювальна процедура

ПІ – пульсаційний індекс

ПМФ – порушення менструальної функції

ПК - прогностичний коефіцієнт

ПРГ – прогестерон

ПРЛ – пролактин

ПСР – порушення статевого розвитку

РКЯ – ретенційна кіста яєчника

РП – репродуктивний потенціал

РС – репродуктивна система

РФ – репродуктивна функція

СДВ – систоло-діастолічне відношення

ССС – серцево-судинна система

Т – тестостерон

УЗД - ультразвукове дослідження

ФНП-a – фактор некрозу пухлин альфа

ФСГ – фолітропін (фолікулостимулючий гормон)

ЦНС – центральна нервова система

ЦК – цитокіни

ЩЗ – щитовидна залоза

ХГЧ – бета-субодиниця хоріонічний гонадотропин людини

IL – інтерлейкін

Нb – гемоглобін

TNM - розмір пухлини, регіонарні лімфатичні вузли, віддалені метастази

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

**ВСТУП**

**Актуальність проблеми**. Серед найважливіших задач, що стоять перед сучасною медициною, актуальнішими є питання збереження генофонду, всебічно подальшого вивчення патології жіночої репродуктивної системи, особливо у підлітків та жінок молодого репродуктивного віку, які є майбутнім репродуктивним потенціалом країни [1, 12, 17, 31, 35, 48, 60, 86, 101]. В гінекології актуальною проблемою, як і раніше, залишаються кістозні утворення в яєчниках. Частота даної патології зросла за останні 10 років з 6 – 11 % до 19 – 25 % серед інших пухлин жіночих статевих органів На частку доброякісних припадає близько 75 – 87 % всіх істинних пухлин яєчників. Відповідно до класифікації ВООЗ, існує дві групи кістозних утворень - справжні пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників. При обстеженні жінок з тубооваріальними утвореннями в яєчниках виявляються кістозні зміни різного характеру: основну масу складають фолікулярні кісти, рідше кісти жовтого тіла [1, 2, 3, 17, 22, 102].

Сучасними дослідженнями показано, що порушення репродуктивного здоров’я жінок, які можуть маніфестувати у безпліддя, починаються вже з періоду становлення жіночої статевої системи – у пубертаті, коли формуються гіпоталамо-гіпофізарно-гонадні взаємовідносини. Встановлено, що у дівчат-підлітків за останні роки значно підвищилась частота гінекологічної патології й особливо, - пухин та пухлиноподібних утворень яєчників. Беручі до уваги погіршення загального стану соматичного здоров’я сучасних підлітків, великої уваги потребує вивчення проблеми кіст яєчників вже з пубертатного періоду [1, 12, 20, 31, 33, 48].

Незважаючи на літературні дані про безсумнівну роль інфекційного процесу в генезі розвитку кіст яєчників, немає досліджень, що  
визначають ступінь значущості різних збудників у їх виникненні. Запалення придатків може призвести до хронічного стану ановуляції та розвитку фолікулярних кіст [36, 38, 44, 46, 58, 74, 111].

На думку Л.В. Адамян та інших авторів, недоцільно використання пухлинних маркерів при аспірації вмісту кіст для диференціальної діагностики доброякісних пухлин яєчника. Підвищення концентрації маркера СА-125 відзначено як при запальних захворюваннях, так і при доброякісних пухлинах яєчників, тому поєднання пухлини яєчника з підвищеним вмістом маркера СА-125 не може служити єдиною достовірною ознакою злоякісного характеру пухлини. Звідси випливає необхідність пошуку нових діагностичних і прогностичних маркерів при обстеженні та лікуванні пацієнток з кістами яєчників, особливо при наявності порушень репродуктивної функції [2, 3, 14, 97, 98, 124, 125, 146].

Враховуючи роль порушень програмованої клітинної загибелі в генезі розвитку кіст, важливим видається вивчення процесів апоптозу при розвитку, а також при рецидивуванні кіст яєчників. Виходячи з цього, необхідним є оцінка оваріального резерву гонад, особливо за наявності порушень репродуктивної функції [9, 40, 90, 92].

Важливими фізіологічними регуляторами апоптозу є цитокіни, велика група білків, що регулюють проліферацію і диференціювання клітин при зв'язуванні зі специфічними рецепторами на клітинах мішенях. На відміну від гормонів, цитокіни діють, в основному, на пара- й аутокринному рівнях. Цитокіни поділяються на 3 великі групи (залежно від структури і функції) і відіграють важливу роль у функціонуванні яєчника. Вважають, що овуляція є процесом, певною мірою регульованим цитокінами [38, 39, 72, 100]

В останні роки з'явилися наукові дані про те, що в ендотелії яєчників, в ендотеліальних клітинах капілярів жовтого тіла виявлені рецептори ендотеліну-1. Ендотелін-конвертуючий ензим присутній в клітинах внутрішньої теки вторинного граафова атретичного фолікула і в лютеїнизуючих гранульозних клітинах жовтого тіла. Компоненти ендотелінової системи присутні в, або навколо фолікулів в яєчниках людини і мавп, вони синтезуються в основному, в фолікулах. Ця система діє паракринним способом. Експресія ендотелін-конвертуючого ензиму в стероїд-продукуючих клітинах змінює їх компартменталізацію під час дозрівання фолікула [10, 15, 65, 78].

В Україні проблемами лікування дівчат-підлітків та жінок з кістами яєчників опікуються як наукові школи, так і лікарі практичної охорони здоров’я, тому що частота цих пухлин та пухлино подібних утворень висока і не має тенденції до зниження Обсяг оперативного втручання при кістах яєчників варіює від резекції яєчника в межах незмінних тканин до односторонньої аднексектомії. Резекцію яєчників на сучасному етапі не розглядають як метод вибору в лікуванні ретенційних утворень. В останні роки активно розвиваються методи диференційованого ведення таких хворих, з розширенням показань для консервативних методів лікування, поетапним веденням хворих у процесі динамічного спостереження із застосуванням сучасних гормональних препаратів, протизапальної терапії, а при відсутності ефекту показана аспірація вмісту кіст. Однак, єдина думка про тактику ведення хворих з кістами яєчників до цих пір відсутня.

Таким чином, незважаючи на велику кількість робіт, присвячених діагностиці та лікуванню пухлин і пухлино подібних утворень яєчників, обумовлених великою увагою до цієї проблеми у зв’язку із значною частотою захворювання, і до теперішнього часу залишаються до кінця не з'ясованими патогенетичні механізми його формування. Як і раніше, дискутабельним залишається питання характеру лікувальних підходів - консервативної та оперативної тактики, реабілітації та прогнозування подальшої репродуктивної функції, особливо в підлітковому та молодому репродуктивному віці. Все вищевикладене і зумовило актуальність даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету МОЗ України: "Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму у різні вікові періоди" (номер держреєстрації 0113U002537).

**Мета та завдання дослідження:**

Метою дослідження є вдосконалення діагностики і лікування дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології та розробка реабілітаційного алгоритму для запобігання порушень менструальної і репродуктивної функції у цього контингенту хворих.

**Для досягнення поставленої мети були вирішені такі завдання:**

1. Вивчити клінічний перебіг захворювання у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку, характеру кіст, екстрагенітальної патології і особливостей функції репродуктивної системи.
2. Встановити особливості ендокринного стану жіночої статевої системи на тлі екстрагенітальної патології та кровообігу внутрішніх статевих органів за допомогою кольорового доплерівського картування в залежності від характеру кіст яєчників та віку пацієнток.
3. Визначити особливості біоценозу генітального тракту та рівень цитокинів для встановлення ролі інфекційного процесу в розвитку первинних та рецидивуючих кіст.
4. З'ясувати деякі патогенетичні механізми утворення кіст яєчників за допомогою вивчення їх морфологічної структури, оваріального резерву та стану ендотелія.
5. Провести кореляційно-регресивний аналіз результатів клінічних, інструментальних, гормональних досліджень з наступною математичною обробкою одержаних даних та визначенням характеру їх взаємозв'язку.
6. Науково обґрунтувати, розробити і впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи своєчасної діагностики та лікування кіст яєчників у дівчат-підлітків та жінок молодого репродуктивного віку.

***Об'єкт дослідження*** – кісти яєчників у дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку з екстрагенітальною патологією.

***Предмет дослідження*** – клінічні прояви, гормональний гомеостаз, ультразвукові характеристики та морфологічні особливості кіст яєчників у підлітків і молодих жінок з екстрагенітальною патологією.

***Методи дослідження*** – клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, мікробіологічні, променеві, імуноферментні, морфологічні, анкетно-опитувальні, статистичні.

**Наукова новизна дослідження**

На основі вивчення клініко-патогенетичних властивостей етіопатогенетичних і морфологічних варіантів кіст яєчників на тлі екстрагенітальної патології, визначені особливості порушень пубертатогенезу та функціонування репродуктивної системи жіночого організму з подальшим проведенням їх комплексного консервативного та оперативного лікування.

Уточнені наукові дані про клінічний перебіг і особливості преморбідного тла, порушень менструальної функції, імунологічних та ендотеліальних зсувів і оваріального резерву, змін гормонального фону у хворих з кістами яєчників з урахуванням віку і особливостей соматичної патології. Встановлено, що у 83 % підлітків і у 65 % жінок з кістами яєчників достовірно частіше, ніж у контролі виявлені екстрагенітальні захворювання. Дістало подальший розвиток формування сукупності клінічних, ехосонографічних, доплерометричних, патоморфологічних критеріїв, показників онкомаркерів у комплексному діагностуванні характеру яєчникових утворень, виключенні онкологічного процесу, прогнозуванні рецидиву захворювання.

Доведено зв'язок формування ретенційних кіст яєчників з патологічним перебігом пубертату (у 71,7 % підлітків) і порушеннями функціонування репродуктивної системи у жінок на фоні імунологічних зсувів (підвищення рівнів прозапальних цитокінів у 64,7 % дівчат і у 78,9 % жінок) та зниженні оваріального резерву у 46,6 % жінок. Доведено формування ендотеліальної дисфункції у хворих з кістами яєчників і екстрагенітальною патологією, встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок ендотеліну-1 з цитокінами (IL-1β, - r=0,64; ФНП-α,- r=0,52) і гормонами.

Розширені наукові поняття про порушення гонадотропної функції гіпофіза, гормональної функції яєчників в організмі хворих на кісти яєчників: доведено дисбаланс гонадотропинів (у 59,6 % пацієнток), яєчникових гормонів, підвищення рівня кортизолу (у 59 % підлітків). Визначено рівень лептину, який у пацієнток з функціональними та ендометріоїдними кістами яєчників тісно корелює з індексом маси тіла, естрадіолом (r=0,75) та кортизолом (r=0,68).

Розроблено комплекс лікувальних заходів, щодо підвищення ефективності консервативного та оперативного лікування, запобігання виникнення ускладнень та рецидивування яєчникових утворень, в залежності від характеру супутніх соматичних захворювань. На основі проведеного математичного аналізу розроблено алгоритм прогнозу виникнення рецидивів ретенційних кіст яєчників, комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів, які забезпечують зниження частоти виникнення патологічних змін з боку жіночої репродуктивної системи у дівчат та молодих жінок при наявності кіст яєчників.

**Практичне значення отриманих результатів**

На основі проведених досліджень визначені клінічні прояви та деякі патогенетичні механізми виникнення кіст яєчників у підлітків та молодих жінок, на підставі чого розроблені підходи до підвищення ефективності тактики ведення пацієнток з кістами яєчників задля зменшення репродуктивних втрат у майбутньому.

В роботі запропоновані заходи, що сприятимуть ранньому діагностуванню кіст яєчників та запобіганню їх рецидивування. Комплексний аналіз клінічного перебігу захворювання в залежності від особливостей імунологічного та гормонального статусу дозволяє широко застосувати в клінічній практиці розроблені в роботі ефективні лікувально-профілактичні заходи, що буде сприяти збереженню репродуктивної функції у цього контингенту. Отримані дані дозволили сформувати групи підвищеного ризику з порушень репродуктивної функції, рецидивування ретенційних утворень яєчників, вдосконалити ранню діагностику і розробити комплексну патогенетичну терапію у обстеженого контингенту. Запропонований автором спосіб вибору лікувальної тактики кіст яєчників (Патент України на корисну модель № 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5) є ефективним, і може застосовуватися в умовах лікарень практичної охорони здоров’я.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність відділення дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМНУ»; відділення хірургії №4 «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» м.Харкова; пологового будинку №1 м. Харкова; кабінетів дитячої гінекології дитячих поліклінік №№ 1, 15 м. Харкова; профільних лікувальних закладів районів Харківської області, м. Запоріжжя, м. Тернополя.

**Особистий внесок здобувача*.***Автору належить вибір теми, визначення мети, завдань і методології виконання дослідження. Особисто проведено комплексне клініко-параклінічне гінекологічне обстеження 174 пацієнток підліткового та молодого репродуктивного віку, статистичну обробку даних. Автором самостійно або при безпосередній участі здійснені усі клініко-лабораторні дослідження. Наукове обґрунтування, розроблення комплексного способу консервативної терапії, оперативне лікування хворих, проведення анкетно-опитувальної роботи, аналіз та узагальнення результатів, які обумовили формулювання наукових положень та висновків, є особистим внеском дисертанта у вирішення задачі ранньої діагностики, диференціальної діагностики кіст яєчників у підлітків та молодих жінок, які мали екстрагенітальну патологію. Автором здійс­нено підготовку наукових результатів до публікації та докладено матеріали дисертації на вітчизняних та закордонних конференціях та з’їздах.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи було викладено на: Міжнародних наукових міждисциплінарних конгресах студентів-медиків та молодих лікарів України (ISIC – Харків, 2016, 2017); на секції акушерства і гінекології Республіканської Міжвузівської конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2016); Республіканських Пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2017; Київ, 2018; 2019); Республіканському науковому симпозіумі з міжнародною участю «Гіпоменструальний синдром у дівчаток-підлітків (патогенез, профілактика, віддалені наслідки)» (Харків, 2017). XIII Національному Конгресі з акушерства і гінекології та Національному Конгресі акушерок (Болгарія, 2014); 13-му Європейському Конгресі з педіатричної та підліткової гінекології (Велика Британія, 2014); 16-му і 17-му Всесвітніх Конгресах з гінекологічної ендокринології (Італія, 2014, 2016); 18-му та 19-му Всесвітніх Конгресах з дитячої та підліткової гінекології (Італія, 2016; Австралія, 2019); обласних конференціях "Актуальні питання акушерства, гінекології та дитячої гінекології" і на засіданнях наукового товариства Асоціації акушерів-гінекологів (Харків, 2014-2019).

Результати роботи втілені в практику охорони здоров'я (Харківська, Тернопільська області) та підтвердженні актами впровадження.

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт: 6 статей у фахових виданнях (в тому числі 1 – в іноземному), 13 тез, 1 патент України на корисну модель.

**Структура і обсяг дисертації.** Робота побудована за типовим планом, викладена на 167 сторінках друкованого тексту, містить 160 літературних джерел (викладених на 17 сторінках), ілюстрована 13 таблицями і 24 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури (із 2-х підрозділів), 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій.

**РОЗДІЛ 1**

**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПІДЛІТКІВ ТА МОЛОДИХ ЖІНОК З КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ**

**(Огляд літератури)**

**1.1. Етіопатогенетична характеристика кіст яєчників**

В структурі гінекологічної патології значну роль відіграють яєчникові кісти, які діагностуються у різні жіночі вікові періоди.

У фетальному періоді розвитку кісти складають 30 % серед абдомінальних пухлин фетального та неонатального віку [2, 13, 22, 31]. Плацентарний та гормональний надмірний вплив може призвести до утворення кісти [2, 3, 17]. Антенатально діагностують один випадок розвитку кісти яєчника на 2500 живонароджених. [31, 49, 50]. Яєчникові утворення мають багато ускладнень, серед яких найпоширеніші перекрути, крововиливи, розриви. За даними низки авторів тактика ведення безсимптомних кіст розміром до 5 см полягає у регулярному контролі розміру кісти за допомогою ультразвуку до повного розщеплення, що зазвичай займає 6-10 місяців. Залежно від клінічних особливостей або постнатального ультразвуку хірургічне втручання може проводитись у період новонародженості або пізніше, коли кісти стають симптом ними [74, 89, 119, 135, 140, 147].

Останні дослідження надають наступні статичні данні, що 132 з 1009 дівчат (13,1 %) мають кісти яєчників діаметром ≥ 1 см. Частота виявлення кіст яєчників становить 1,8 % (6/337) у дітей у віці 5-9 років та 18,8 % (126/672) у віці 10-18 років. Всі кісти, виявлені у дітей у віці 5-9 років, були невеликими (<3 см) та простими з віковими частотами в межах 1,5-2,7 %. З настанням підліткового віку частота розвитку кіст яєчників почала зростати з віком і становила від 3,8 до 31,3 % у підлітковому віці. Вік пікової частоти кіст яєчників становив 15 років із швидкістю 31,3 %. Великі кісти яєчників (> 5 см) були виявлені у 19 підлітків (15,1 %), причому більшість випадків зустрічались під час середнього підліткового віку. З 19 підлітків п'ять мали значну патологію яєчників, включаючи цистаденому (n = 3) та перекрут яєчників (n = 2) [93, 104, 128].

Згідно до керівництва Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великобританії «Супровід підозрілих яєчникових пухлин у жінок у передменопаузальному періоді», до 10 % жінок матимуть оперативне втручання протягом усього життя за наявності яєчникових пухлин. У передменопаузальних жінок майже всі яєчникові кісти є доброякісними. Загальна захворюваність асимптоматичними кістами яєчників у жінок, що перебувають у пременопаузі, є злоякісним приблизно на 1:1000, збільшуючись до 3: 1000 у віці 50 років [102, 106],

**Класифікація, етіологія та патогенез пухлиноподібних уражень яєчників**

Серед доброякісних пухлин виділяється особлива група (класифікація ВООЗ, 1997) - пухлиноподібні ураження яєчників:

• фолікулярні кісти;

• кісти жовтого тіла;

• ендометріоїдні кісти;

• прості кісти;

• запальні процеси;

• параоваріальні кісти.

Згідно з класифікацією ВООЗ, існує дві групи кістозних утворень яєчників - справжні пухлини і пухлиноподібні утворення. Значну частину пухлиноподібних утворень яєчників представляють ретенційні кісти яєчників: фолікулярні (70-73 %), кісти жовтого тіла (2-5 %), текалютеінові (1-2 %), ендометріоїдні (5-10 %), параоваріальні (10 %) [4, 5, 130, 132].

Кісти, які не здатні до проліферації, обумовлюють значне збільшення яєчника, утворюються в результаті затримки надлишкової рідини в преформованих порожнинах. Вони можуть утворюватися з фолікула, жовтого тіла, параоварія (епіоофорона), ендометріоїдних гетеротопій. Кісти спостерігаються в основному в репродуктивному періоді, але можливі в будь-якому віці, навіть у новонароджених [24, 26, 77, 108, 138]. Частота кіст в постменопаузі складає 15 % [24, 26, 109].

Дисгормональні, запальні та інші процеси, що призводять до застійної гіперемії органів малого таза, сприяють утворенню кіст яєчника. Фолікулярні кісти виникають внаслідок скупчення рідини у фолікулі, що кістозно атрезується, як правило, в результаті гормональних порушень. Фолікулярні кісти виникають у жінок з ендокринно-обмінними порушеннями, що сприяють розвитку гіперестрогенії і хронічної ановуляції (однофазний менструальний цикл). Вони зустрічаються в основному в репродуктивному віці, в рідкісних випадках можуть виникати в постменопаузі, ще рідше - у плодів і новонароджених. Ознакою переходу фізіологічного процесу дозрівання фолікула в патологічну фолікулярну кісту служить діаметр більше 30 мм. Рідина накопичується в порожнині кісти в результаті транссудації з кровоносних судин або внаслідок триваючої секреції її гранулезним епітелієм. Морфологічно фолікулярна кіста – тонкостінне рідинне утворення, стінка якого складається з декількох шарів фолікулярного епітелію. Назовні від фолікулярного епітелію розташовується фіброзна сполучна тканина. У міру збільшення кісти фолікулярний епітелій зазнає дистрофічних змін, стоншується, злущується і піддається атрофії. Стінка кісти може складатися лише зі сполучної тканини, що представлена зсередини плоскими або кубічними клітинами; в більшості спостережень ці кісти однокамерні. В яєчнику можуть виникати одночасно кілька кіст, які, поступово збільшуючись, зливаються між собою, в зв'язку з чим створюється враження багатокамерного утворення. Макроскопічно фолікулярні кісти представляють собою невеликі (діаметром 50-60 мм), гладко- і тонкостінні утворення, що містять прозору світло-жовту рідину [32, 50, 74].

У 2014 р під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я в серії «блакитні книги» (WHO Classification of Tumours) опубліковано 4-е видання класифікації пухлин жіночої статевої системи під редакцією R. Kurman із співавторами. У новій класифікації відображені зміни, що відбулися за 10 років існування попередньої редакції. Зміни торкнулися всіх нозологічних груп, більшою мірою епітеліальних пухлин. Проведені дослідження і накопичений клінічний досвід дозволили виявити нові механізми патогенезу епітеліальних новоутворень, виділити нову морфологічну групу серомуцінозних пухлин, внести поправки в систему градації серозних карцином. В 4-й редакції основні нозологічні групи формують за категоріями: епітеліальні, стромальні, мезенхімальні пухлини, пухлини строми статевого тяжа, герміногенні пухлини, змішані, лімфопроліферативні захворювання, пухлиноподібні захворювання, вторинні пухлини. Оновлена класифікація пухлин яєчника та актуальна класифікація TNM і FIGO приведені в роботі [87].

Що стосується пухлиноподібних станів, то в новій класифікації значно розширено опис цієї групи нозологій, додані фолікулярна кіста, кіста жовтого тіла, велика солітарна лютеїнізуюча фолікулярна кіста, гіперреактивна лютєїнізація, гіперплазія клітин Лейдіга. Описано епідеміологію, морфологічні та імуногістохімічні характеристики, генетичні порушення.

**Гістологічна класифікація пухлин яєчника**

**Епітеліальні пухлини [**87**]**

**Серозні пухлини**

*Доброякісні:*

серозна цистаденома 8441/0

серозна цистаденофіброма 9014/0

 серозна поверхнева папілома 8461/0

*Прикордонні:*

  серозна прикордонна пухлина / атипова

проліферуюча серозна пухлина 8442/1

серозна прикордонна пухлина - мікропапіллярний варіант / неінвазивна високодиференційована серозна карцинома 8460/2

*Злоякісні:*

високодиференційована серозна карцинома 8460/3

низькодиференційована серозна карцинома 8461/3

**Муцинозні пухлини**

*Доброякісні:*

муцинозна цистаденома 8470/0

муцинозна аденофіброма 9015/0

*Прикордонні:*

муцинозна прикордонна пухлина / атипова

проліферуюча муцинозная пухлина 8472/1

*Злоякісні:*

  муцинозна карцинома 8480/3

**Ендометріоїдні пухлини**

*Доброякісні:*

ендометріоїдна кіста

ендометріоїдна цистаденома 8380/0

ендометріоїдна аденофіброма 8381/0

*Прикордонні:*

ендометріоїдна прикордонна пухлина / атипова

проліферуюча ендометріоїдна прикордонна пухлина 8380/1

*Злоякісні:*

ендометріоїдна карцинома 8380/3

**Світлоклітинні пухлини**

*Доброякісні:*

світлоклітинна цистаденома 8443/0

світлоклітинна аденофіброма 8313/0

*Прикордонні:*

прикордонна світлоклітинна пухлина / атипова

проліферуюча світлоклітинна пухлина 8313/1

*Злоякісні:*

світлоклітинна карцинома 8310/3

**Пухлини Бренера**

*Доброякісні:*

пухлина Бренера 9000/0

*Прикордонні:*

прикордонна пухлина Бреннера / атипова

проліферуюча пухлина Бреннера 9000/1

*Злоякісні:*

злоякісна пухлина Бреннера 9000/3

**Серомуцінозні пухлини**

*Доброякісні:*

серомуцінозна цистаденома 8474/0

серомуцінозна цистаденофіброма 9014/0

*Прикордонні:*

прикордонна серомуцінозна пухлина / атипова

проліферуюча серомуцінозна пухлина 8474/1

*Злоякісні:*

серомуцінозна карцинома 8474/3

**Недиференційована карцинома 8020/3**

**Мезенхімальні пухлини**

- високодиференційована ендометріальна стромальна саркома 8931/3

- визькодиференційована ендометріальна стромальна саркома 8930/3

**Змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини**

- аденосаркома 8933/3

- карциносаркома 8980/3

**Пухлини строми статевого тяжа**

***Чисті стромальні пухлини***

***-*** фіброма 8810/0

- клітинна фіброма 8810/1

- текома 8600/0

- текома з лютеїнізацією, асоційована зі склерозуючим перитонітом 8606/0

- фібросаркома 8810/3

- склерозуюча стромальна пухлина 8602/0

- перстневидно-клітинна стромальна пухлина 8590/0

- мікрокістозна стромальна пухлина 8590/0

- пухлина з клітин Лейдіга 8650/0

- стероідоклітинна пухлина 8760/0

- злоякісна стероідоклітинна пухлина 8760 /3

***Чисті пухлини з клітин статевого тяжа***

***-*** гранульозоклітинна пухлина дорослого типу 8620/3

- гранульозоклітинна пухлина ювенільного типу 8622/1

- пухлина з клітин Сертолі 8640/1

- пухлина з клітин статевого тяжа з трубчастими структурами 8623/1

**Змішані пухлини з клітин і строми статевого тяжа**

***Пухлини з групи Сертоли-Лейдіга***

-високодиференційовані 8631/0

- помірно диференційовані 8631/1

- з гетерологічними елементами 8634/1

- низькодиференційовані 8631/3

- з гетерологічними елементами 8634/3

- ретіформні 8633/1

- з гетерологічними елементами 8634/1

***Пухлини строми статевого тяжа, що не класифікуються 8590/1***

**Герміногенні пухлини**

Дісгермінома 9060/3

Пухлина жовткового мішка 9071/3

Ембріональний рак 9070/3

Негестаційна хоріокарцінома 9100/3

Зріла тератома 9080/0

Незріла тератома 9080/3

Змішана герміногенна пухлина 9085/3

**Монодермальна тератома і органоїдні пухлини,**

**що формуються з дермоїдних кіст**

Струма яєчника, доброякісна 9090/0

Струма яєчника, злоякісна 9090/3

Карціноїд 8240/3

Струма-карциноїд 9091/1

Муцинозний карциноїд 8243/3

Пухлини нейроектодермального типу

***Пухлини сальних залоз:***

аденома сальних залоз 8410/0

карцинома сальних залоз 8410/3

***Інші рідкісні монодермальні тератоми:***

Карциноми - плоскоклітинна карцинома 8070/3

Інші

**Змішані герміногенні пухлини та пухлини з клітин строми статевого тяжа**

- Гонадобластома, що включає гонадобластому із злоякісними герміногенними клітинами 9073/1

- Змішана пухлина з герміногенних клітин і клітин строми статевого тяжа, така, що не класифікується 8594/1

**Інші пухлини**

Пухлини мережі яєчника

Аденома мережі яєчника 9110/0

Аденокарцинома мережі яєчника 9110/3

Пухлина з клітин Вольфова протоку 9110/1

Дрібноклітинна карцинома, гіперкальціємічний тип 8044/3

Дрібноклітинна карцинома, легеневий тип 8041/3

Пухлина Вільмса 8960/3

Парагангліома 8693/1

Солідна псевдопапілярна пухлина 8452/1

**Мезотеліальні пухлини**

Аденоматоідна пухлина 9054/0

Мезотеліома 9050/3

**М'якотканні пухлини**

Міксома 8840/0

Інші

**Пухлиноподібні стани**

Фолікулярна кіста

Кіста жовтого тіла

Велика солітарна лютеїнізуюча фолікулярна кіста

Гіперреактивна лютеїнізація

Лютеоми вагітності

Стромальна гіперплазія

Стромальний гіпертекоз

Фіброматоз

Масивний набряк

Гіперплазія клітин Лейдіга

Інші

**Лімфоїдні і мієлоїдні пухлини**

Лімфоми

Плазмоцитоми 9734/3

Мієлоїдні пухлини

**Вторинні пухлини**

0 - доброякісна пухлина; 1 - невизначений потенціал злоякісності або прикордонна пухлина; 2 - карцинома in situ, або інтраепітеліальна неоплазія ІІІ ступеня; 3 – злоякісна інвазивна пухлина.

В сучасній гінекології досить поширеною патологією не тільки у жінок репродуктивного віку, а й у підлітковому періоді є пухлиноподібні ураження яєчників. Фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла (лютеїнові кісти) складають 25-30 % всіх кістозних утворів жіночих гонад. Вони відносяться до функціональних пухлиноподібних уражень. Їх найважливішою особливістю, на відміну від інших пухлиноподібних уражень яєчників, є можливий транзиторний характер перебігу. Пухлиноподібні ураження яєчників - фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла являють собою кістозно-проліферативні зміни покривного епітелію, похідні фолікулів і строми яєчника. Вони є наслідком дисбалансу гормональної стимуляції та гормональної активності яєчників [13, 22, 24].

Серед доброякісних пухлин і пухлиноподібних уражень яєчників фолікулярні кісти складають 22-31 %. Фолікулярна кіста являє собою однокамерну тонкостінну порожнинну структуру. Часто вона є односторонньою, її розміри коливаються від 2 до 7 см в діаметрі. Інколи фолікулярні кісти є гормонально активними, оскільки містять естрогени, що, в свою чергу, може призводити до гіперплазії ендометрія. Внутрішня поверхня фолікулярних кіст - гладенька, вкрита переважно одним шаром епітеліальних клітин [23, 25, 26].

Фолікулярні кісти розвиваються з граафових міхурців за механізмом накопичення рідини в кістозно-атрезуючому фолікулі, як наслідок порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції та запального процесу. При досягненні кістою досить великих розмірів, при її відносно довготривалій персистенції (2-3 місяці), клітини, котрі вистилають стінку кісти, можуть злущуватись і зазнавати процесу гіалінізації. За рахунок резорбції вмісту, фолікулярна кіста може регресувати протягом 2-4 місяців. Стінки кісти, що спалися, облітеруються з наступним перетворенням у фіброзні (гіалінові) атретичні тіла [25, 32, 63, 97, 102].

Серед пухлиноподібних утворень частота кіст жовтого тіла коливається від 2 до 15%. Кісти жовтого тіла виникають при двофазному менструальному циклі після овуляції; їх морфологічна будова подібна до фізіологічного жовтого тіла. Патогенетичним моментом у їх виникненні є порушення кровообігу та лімфовідтікання в жовтому тілі, що призводить до накопичення рідини в його просвіті, так званому, ядрі. Кісти цього типу, як правило, не перевищують 6 см в діаметрі, мають товсті стінки та серозний або серозно-геморагічний вміст. Порожнину кісти вистилають пласти або окремі групи лютеїнових і текалютеїнових клітин. Самостійний регрес кісти жовтого тіла можливий; цей процес продовжується не менше двох місяців, закінчуючись формуванням гіалінового утворення - білого тіла [102, 106, 115].

Ендометріоїдне ураження яєчників займає перше місце серед усіх нозологічних локалізацій зовнішнього ендометріозу. Ендометріоз яєчників зустрічається в 27-32 % випадків під час клінічного та гістологічного досліджень всіх кістозних уражень яєчників. В науковій літературі, поряд з терміном "ендометріоїдна кіста яєчника", використовують термін "ендометріома". Сучасними авторами ці терміни розцінюють як синоніми, однак термін ендометріома використовується по відношенню до великого за обсягом ендометріоїдного ураження. Питання генезу зовнішнього ендометріозу до цього часу є предметом дискусій, і особливо це стосується ендометріозу яєчників. Ще в 1957 році Р.Е Hughesdon на підставі досліджень серії гістологічних зрізів яєчника показав, що 90 % типових ендометріом формуються шляхом інвагінації кіркового шару яєчників, являючи собою псевдокісти. Місце ж можливої перфорації кісти являє стигму інвагінації, на цьому місці можуть локалізуватись невеликі, але дуже активні, подібні до ендометрія імплантати ендометріозу [4, 6, 47, 55, 61, 76, 103].

Особливу групу становлять параоваріальні кісти. Частота   
параоваріальних кіст по відношенню до всіх ретенційних утворів яєчника складає 13-16 %. Параоваріальна кіста являє собою ретенційний утвір, що розміщується між листками широкої зв'язки матки, або ж прикріплений ніжкою до маткової труби. Найчастіше параоваріальні кісти є однобічними, тонкостінними з гладкою поверхнею, прозорими, з вираженими судинами брижейки, рухомими. Зазвичай, на верхньому полюсі параоваріальної кісти розміщена маткова труба, яєчник розміщується біля задньо-нижнього її полюсу. Нерідко параоваріальна кіста має ніжку, яка складається з маткової труби та власної яєчникової зв'язки [2, 3, 5, 123].

Пухлиноподібні ураження яєчників зустрічаються практично в будь-якому віці, однак найчастіше в активних для яєчників періодах - періоді статевого дозрівання та репродуктивному [13, 21, 22].

В періоді статевого дозрівання частота пухлиноподібних уражень яєчників коливається від 9,8 до 14,6 %, при цьому фолікулярні кісти становлять до 78,1 % від усіх пухлиноподібних утворень яєчників у дівчат 8-16 років [1, 2, 3, 13, 28, 29, 30].

Відомо, що виникнення всіх форм пухлиноподібних уражень яєчників супроводжується гормональними змінами та порушенням балансу гіпоталамо-гіпофізарної системи. Безумовний інтерес становить вивчення особливостей ендокринної функції яєчників при різних видах пухлиноподібних уражень, зокрема при кістах жовтого тіла яєчника, фолікулярних та ендометріоїдних кістах [32, 33, 37, 54, 61].

При вивченні гормонального статусу хворих з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними процесами яєчників виявлено зміни концентрації ФСГ у плазмі крові - від зниженої до такої, що перевищує нормативні показники в декілька разів. При дослідженні ЛГ в більшості хворих відмічається значне пригнічення його циклічної секреції в періовуляторному періоді. На фоні порушень секреції гонадотропних гормонів виявлено відхилення у співвідношенні естрадіол/прогестерон у динаміці менструального циклу [54, 61].

За наявності пухлиноподібних уражень яєчників в крові підвищується концентрація естрогенів, про що може свідчити висока частота поєднання їх з гіперпластичними процесами в ендометрії матки, молочних залозах. Згідно з даними літератури, частота поєднання пухлиноподібних процесів яєчників з гіперплазією ендометрія складає від 25 до 80 %, з пухлинами молочної залози - 20-50 %, з міомою матки - 23-53 % [54, 55, 61].

Розвиток ендометріоїдних кіст яєчника, на думку багатьох авторів, відбувається на фоні двофазного овуляторного циклу при підвищеній   
базальній секреції ЛГ і ФСГ як в фолікуліновій, так і в лютеїновій фазі менструального циклу з появою додаткових викидів ЛГ і ФСГ, які перевищують за величиною овуляторний пік. Підвищення концентрації ЛГ в фолікуліновій фазі циклу призводить до порушення фолікулогенезу, внаслідок чого не відбувається адекватної секреції стероїдних гормонів в яєчниках. Це, в свою чергу, може створювати несприятливі умови для дозрівання яйцеклітини і, тим самим, стати причиною безплідності. Існує думка про патогенетичне значення гіперестрогенії у хворих з ендометріоїдними кістами яєчників. При цьому концентрація естрадіолу може перевищувати нормативні показники в кілька разів, поряд з цим спостерігається порушення фізіологічної динаміки концентрації цього гормону [55, 62, 76].

Відмічається хаотичний характер синтезу естрадіолу в динаміці менструального циклу. Крім того, порушується динаміка секреції прогестерону; характерні двофазні цикли з недостатністю лютеїнової фази.

Таким чином, наукові дослідження свідчать, що у хворих з пухлиноподібними процесами яєчників мають місце порушення взаємозв'язків у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, що відбуваються за законом зворотного зв'язку, а це спричиняє подальший розвиток захворювання [21, 23, 55, ].

Сучасні погляди на патогенез пухлиноподібних уражень яєчників свідчать про тісний взаємозв'язок між їх виникненням і станом імунної системи організму. Пухлинні процеси розвиваються в організмі на тлі імунодефіциту, сприяючи його поглибленню. З іншого боку, виникнення, прогресування та рецидивування пухлин і пухлиноподібних уражень яєчників залежить від порушень функціонування імунної системи [137, 158].

Серед багатьох патогенетичних аспектів виникнення пухлин і пухлиноподібних процесів яєчників одним з найважливіших є взаємодія організму та пухлини. У складному комплексі виникнення захисних реакцій, що забезпечують життєдіяльність організму в цілому, імунній системі належить провідна роль. Пухлини та пухлиноподібні ураження яєчників є формою патології, яка супроводжується принциповим спотворенням механізмів контролю проліферації та диференціації клітин, мають місце дисфункції клітинної ланки імунної системи, зокрема, серед ряду інших змін, порушення балансу "пропухлинних", "протипухлинних" і «регуляторних» цитокінів: трансформуючих ростових факторів, фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів [39, 100].

За наявності пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку має місце значне зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів порівняно зі здоровими, при цьому зменшення числа Т-лімфоцитів і зниження їх функціональної активності залежать від гістотипу пухлини. Вважається, що пригнічення Т-клітинної ланки імунітету може призводити до накопичення пухлинних клітин, перешкоджаючи їх елімінації. Інші дослідники великого значення надають взаємодії різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Наявність пухлинного процесу в яєчниках супроводжується змінами не тільки клітинного, але й гуморального імунітету. Спостерігається дисглобулінемія, яка виражається збільшенням концентрації ІgМ, деяким підвищенням концентрації ІgА та зменшенням вмісту ІgG порівняно з контролем [39, 100].

Ряд авторів вказують на роль вірусно-бактеріальної інфекції та запальних захворювань органів малого таза у виникненні пухлиноподібних уражень яєчників. Запальний процес матки та її придатків супроводжується певними змінами яєчникових структур та зниженням активності ферментів стероїдогенезу в кірковій речовині яєчників. При цьому порушується секреція яєчниками стероїдних гормонів, а також біосинтез простагландинів, яким надають провідне значення у виникненні овуляції, що за механізмом зворотного зв'язку призводить до підвищення гіпоталамо-гіпофізарної активності. Розлади циклічної секреції гонадотропінів запобігають їхньому накопиченню в гіпофізі та ліквідують можливість овуляторного викиду ФСГ та ЛГ, що може призводити до хронічної ановуляції, синтезу якісно змінених естрогенів, гіперплазії тека-клітин та, відповідно, розвитку фолікулярних кіст. Наявність у пацієнток з даною патологією ановуляторної неплідності може розглядатись як підтвердження існування тривалої дисфункції в гіпоталамо-гіпофізарній системі [36, 38, 45].

Незважаючи на значні досягнення фундаментальної науки на сучасному етапі етіологія та патогенез пухлиноподібних уражень яєчників є не до кінця вивченими. Правомірний розгляд даного процесу як системного захворювання організму, що виникає на клітинному рівні з втягненням поліморфних ендокринно-обмінних та імунних порушень.

Все це ускладнює діагностику та лікування пухлиноподібних уражень яєчників і в кінцевому підсумку призводить до значного відсотка діагностичних та тактичних помилок у веденні даного контингенту хворих. З розробкою нових технологій та впровадженням їх в практичну охорону здоров'я набув серйозних змін ряд традиційних уявлень про діагностичні можливості та лікувальні заходи багатьох гінекологічних захворювань, зокрема пухлиноподібних уражень яєчників, що потребує подальшого ретельного вивчення цієї проблеми.

**1.2. Клініка, діагностика та лікування пацієнток з кістами яєчників**

Діагностика оваріальных утворень починається з консультації гінеколога (дитячого гінеколога) із традиційним збором анамнезу, об’єктивним обстеженням із оглядом репродуктивних органів та додаткових інструментальних, апаратних, лабораторних обстежень, в залежності від клінічних проявів і віку пацієнтки. Іноді КЯ виявляється при профілактичному огляді, без скарг з боку пацієнтки. Але зазвичай, хвора має скарги на біль у животі, порушення менструальної функції, погіршення загального самопочуття. В цілому, симптоми кіст яєчників у дівчаток, також, як і у дорослих жінок, - не специфічні. Прояви захворювання можуть значно відрізнятися у різних пацієнток. Найбільш частою скаргою є біль у животі. Болі можуть бути періодичними нападоподібними, або навпаки, постійними ниючими, слабо вираженими. У більшості випадків біль виникає внизу живота, рідше може іррадіювати по всьому животу і в поперек. Посилення больового синдрому зазвичай відбувається при фізичних навантаженнях, активних іграх, різких рухах. Більш інтенсивні і тривалі болі характерні для великих (понад 5 см) геморагічних кіст. Загальний стан пацієнток зазвичай не страждає. Температура в рідкісних випадках піднімається до субфібрильних значень. При огляді живота відзначається болючість в клубової області. Важливе діагностичне значення має ректоабдомінальное у підлітковому і піхвове – у дорослих жінок дослідження. З його допомогою у багатьох випадках вдається пропальпувати утворення, визначити розміри, рухливість і консистенцію. [2, 3, 13, 31, 125, 133]. .

При гінекологічному обстеженні кіста яєчника може бути еластичним, щільним утворенням поруч з придатками, що має гладку поверхню, чи на місті яєчника таке утворення пальпується праворуч або ліворуч. Воно буває болючим. Для діагностики проводять ультразвукове обстеження та комп³ютерну томографію. УЗД допомагає вивчити вид пухлинного утворення і розміри кісти. За допомогою методів можна встановити кількість камер усередині порожнини. За показаннями виконується магнітно-резонансна томографія. Якщо симптоми захворювання нагадують апендицит, проводиться пункція заднього склепіння піхви [2, 3, 22, 23, 127, 149].

Кіста - це рідинний наповнений мішечок, більший за 5 см, і тому "кісту" меншу за 5 см не слід класифікувати як кісту, це може бути фізіологічно, якщо дитина ще не досягла менархе. Кісти яєчників можуть бути простими або складними. Проста кіста яєчника - це частіше однобічне та рідинне утворення, без перетинок, солідних структур або інших особливостей. Прості кісти найчастіше є нормальною фізіологічною знахідкою, які виникають через менструальний цикл. Якщо яйцеклітина не виділяється з розірваного фолікула, то рідина залишається у фолікулі й утворює кісту - фолікулярна кіста. Якщо яйцеклітина виходить, то може утворитися кіста жовтого тіла. Цей тип кісти часто містить невелику кількість крові. Комплексна кіста може бути багатобічною та мати солідну структуру; наприклад, ендометріоми та дермоїдні кісти. Складні кісти можуть малігнізуватися [24, 25, 26, 30].

Багато простих кіст яєчників асимптоматичні та ідентифіковані випадково на УЗД. Більші за розмірами кісти яєчників можуть викликати симптоми болю та тиску. Перекрут кісти, як правило, викликає біль і нагадує клініку гострого живота. У дівчат-підлітків перекрут яєчників може виникати без супутньої патології придатків [32, 33, 37, 47, 56].

Ультразвукове дослідження - це початкове найважливіше променеве дослідження вибору, яке дає першу картину захворювання, як додатковий метод обстеження в гінекології. Особлива роль зараз надається використанню УЗД із кольоровим допплерівським картуванням, яке спроможне надавати інформацію про характер новоутворення, відносно його доброякісності чи злоякісності. КДК виявляє васкулярізацію пухлини/пухлиноподібного утворення чи її відсутність, що допомагає в проведенні диференціальної діагностики при виключенні онкологічного процесу. Подальші дослідження залежать від розмірів та природи кісти. УЗД при перекруті яєчників у пубертаті може виявляти периферійно розташовані фолікули в додаток до збільшення яєчників та набряку [41, 57, 66, 67, 75, 85, 127]. У негострій ситуації: якщо підліток / молода жінка досягла менархе, то застосовуються наступні дослідження [3, 4, 57, 66, 67].

*Таблиця 1.1*

**Обстеження пацієнток з кістами яєчників**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Проста кіста <5 см | Проста кіста 5-7 см | Проста кіста >7 см | Складна кіста |
| Подальші дослідження не потрібні | УЗД – динамічне спостереження | МРТ (оперативне лікування) | Аналізи крові - ЛГ, ХГЛ, АФП, Ca 125. Обговорення більш детальних променевих методів для деталізації зображення |

Складні кісти можуть бути як доброякісними, так і злоякісними. **Доброякісні:** ендометріома. Біль, як правило, циклічний і може бути пов'язаний з дисменореєю і диспареунією, дермоїд (зріла кістозна тератома). Вони, як правило, ростуть повільно і містять зрілі тканини. Часто містять згустки волосся, крові, жиру, кістки, зуби, очі, хрящі та тканину щитовидної залози.

**Злоякісні:** пухлини залозистих клітин: дисгермінома, пухлина ендодермальної пазухи, ембріональна карцинома, хоріокарцинома (пов'язана з підвищенням ХГЛ). Для всіх складних кіст, пухлинні маркери необхідні для виключення пухлини залозистих клітин, це повинно включати CA-125, AФП, ХГЛ [74, 76, 77, 83, 146, 151].

Що стосується тактики ведення пацієнток з кістами яєчників, то автори вважають доцільним орієнтуватись на початковий комплекс обстеження і при можливості, починати з консервативної терапії, особливо у дівчат до 18 років. Консервативна тактика підходить для безсимптомних простих кіст яєчників, розміри яких не більше 5-6 см; за ними можна спостерігати за допомогою динамічного УЗД [2, 3, 56, 41, 66, 57]. .

Оперативне втручання повинно проводитись за показаннями і при ургентній ситуації. Незалежно від типу хірургічного втручання, всі спроби повинні бути використані для збереження яєчника і виконувати потрібно цистектомію, а не оофоректомію. Лапароскопічна цистектомія - це також метод вибору лікування для дермоїдної кісти/тератоми для збереження функцій яєчників. Для дітей це особливо важливо, оскільки вони потребують достатньої естрогенізації для розвитку пубертата, а також для майбутньої дітородної функції [2, 4, 13, 31, 131, 138, 142].

Тератоми / дермоїдні кісти та ендометріоми можуть бути двобічними, тому збереження тканин яєчників має важливе значення в разі їх наявності у майбутньому з подальшою кістою на їхньому контралатеральному яєчнику [2, 4, 13, 31, 131, 138, 143, 144].

Яєчникові новоутворення класифікуються як непластичні та непухлинні. Функціональні кісти яєчників досить розповсюдженні як серед дівчаток-підлітків, так і серед дорослих жінок репродуктивного віку. Ця патологія є однією з найпоширеніших видів кіст. Функціональна кіста яєчника розвивається з тканин, що змінюються під час овуляторної фази. При нормальному перебігу овуляції, фолікул, який випускає дозрілу яйцеклітину, відмирає, але при будь-яких порушеннях він заповнюється рідиною, в результаті чого утворюється кіста яєчника. Формуючись в ході овуляції, такі кісти зазвичай зникають під час менструального періоду, перед початком чергового менструального циклу. Якщо ж кіста яєчника не зникла під час менструації, термін її життя в середньому становить від одного до трьох місяців. Найбільш часто дана патологія розвивається в період функціональної активності яєчників. У той же час, кісти виявляють і у дівчаток будь-якого віку, в тому числі і у новонароджених. Проблема новоутворень в яєчниках дівчаток-підлітків найбільш актуальна в 12 – 15-річному віці, в період встановлення менструального циклу та початку активної роботи яєчників [13, 31, 158].

При діагностиці пухлин і пухлино подібних утворень треба обов’язково враховувати вік пацієнток. Наприклад, сечостатева система дівчаток має ряд особливостей в порівнянні з організмом дорослих жінок. Анатомо-топографічні особливості пов’язані з малими розмірами матки і відносно високим розташуванням яєчників в порожнині малого тазу. Відрізняються в підлітковому віці і фізіологічні процеси. До них відносяться активна перистальтика кишечника, виражена рухливість (повороти, нахили тулуба), схильність до закрепів і переповнювання сечового міхура. Тому у дівчаток нерідко розвивається перекрут ніжки кісти, що часто є першим клінічним проявом кісти. Діагностика порожнинного утворення яєчника при цьому вкрай скрутна. Основою постановки діагнозу в даному випадку є ректоабдомінальне дослідження, проведення якого необхідно у всіх дівчат з підозрою на захворювання придатків матки [3, 13, 31, 132, 143, 144]. .

За даними ряду авторів, найбільш розповсюдженими є функціональні кісти яєчника, які діляться на 3 види: фолікулярна, функціональна кіста жовтого тіла та геморагічна. Фолікулярна формується на тлі порушень продукції лютеїнізуючого гормону, який впливає на процес дозрівання яйцеклітини. Під його впливом яйцеклітина потрапляє у фаллопієву трубу після виходу з фолікула, де вона запліднюється сперматозоїдом. Коли гормону не вистачає, фолікул не розривається. Він збільшується в розмірах і викликає хворобливі відчуття внизу живота. Сформована фолікулярна кіста є однокамерною тонкостінною порожниною, насиченою естрогенами. Розміри кісти знаходяться в діапазоні від 2 до 10 см. Віддиференціювати кісту жовтого тіла від фолікулярної за допомогою УЗД неможливо. У більшості пацієнток при утворенні фолікулярної кісти, симптоми ніяким чином не проявляються, хвора може не здогадується про її розвиток. Однак, при рецидивуючому характері, кіста може провокувати появу порушення менструальної функції, викликати болі внизу живота, в комплексі з порушенням гормонального фону бути причиною безпліддя у жінок репродуктивного віку. Для фолікулярних кіст характерні симптоми дисменореї. Менструації стають нерегулярними, хворобливими, рясними і тривалими. Приблизно у 20 % хворих фолікулярні кісти можуть ускладнюватися аномальними матковими кровотечами [19, 35, 80]. Для діагностики такої кісти яєчника використовується УЗД, ректоабдомінальне та гінекологічне обстеження, доплерографія, екстренна діагностична лапароскопія. При виявленні фолікулярної кісти яєчника лікування полягає в вичікувальній тактиці протягом 2 місяців, а потім при відсутності позитивної динаміки проводиться протизапальна і гормональна терапія. У разі виникнення ускладнень, таких як розрив або перекрут кісти яєчника, показана екстрена лапароскопія кісти яєчника, з видаленням і гістологічним дослідженням патологічних тканин. На частку фолікулярних кіст доводиться 80 % випадків всіх кістозних новоутворень. Подібні новоутворення можуть розсмоктуватися самостійно протягом 2-3 менструальних циклів, не призводять до малігнізації, але можуть викликати ускладнення у вигляді розриву або перекруту ніжки кісти. Основною причиною виникнення фолікулярної кісти яєчника є відсутність овуляції в поточному менструальному циклі, що найчастіше викликано гормональними порушеннями. [50, 56, 77, 121, 144].

Функціональна кіста яєчника часто протікає безсимптомно. Симптоми фолікулярної кісти лівого і правого яєчника однакові, вони залежать від гормональної активності і супутніх захворювань органів малого тазу – аднекситу (сальпінгіту, оофориту,), ендометріозу, міоми матки та ін. При інтенсивному виробленні естрогенів гормонально активною кістою, симптоми можуть проявлятися болями внизу живота, рясними кровотечами при місячних, особливо у дівчаток з раннім статевим дозріванням [ 13, 31, 128, 132, 148, 150].

Проте, невеликі, до 4 см гормонально неактивні кісти можуть розвиватися безсимптомно і протягом 2-3 менструальних циклів безслідно розсмоктуватися, що жінка не помічає ні утворення, ні зникнення. А кісти більшого розміру 6-10 см можуть супроводжуватися такими симптомами: тривалі і рясні місячні, кров’янистими виділеннями між місячними, порушення циклу, затримки місячних, хворобливі місячні, болями внизу живота, відчуття важкості, почуття розпирання в паховій області, праворуч або ліворуч, залежно від локалізації кісти. Болі і дискомфорт посилюються в 2 фазі менструального циклу, після фізичного навантаження, тривалій ходьбі, при різких рухах (перекиді, нахилі, різкому повороті). Фолікулярна кіста лівого яєчника за симптомами і ознаками нічим не відрізняється від фолікулярної кісти правого яєчника. Існуюча думка, що розвиток кістозних новоутворень в правому яєчнику зустрічається частіше, ніж у лівому – є міфом, оскільки не існує достовірних даних, що підтверджують це. За статистикою, фолікулярна кіста лівого яєчника формується так само часто, що і правого яєчника. Існує думка, що правий яєчник більш активний, у ньому частіше формуються домінантні фолікули, так як він більш інтенсивно забезпечений кровопостачанням унаслідок прямого з’єднання головної аорти і артерії, а лівий яєчник забезпечується обхідним шляхом від ниркової артерії. Це залишається предметом дискусій, оскільки немає жодних доказів, що підтверджують більшу ймовірність розвитку кісти в правому яєчнику. Дійсно, апоплексія правого яєчника зустрічається в 2-3 рази частіше, і це пояснюється природною причиною – її близькістю до аорті і більш інтенсивним кровопостачанням, а ось частота формування кісти однакова в обох яєчниках [48, 49, 54].

Типова картина симптомів фолікулярної кісти правого яєчника може мати схожість з клінічними симптомами запалення апендикса. Ті ж болі з правого боку, а при розриві кісти такі ж симптоми гострого живота – іноді вносять плутанину у встановлення істинного діагнозу. Але сучасні методи діагностики швидко проводять диференціацію діагнозу. Такі кісти безпечні з точки зору відсутності ризику малігнізації і можливого розсмоктування навіть без лікування, однак, в деяких випадках можуть виникати такі ускладнення, як розрив кісти або перекрут її ніжки, це досить небезпечні стани, при яких потрібна невідкладна медична допомога. Ознаки розриву фолікулярної кісти яєчника Якщо фолікулярна кіста протікає з симптомами, має великі розміри, то під час фізичної активності існує ризик розриву капсули кісти, некрозу оваріальної тканини, перекруту ніжки, і навіть апоплексії яєчника з внутрішньочеревною кровотечею. У таких випадках потрібне термінове хірургічне лікування фолікулярної кісти яєчника. При падінні, різкому русі можливий повний або частковий перекрут в не залежності від розміру кісти, при цьому відбувається здавлення нервово-судинного пучка яєчника [70, 71, 74].

Також, у діагностиці причин дисфункції яєчників та появи кіст важлива роль відводиться порушенням з боку центральної та вегетативної нервової системи, психоемоційному тривалому стресу [16, 43].

Що стосується діагностики лютеїнових ретенційних утворень, то відомо, що з фолікула під впливом ЛГ формується тимчасова залоза внутрішньої секреції. Фізіологічно, коли яйцеклітина залишає фолікул, закривається вихідний отвір фолікула після виходу яйцеклітини. При патології отвір згортається занадто рано, тому жовте тіло не встигає покинути фолікул, потім збільшується в розмірах і зумовлює утворення кісти. Вона поступово може виростати до 6-10 см в діаметрі і провокувати перекрут яєчника. На цьому тлі виникає небезпека токсичного шоку. Доволі специфічним є множинні невеликі кісти по периферії яєчника, що виникли внаслідок транссудації рідкої частини крові до фолікулів [26, 32, 85, 91, 93, 96].

Геморагічна кіста є найнебезпечнішою з усіх видів. Формується вона при розриві стінки судини під час менструації. Коли кров потрапляє у фолікул, він поступово збільшується в розмірах. Хвора при цьому відчуває сильний біль внизу живота. Небезпека патології доповнюється високою ймовірністю попадання крові в черевну порожнину. Тільки своєчасне хірургічне втручання в такій ситуації дозволяє запобігти летальний результат. На сонограмах крововилив у кісту проявляється як гетерогенне та помірно щільне утворення. Іноді стінки кіст потовщуються, там знаходять септи, а також скупчення рідини в прямокишечно-матковому заглибленні. Виникає застій крові в стінках кісти та набряк, тому все це добре візуалізується [56, 74].

Параоваріальні кісти відзначаються як у дівчаток, так і у дорослих жінок. Ці кісти формуються з над’яєчникового придатка. Параоваріальні кісти є тонкостінними серозними утвореннями, що відрізняються малорухомістю. Вони розташовуються між листками маткової зв’язки і мають ніжку, яку формують маткова труба і власна яєчникова зв’язка. При великих розмірах кісти значно підвищується ймовірність перекрута ніжки і появи інтенсивних болів у животі. Утворення рідко розсмоктується і піддається малігнізації. Воно вважається передраковим станом, тому вимагає оперативного лікування [3, 13, 31, 74, 77 ].

***При перекруті ніжки кісти можуть бути наступні симптоми:***

* прискорене серцебиття – тахікардія, відчуття страху
* запаморочення, загальна слабкість, падіння артеріального тиску
* холодний піт, блідість шкірних покривів
* нудота, блювання, робота кишечника призупиняється
* невелике підвищення температури тіла
* дуже інтенсивний біль з одного боку – праворуч або ліворуч, де розташовується новоутворення, ні зміна положення, ні спокій не сприяють затиханню болі.

***При розриві кісти виникає клініка гострого живота:***

* непритомний стан, запаморочення, слабкість
* падіння артеріального тиску, блювання, нудота
* кинджальна, раптова пронизлива біль, що викликає шоковий стан
* блідість шкірних покривів або ціаноз

***Якщо розрив фолікулярної кісти стався біля судини, можливе виникнення кровотечі, тоді симптоми можуть доповнюватися такими:***

* сонливість, загальмованість, слабкість
* шоковий стан
* прискорене серцебиття на тлі низького тиску

Ці критичні стани дуже небезпечні, і потребують негайної ургентної допомоги, оскільки зволікання може призвести до гнійного перитоніту, сильної крововтрати, анемії на фоні крововтрати, спайкового процесу і подальшого безпліддя. Але, сучасні прогресивні технології знижують такі ризики, якщо вчасно провести лапароскопію при розриві або перекруті, тоді ускладнення мінімізуються [27, 28, 30, 31, 106, 108, 110].

Діагностика кіст яєчників на сучасному етапі включає значну кількість нових методів та методик. Важливим є визначення гормонального профілю, біохімічних маркерів та предикторів запального процесу. Новим є визначення речовин, які продукуються безпосередньо в яєчнику, таких, як ингібін, АМГ.

Антимюлерів гормон (АМГ), антимюлерівська субстанція або антимюлерів фактор, є одним з найбільш цікавих маркерів репродуктивної системи жінки, що з'явилися за останні роки. Вимірювання цього нового яєчникового нестероїдного гормону дозволило вивчити більш глибокі процеси росту і дозрівання фолікулів і з'ясувати окремі питання патогенезу ряду гінекологічних захворювань. У сучасній науково-практичній літературі ролі АМГ в нормі та патології яєчників присвячені роботи ряду вітчизняних та зарубіжних авторів [40, 90].

Німецький анатом Йохан Мюллер (1801-1858) описав ембріональну протоку, попередник матки, маткових труб і верхньої третини піхви. Ця протока отримала назву мюлерова. Інший анатом - Каспар Вольф (1733-1794) описав протоку, попередник сім'явивідних шляхів, епідідіміса і насіннєвих пухирців. Ця протока отримала назву вольфова. Під час ембріонального розвитку в чоловічому організмі на терміні 8-10 тижнів мюлерова протока розсмоктується. В середині ХХ століття були зроблені експерименти, які показали, що ембріональне яєчко виділяє субстанцію, яка здатна викликати розсмоктування мюлерової протоки. Ця речовина і отримала назву антимюлерів гормон [40, 90].

Фізіологічна функція даного гормону різниться в чоловічому і жіночому організмі. У чоловічому організмі в фетальний період формуються клітини Лейдега, вони продукують тестостерон, під впливом якого розвивається протока вольфа. Клітини Сертолі продукують АМГ, що викликає регресію мюлерової протоки. Довгий час функція АМГ в жіночому організмі була невідома. Це пов'язано з тим, що цей гормон можуть виробляти тільки клітини гранульози фолікулів від преантральної стадії до стадії великих астральних фолікулів. В яєчниках дівчинки перші ознаки продукції АМГ з'являються в пренатальний період (32-36 тижнів вагітності) і рівень цього гормону в крові повільно підвищується з віком. АМГ виділяється клітинами гранульози зростаючих фолікулів від преантральної стадії аж до розміру антральних фолікулів 6-8 мм в діаметрі. Після досягнення фолікулів розміру 8 мм і більше рівень АМГ різко падає і зростає активність ароматази і, відповідно, продукція естрадіолу. Є чітка зворотна взаємодія між продукцією гранулези предомінантного фолікула естрадіолу і АМГ Також було відзначено, що домінантні і атретичні фолікули містять вкрай низькі рівні АМГ. У пацієнток з поліморфізмом в гені рецептора до АМГ (AMH-RII) і зменшеною функцією цього гормону спостерігається більш швидке зростання домінантного фолікула. Ці дослідження говорять про те, що АМГ характеризує фолікули на стадії, що передує гормонзалежному періоду зростання фолікулів, і сам АМГ захищає гранулезу зростаючих фолікулів від надлишкового мітогенного впливу ФСГ [40, 90, 92, 158].

При прогресуванні новоутворення, якщо її діаметр буде більше 5-8 см, на протязі 3 місяців не відбудеться її регрес, а також у випадках рецидивуючої кісти, більшість авторів наполягають на оперативному втручанні. Лікування хірургічним шляхом полягає в проведенні лапароскопії, вилущуванні кісти, резекції яєчника або з ушиванням його стінок [2, 3, 6, 30, 32, 50, 56, 74, 77, 91, 97, 99].

При лікуванні ретенційних кіст широко застосовуються гормональні препарати. Для лікування фолікулярної кісти показаний прийом оральних контрацептивів протягом трьох – шести місяців, однак, прийом будь-яких гормональних препаратів слід проводити після отримання результатів гормонального профілю: аналізів крові на гонадотропні і статеві гормони – ФСГ, ЛГ, прогестерон, естрогени. Головним показанням до призначення гормонотерапії є порушення взаємовідносин у гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі організму [54, 55, 56, 61, 157, 158].

Для лікування ретенційних і ендометріоїдних кіст яєчників застосовують також гормонотерапію гестагенами. Деякі автори вважають, що найбільш результативним засобом при фолікулярній кісті яєчника є дидрогестерон, який, не пригнічуючи овуляційний процес, здатен перевести першу фазу циклу в секреторну, другу. Така дія призводить до нормалізації синтезу ЛГ, спадання оболонки кісти, до зменшення її розмірів. Саме ці властивості дидрогестерону сприяють розсмоктуванню фолікулярної кісти Дидрогестерон відноситься до лікарських засобів нового покоління, він не є прямим похідним основного андрогену - тестостерону і не має таких побічних ефектів і ускладнень, як колишні андрогенні засоби. Консервативним методом сучасної гестагенної терапії ендометріоїдних утворень є застосування препаратів, діючою речовиною яких є дієногест, який з успіхом використовується також і у комбінованому з оперативним методом лікуванні ендометріом. Більшість авторів наполягають на оперативному лікуванні ендометріоїдних кіст [76, 134, 139, 153, 155, 157]. Є також дані про малу ефективність застосування КОК при лікуванні оваріальних кіст [141].

З хірургічних методів сучасним малоінвазивним оперативним втручанням є лапароскопічний. На сьогоднішній день лапароскопія кісти яєчника і у пацієнток до 18 років і у дорослих жінок є найчастішою операцією, що часто проводиться з огляду на те, що вона найбільш ефективна, менш травматична в порівнянні з порожнинними операціями.

*Для проведення лапароскопії прямими показаннями вважаються :*

* Дермоїдні, ендометріоїдні кісти
* Великі розміри кісти, ризик їх розриву, перекруту або деформації яєчника
* Спостерігається тенденція до збільшення кісти
* Високий ризик малігнізації

За результатами ретельного обстеження – УЗД, онкомаркери, аналізу крові, КТ або МРТ можуть бути і додаткові показання до видалення кісти яєчника [3, 4, 76, 77, 83, 88].

Ізольоване дослідження онкомаркера СА-125 іноді може бути малоінформативним, оскільки у пацієнток з хронічними захворюваннями придатків, при ендометріозі цей показник може бути підвищений, і не є достовірним доказом онкологічного процесу, тому арсенал онкомаркерів при обстеженні пацієнток з кістами сьогодні розширено і доповнено такими показниками, як НЕ-4, ХГЛ, АФП, індекс ROMA. Методами діагностики, які уточнюють і розміри новоутворення, і структуру, доброякісність, контури, взаємозв’язок кісти з найближчими органами, а також вміст утворення є сьогодні сучасні КТ і МРТ [, 50, 56, 57, 98, 124, 146, 151, 152].

Протипоказаннями до проведення лапароскопії є наступні стани:

* Загострення захворювань серцево-судинної системи;
* Захворювання органів дихання, ГРВІ, грип, загострення бронхіальної астми, будь-які простудні та інфекційні захворювання, тільки через місяць після одужання, можливо проведення лапароскопії.
* Виснаження організму.
* Підвищений артеріальний тиск.
* Порушення згортання крові.
* Точно встановлений діагноз або серйозна підозра на онкологію будь-якого органу статевої системи.
* Якщо є виражений спайковий процес, при якому проведення лапароскопії неможливо.
* Виражене ожиріння.

Лапароскопія, навіть при легкості у проведенні, як будь-яке хірургічне втручання потребує ретельної підготовки. Стандартне обстеження включає проведення наступних аналізів: коагулограма, стандартні загальні аналізи сечі і крові, біохімічне обстеження крові – білірубін, загальний білок, глюкоза, сечовина, аналізи на сифіліс, гепатити, ВІЛ, група крові, мазок з піхви на флору, флюорографія або рентгенографія легень, кардіограма, УЗД органів малого тазу, за показаннями МРТ або КТ [2, 27, 30, 142, 144].

Слід також враховувати, що у 5 % випадків лапароскопія може призводити до ускладнень, - післяопераційної кровотечі, виникнення поранення сусідніх органів і тканин, травмування судин поблизу області проколу, тощо [70, 71 ].

Оперативне лікування пухлиноподібних захворювань тягне за собою зниження резервних можливостей яєчникової тканини, не усуває причини захворювання, а, навпаки, може призводити до рецидиву кіст. За даними ряду авторів найбільш часто рецидиви виникають після резекції одного з яєчників або резекції єдиного яєчника (56 % випадків), на другому місці після вилущування пухлини яєчника у 18 %, на третьому - після односторонньої аднексектоміі (12,1 % випадків) [74].

Заключаючи розділ з матеріалами щодо класифікації, етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування пухлин та пухлино подібних утворень яєчника, слід зазначити, що ця патологія жіночої статевої системи широко розповсюджена у різних вікових групах як у дівчат до 18 років, так і у дорослих жінок. Відрізняється значною варіабельністю клініко- морфологічних особливостей, під час загрожує не тільки самопочуттю пацієнтки, а її життю, потребує швидкої адекватної діагностики в ургентній ситуації, тому і до теперішнього часу є серйозною проблемою з багатьма невизначеними питаннями, ще далекими від їх розв’язання.

Незважаючи на значні досягнення фундаментальної науки на сучасному етапі етіологія та патогенез пухлиноподібних уражень яєчників є не до кінця вивченими. Правомірний розгляд даного процесу як системного захворювання організму, що виникає на клітинному рівні з втягненням поліморфних ендокринно-обмінних та імунних порушень.

Все це ускладнює діагностику та лікування пухлиноподібних уражень яєчників і в кінцевому підсумку призводить до значного відсотка діагностичних та тактичних помилок у веденні даного контингенту хворих. З розробкою нових технологій та впровадженням їх в практичну охорону здоров'я набув серйозних змін ряд традиційних уявлень про діагностичні можливості та лікувальні заходи багатьох гінекологічних захворювань, зокрема пухлиноподібних уражень яєчників, що потребує подальшого ретельного вивчення цієї проблеми.

Отже, на сьогоднішній день важливим завданням сучасної гінекології є не тільки проблема етіології і патогенезу пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників, а й оптимізація діагностичних та диференціально-діагностичних заходів, особливо в плані виключення онкологічної природи утворення яєчника у жінок різного віку, особливо при наявності екстрагенітальної патології, що диктує подальший вибір лікувальної тактики із запобіганням необґрунтованого обсягу оперативних втручань.

Все вище викладене і обумовлює актуальність і важливість дисертаційного дослідження щодо оптимізації діагностики і лікування кіст яєчників у хворих з урахуванням віку і характеру екстрагенітальної патології.

**РОЗДІЛ 2**

**Матеріали та методи дослідження**

**2.1. Загальна характеристика об’єкта, обсягу та програми дослідження. Вікова та групова характеристика пацієнток**

В основу дисертаційної роботи покладено принцип комплексного обстеження дівчат-підлітків та молодих жінок, в якому поєднувались клінічні, параклінічні та статистичні методи сучасного наукового аналізу. Дослідження проведено у двох основних методологічних напрямках: лікувально-діагностичному та профілактичному.

Спостереження за хворими проводилось в динаміці протягом 2012-2018 років. Обстеження пацієнток здійснювалось на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету (ХНМУ). Діагноз було верифіковано згідно рекомендацій наказів МОЗ України “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” № 676 від 31.12.2004 та “Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні” № 417 від 15.07.2011.

Після отримання схвалення етичної комісії ХНМУ, зважаючи на повну відповідності стандартам біоетичного комітету, дослідження проведено на підставі інформованої згоди, критеріїв включення і виключення. Критерії включення в клінічну групу: дівчатка-підлітки від 14 до 17 років, жінки молодого репродуктивного віку 18-35 років, добровільна інформаційна згода батьків і пацієнток у віці ≥14 років на проведення дослідження, наявність пухлини/пухлино подібного утворення яєчників.

Критерії виключення: вагітні, пацієнтки <14 і ≥35 років, відсутність пухлини/пухлиноподібного утворення яєчників, наявність у пацієнток онкологічних, гострих інфекційних захворювань, аномалій розвитку органів статевої системи, відмова батьків і пацієнток у віці ≥14 років від участі в дослідженні.

Об’єктом спостереження були 170 пацієнток 14-35 років. Згідно з метою і задачами дисертаційної роботи вони складали основну та контрольну групи. Основна група включала 120 дівчат і молодих жінок, які знаходилися на лікуванні з приводу кіст яєчників та, в свою чергу, була поділена за віковою ознакою на дві групи: 1 - 60 дівчат-підлітків, віком 14-17 років; 2 - 60 молодих жінок 18-35 років. Контрольну групу склали 30 дівчат 14-17 років та 20 молодих жінок, які не мали кіст яєчників (табл. 2.1).

*Таблиця 2.1*

**Віковий та груповий склад обстежених пацієнток**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи пацієнток | Дівчатка-підлітки | Жінки молодого репродуктивного віку | Разом |
| Основна група (хворі на кісти яєчників) | 14 - 17 років | 18 – 35 років | 120 |
| 1 група | 14-17 років | - | 60 |
| 2 група | - | 18 – 35 років | 60 |
| Контрольна група (без наявності кіст яєчників) | 14-17 років | 18 – 35 років | 50 |
| 1 контрольна група | 14-17 років | - | 30 |
| 2 контрольна група | - | 18-35 років | 20 |
| РАЗОМ | 14-17 років | 18-35 років | 170 |

З метою вдосконалення ранньої діагностики патологічних станів у дівчат-підлітків, які знаходяться у періоді пубертату, ми застосовували діагностичний алгоритм, що включає 3 етапи: скринінговий, поглиблений амбулаторний і стаціонарний [80]. Усі схеми алгоритму обстеження послідовні і дотримують принципів наступності з урахуванням характеру гінекологічних порушень на кожному етапі (рис. 2.1 - 2.3).

|  |
| --- |
| **І етап**  **Скринінговий етап обстеження** |
|  |
| Рис. 2.1 - Скринінговий етап обстеження дівчат-підлітків із гінекологічною патологією [80]   |  | | --- | | **ІІ етап**  **Поглиблений амбулаторний** етап обстеження | |  | | Рис. 2.2 - ІІ етап - поглиблене амбулаторне обстеження підлітків із гінекологічною патологією [80] | | **ІІІ етап**  **Стаціонарний етап обстеження** | |  | | Рис. 2.3 - ІІІ етап – стаціонарне обстеження гінекологічних хворих  дитячого і підліткового віку [80] | |

Дорослим жінкам молодого репродуктивного віку комплексне амбулаторне і стаціонарне обстеження проводилось за 3 етапною схемою, аналогічною такій при обстеженні дівчат-підлітків (рис. 2.1-2.3). Обстежені пацієнтки, що склали відповідні групи, знаходились під наглядом в процесі діагностики, проведення диференціальної діагностики і в подальшому – лікування, в стаціонарі і в амбулаторних умовах. Проводились також реабілітаційні заходи для запобігання рецидивів патологічного процесу.

Таким чином, на першому етапі проводилось раннє виявлення гінекологічної патології шляхом проведення профілактичних медичних оглядів, на амбулаторному прийомі, або скринінг-діагностика при ургентних ситуаціях, УЗД малого таза. Другий етап – поглиблене амбулаторне обстеження, на третьому етапі – проведення комплексних диференціально-діагностичних заходів, консервативна терапія, направлена на ліквідацію персистуючого ретенційного утворення або планове/ургентне хірургічне лікування, переважно лапароскопічним методом із дотриманням органозбережуючого принципу. Поетапне ведення хворих включало також реабілітацію - що відповідала віку пацієнтки і була спрямована на відновлення порушеної менструальної функції, повноцінного овуляторного циклу, раціональну контрацепцію, корекцію соматичного та психо-емоційного стану.

Всі пацієнтки основної групи одержували комплексну консервативну терапію, і/або - оперативне втручання. Всі пацієнтки (або їхні батьки) дали письмову згоду на проведення дослідження.

**2.2. Методи та методики обстеження**

Всім підліткам та молодим жінкам проведено комплексне клініко-лабораторне і інструментальне обстеження з глибоким вивченням анамнезу (соматичне, гінекологічне здоров’я, перебіг вагітності, пологів у матері, спадковість, гінекологічний анамнез). Вивчались вік та обставини статевого дебюту, умови побуту, преморбідний та соціально-психологічний фон. Вивчався перебіг пубертатного періоду: термін і послідовність появи вторинних статевих ознак, становлення і характер менструальної функції, у жінок репродуктивного віку - акушерський та гінекологічний анамнез з оцінкою репродуктивної функції.

При оцінюванні статевого розвитку проводився аналіз статевої формули з визначенням рівня розвитку вторинних статевих ознак i характеру менструальної функції [13, 22, 23]. Вичислювались БСР, бал вторинних статевих ознак. Проводилась морфометрiя iз iндивiдуальною оцiнкою морфограм [13, 31].

Визначався ІМТ, що тісно корелює із загальним вмістом жиру в організмі : **ІМТ = маса, кг / зріст, м.2** Згідно з класифікацією ВООЗ, - ІМТ, менший за 18,5 кг/м2 відповідає недостатній, 18,5 – 24,9 кг/м2 – нормальній, більше або дорівнює 25,0 – надмірній масі тіла, більше ніж 30,0 кг/м2 – ожирінню. Характер фізичного розвитку визначався за лінійними діаграмами [17, 59, 61].

У процесі дослідження вивчали соматичний та гінекологічний статус. При встановленні діагнозу за основу взято Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та споріднених проблем Десятого перегляду, прийняту в 1989 році 43 сесією Всесвітньої Асамблеї Охорони Здоров’я, а також класифікацію ВООЗ, відповідно до якої термін “підлітки” поєднує людей віком від 10 до 18 років, а "юні жінки" – дівчат-підлітків, які розпочинають статеве життя до 19 років.

Клініко-лабораторні обстеження пацієнток проводили згідно з наказом МОЗ України № 582 від 15.12.03 р. “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”. Оцінювали суб’єктивні відчуття хворих, скарги, температуру тіла, показники огляду і пальпації. Спостерігали місцеві прояви патології геніталій, досліджували розміри матки та яєчників. Оцінювали ступень болю при пальпації, характер та обсяг виділень із статевих шляхів. В динаміці обстеження вивчались показники крові (еритроцити, гемоглобін, зсув лейкоцитарної формули, ШОЕ). Для оцінки червоної крові визначали кількість еритроцитів, гемоглобіну та розраховували кольоровий показник загальноприйнятим уніфікованим методом. Біохімічні дослідження здійснювали уніфікованими фотометричними методами на колориметрі КФК-2. Біохімічні показники: загальний білок, гематокрит, печінковий та нирковий комплекс, коагулограма – досліджувалися за відповідними загальними методиками.

Об´єктивне обстеження включало огляд та пальпацію живота, молочних залоз. При вивченнi гiнекологiчного статусу дослiджувались зовнiшнi та внутрішні (ректоабдомiнальне, пiхвове обстеження) статеві органи, вагiноскопiя виконувалась за стандартною методикою дитячими пiхвовими дзеркалами iз пiдсвiтлювачем [5, 31, 49, 50]. Кольпоскопiя робилась пiдлiткам, які жили статевим життям і дорослим жінкам при наявності показань [8, 13, 49].

Одночасно у всіх обстежених в динаміці спостереження здійснено комплексне мікробіологічне дослідження щодо визначення характеру біоценозу піхви та питомої ваги виділених мікроорганізмів. Оцінка мікробіоценозу піхви проводилась комплексно за допомогою ряду мікробіологічних та мікроскопічних досліджень: мікроскопії (мікропрепарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського- Гімзе та метиленовим синім і мікроскопували в імерсійному мікроскопі), бактеріологічного та мікологічного дослідження вмісту заднього склепіння піхви (мікроекологічні показники видового складу визначали за методом М.Бигон та співав.), проводилась полімеразна ланцюгова реакція, цитологічне дослідження піхвових виділень.

Бактеріоскопічне дослідження проводилось в імерсійному мікроскопі Olimpus BH2. Бактеріоскопічне обстеження дозволяло провести попередню оцінку бактеріальної флори (паличкової, кокової або змішаної), її кількісного вмісту, а також визначити наявність кандидозу. Бактеріологічним методом проводилось виділення та ідентифікування бактеріальних форм мікроорганізмів, визначення їх кількісного складу (КУО/тампоні), формувалась антибіотикограма. Врахування кількісного складу виділених мікроорганізмів (КУО/тампоні) проводилось за кількісним методом за Голдом. Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів проводилось методом дифузії в агар із застосуванням дисків. Для виділення аеробних бактерій (Staphylococcus, Neisseria, Corynebacterium, Enterobacteriaceae) матеріал сіявся на селективні поживні середовища, ентеробактерії висівались на агар Левіна; дріжджоподібні гриби роду Сandida − на агар Сабуро; стафілококи − на жовтково-сольовий агар; гемолізуючі форми мікроорганізмів − на 5 % кров’яний агар; лактобактерії – на лактоагар. У подальшому отримували ізольовані культури, з яких виділяли чисті та проводилось їх визначення за морфологічними, культуральними, біохімічними та тинкторіальними властивостями. Аналіз характеру росту мікроорганізмів на селективних середовищах дозволяв провести ідентифікацію основних представників анаеробів (лактобактерій, біфідобактерій). Показники 104-105 КУО/мл оцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння, більше 105 – як високий (Наказ № 535, 1985, "Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, які застосовуються у лікувально-профілактичих установах") [52].

Ретельно досліджувався соматичний стан організму. Хворі були обстежені: педіатром, терапевтом, неврологом, хірургом ендокринологом та іншими фахівцями за показаннями (дитячими та дорослими спеціалістами, в залежності від віку пацієнток). За результатами дослідження неврологічного статусу, характеру вегетативних реакцій організму з визначенням типу вегетативної дисфункції (ВД), докладно вивчався стан центральної і вегетативної нервової системи (ЦНС і ВНС). Наявність ВД визначалася за допомогою «Скринінг-тесту для виявлення ознак вегетативних змін" і схеми "Клінічних симптомів вегетативних змін", запропонованих A.M. Вейном [16, 69, 82].

Функціональний стан репродуктивної системи вивчався за результатами оцінки гормонального профілю організму. Аналізувались дані вмісту гормонів ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Е2, ПРГ, К, Т, Л у сироватці крові методом ІФА з використанням тест – наборів CIS Biointernation, Франція (лабораторія «Хелп-клініка», Харків).

Променеві методи використовувались для вивчення рентгенограм черепа – з метою оцінки стану турецького сідла, наявності явищ ендокраніозу, виключення об'ємних процесів, ознак лікворної гіпертензії та іншої патології гіпоталамо-гіпофізарної зони. В процесі диференціальної діагностики за показаннями проводилась КТ органів малого тазу, внутрішніх органів, нирок та надниркових залоз, - на спіральному комп'ютерному томографі Somatom Emotion "Simmens", (Німеччина).

У складних в діагностичному плані випадках виконувалась МРТ, в тому числі з використанням МР-контрасних агентів за показаннями. Дослідження проводились на апараті Magnetom Concerto "Simmens" (Німеччина).

Як звісно, явище ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) обумовлено магнітними моментами, які присутні ядрам деяких елементів. Метод заснований на тому, що ці атомні ядра (Н1 (протони), Na23, Р31, С13 та ін.) володіють магнітним моментом – спіном, якому відповідає магнітний диполь. ЯМР заснований на взаємодії цих магнітних диполей із зовнішнім магнітним полем, яке викликає процесію (обертання) спінiв вздовж направлення силових ліній поля із частотою, яка пропорційна напрузі поля. Ядра атомів можуть поглинати енергію електромагнітного радіочастотного (РЧ) поля при умові його співпадання із частотою процесії ядер. Це явище і носить назву ЯМР. Для одержання зображень в МРТ в період реєстрації сигналів ядерної індукції накладаються градієнтні поля і застосовуються спеціальні РЧ-імпульсні послідовності, а потім за допомогою математичної обробки реконструюється зображення [95, 97]. Для МРТ розроблені різні імпульсні послідовності ("спін-ехо", "інверсія-відновлення", "градієнтне ехо" та ін.), які в залежності від поставленої задачі визначають внесок того чи іншого параметру в інтенсивність зображення структур, що досліджуються і дозволяють отримувати оптимальний контраст між нормальними та зміненими тканинами [113, 117, 118]. Метод неінвазивний, нешкідливий (відсутність променевого навантаження), дає високу диференціацію м’яких тканин.

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводилося апаратом Ultima PRO-30 (Харків) за допомогою лінійного (3,5 мГц) і трансвагінального (7,5 мГц) датчиків. Абдомінальну ехографію виконували при наповненому сечовому міхурі за відомими стандартними методиками [41, 99, 104, 106,]. Розміри матки і яєчників визначали за загальноприйнятою методикою у реальному масштабі часу. При ультразвуковій томографії геніталій визначали довжину, ширину матки та яєчників в повздовжній проекції. При поперечному скануванні визначали товщину органів. При цьому розраховувався їх загальний об'єм. Окрім вивчення стану органів малого тазу, вивчали характер кровотоку у маткових та яєчникових артеріях. УЗД у режимі реального часу доповнювалось КДК [66, 67, 75, 99, 116, 120].

За необхідності для верифікації діагнозу супутньої патології проводилися додаткові дослідження: УЗД органів черевної порожнини, нирок, щитоподібної, молочної залоз [41, 66, 67]. Результати лікування оцінювали за клінічним перебігом захворювання. Вивчали скарги загального та місцевого характеру, серед яких основну увагу надавали больовому синдрому при наявності гострого живота. Головними об’єктивними показниками були загальний стан організму, наявність больового синдрому та порушення менструальної функції, дані бімануального обстеження, результати ультрасонографії, КТ, МРТ.

Цитокіновий профіль оцінювали на підставі визначення рівнів IL-1β, IL-1RA, IL-6, ФНП-α. Дослідження концентрації прозапальних цитокінів здійснювали методом ІФА за допомогою тест-систем НДІ “Особливо чистих біопрепаратів" (С.-Петербург). Облік результатів проводили на спектрофотометрі “Sanofi Diagnostics Pasteur PR 2100" (Франція) при довжині хвилі 450 нм. (лабораторія «Хелп-клініка», Харків).

Згідно наукових досліджень останнього часу, дисфункція ендотелію, яка з’являється під впливом руйнівних агентів (механічних, інфекційних та ін. ) значно змінює його ендокринну активність. Пошкодження ендотелію запускає реакцію агрегації, згортання крові, викликає спазм судин. ЕТ-1- судиннозвужуючий пептид, котрий синтезується в ендотеліальних клітинах. Він діє паракринно на рецептори, локалізовані на поверхні гладких м’язів судин, що викликає зростання рівня внутріклітинного кальцію та проявляється судиннозвужуючим ефектом. З урахуванням цього, в процесі обстеження хворих з кістами яєчників проводилось вивчення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) методом ІФА за допомогою тест-систем DRG (США), (лабораторія «Хелп-клініка», Харків).

Дослідження показників стану оваріального резерву (антимюлерів гормон - АМГ), онкомаркерів (СА-125, НЕ-4, ХГЧ, АФП, РЕА) у сироватці крові проводилось за допомогою стандартних тест-систем (лабораторія «Хелп-клініка», Харків). Виключенню злоякісного процесу приділялась особова увага. З цією метою вивчались не тільки показники онкомаркерів. Обчислювався також індекс ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Це прогностичний індекс ризику злоякісного процесу в яєчниках. Розрахунок Індексу ROMA проводиться на підставі рівня показників HE-4 і CA-125 з урахуванням віку пацієнтки (репродуктивного або в постменопаузі). Індекс ROMА дозволяє з найбільшою ймовірністю (в порівнянні з окремо взятими тестами: НЕ-4 і СА-125) оцінити ризик наявності епітеліального раку яєчників у жінок. в періоди пре- або постменопаузи. Ми проводили обчислення цього індексу у пацієнток репродуктивного віку (з менопаузальним статусом 0 ).

Розрахунок алгоритму ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) проводився за формулою: ROMA (%) =exp (ПІ)/[1 +exp (ПІ)] ×100. Для жінок репродуктивного віку ще до настання менопаузи прогностичний індекс (ПІ) розраховувався за формулою: ПІ = -12,0 + 2,38 × ln (HE4) + 0,0626 × ln (СА-125).

Усі дослідження проводили в динаміці спостереження – діагностики та лікування. При наявності показань проводилось оперативне лікування з видаленям кісти яєчника з подальшим морфологічним дослідженням. При морфологічному дослідженні весь операційний матеріал був досліджений макро- і мікроскопічно. Після взяття біоптатів кіст яєчників матеріал фіксувався в 10 % розчині нейтрального забуферованого формаліну протягом 24 годин, після чого він проходив стандартну обробку в спиртах наростаючої концентрації (70-95 %), ксилолі і парафіні для виготовлення гістологічних препаратів з товщиною серійних парафінових зрізів 3-7 мкм з подальшим відповідним фарбуванням (патоморфологічні лабораторії ОДКЛ №1 та ОКЛ м. Харкова).

З метою прогнозування наявності РКЯ у хворих з ПМФ, як маніфестного порушення пубертату, було проведено ретроспективний аналіз частоти до­сліджуваних чинників порівняно із гінекологічно здоровими підлітками. Як математичну модель використовували метод покрокового дискримінантного аналізу. Отримані дані досліджень оброблені сучасними методами статистичного аналізу і приведені в Міжнародній системі одиниць СІ. При статистичному аналізі використані пакети стандартних програм “Statgraphics Plus 6.0”, з використанням критеріїв Ст’юдента, Вілкоксона - Мана-Уітні, Фішера, χ2. Проводились множинний кореляційний, регресійний, дисперсійний та дискримінантний аналізи [73].

**РОЗДІЛ 3**

**Аналіз клінічного перебігу захворювання у ПАЦІЄНТОК з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології**

**3.1. Структура екстрагенітальної патології у хворих з кістами яєчників**

Діагноз «кіста яєчника» було верифіковано всім 120 хворим, які увійшли до наукового дослідження. В процесі комплексного обстеження ретельно вивчався стан загального здоров’я пацієнток. Усі вони були обстежені лікарями-консультантами щодо наявності екстрагенітальної патології. При ургентному надходженні до клініки з наявністю явищ гострого живота, у першу чергу проводилась диференціальна діагностика з гострою хірургічною патологією і подальше етапне комплексне обстеження з вирішенням тактики ведення хворої.

*Таблиця 3.1*

**Структура екстрагенітальної патології у дівчат-підлітків з кістами яєчників**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Екстрагенітальна патологія | Групи обстеження | |
| 1 група (основна) (n=60) | Контрольна група (n=30) |
| Неврологічні захворювання (частіше ВД) | 21\* (35%) | 2 (5,5%) |
| Хронічний тонзиліт | 18\* (30%) | 9 (25,0%) |
| Захворювання сечовидільної системи | 10\* (16,6%) | 4 (11,1%) |
| Захворювання шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи | 10\* (16,6%) | 2 (5,5%) |
| Патологія дихальної системи | 8\* (13,3%) | 3 (8,3%) |
| Анемія | 4 \* (6,6%) | - |
| Захворювання органа зору | 3\* (5%) | - |
| Алергічна патологія | 3\* (5%) | - |

\*- достовірність розбіжностей з контрольною групою (р<0,05)

Встановлено, що у підлітків і у жінок основної групи достовірно частіше, ніж у контрольній групі виявлені екстрагенітальні захворювання: 83 % проти 23 % і 65 % проти 18 %, - відповідно (р<0,05) (табл. 3.1, 3.2).

У хворих з АМК і РКЯ при неврологічному обстеженні виявлено ВД, частіше в групі дівчаток-підлітків. У цих хворих синдром ВД проявлявся у вигляді перманентного і пароксизмального типів, вегетативно-сенсорних розладів, вестибулярної дисфункції, цефалгічного, астенічного синдрому, синдрому загальної дізадаптаціі у вигляді підвищеної стомлюваності, зниження фізичної активності, підвищеної чутливості до зміни метеорологічних умов, млявості, що призводило до значного погіршення їх загального стану (табл. 3.1, 3.2).

*Таблиця 3.2*

**Структура екстрагенітальної патології у жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Екстрагенітальна патологія | Групи обстеження | |
| 2 групa (основна)  (n=60) | Контрольна група (n=20) |
| Захворювання сечовидільної системи | 24\* (40%) | 2 (5,5%) |
| Захворювання гепато-біліарної системи та органів травлення | 19\* (31,6%) | 9 (25,0%) |
| Хронічні захворювання дихальної системи | 10\* (16,6%) | 4 (11,1%) |
| Неврологічні захворювання | 10\* (16,6%) | 2 (5,5%) |
| Ендокринні захворювання (ожиріння) | 9\* (15%) | 3 (8,3%) |
| Захворювання ССС | 4 \* (6,6%) | - |
| Офтальмологічні захворювання | 3\* (5%) | - |
| Захворювання кістково-м'язового апарату | 2\* (3,3%) | - |

\*- достовірність розбіжностей з контрольною групою (р<0,05)

Широко відомо, що несприятливою базою для виникнення екстрагенітальної патології є багато екзо- і ендогенних причин, в тому числі, преморбідний фон пацієнток. У зв’язку з цим, в роботі встановлені особливості анамнестичних даних у дівчат-підлітків і у молодих жінок з КЯ.

Серед обстежених підліткового віку відмічалась наявність екстрагенітальної патології у матерів: в основній групі у 62,2 %, в контрольній групі у 13,9 % пацієнток (p<0,05). Частота акушерської патології у матерів обстежених хворих основної групи також достовірно переважала цей показник у групі контролю (в основній групі 63,5 %, в контрольній – 23 % (p<0,05). Частота гінекологічної патології у матерів в основній групі склала 55,3 %, в контрольній - 19,3 % (p<0,05). Частота порушення менструальної функції у матерів пацієнток основної групи у 6,5 разів переважала таку в групі контролю: 36,4 % проти 5,6 %, - відповідно (p<0,01). Крім того, у 12 (20 %) матерів цих пацієнток в анамнезі виявлялися КЯ (у матерів обстежених контрольної групи КЯ не виявлялися в жодному випадку). Встановлено також, що у батьків підлітків основної групи шкідливі звички зустрічались у 5,4 рази частіше, ніж у однолітків групи контролю (56 % та 12 %, - відповідно (p <0,05).

Виявлені особливості анамнестичних даних у молодих жінок з КЯ - порушення термінів настання менархе: раннє менархе у 13,3 %, запізніле менархе – у 18,3 %. Шкідливі звички (частіше паління) спостерігались у 36 % жінок основної групи проти 10 % жінок контрольної групи (p<0,05).

У 70 % хворих 1 і 2 основної групи виявлено несприятливий преморбідний фон. Пацієнтки основної групи мали інфекційний індекс, вищий за популяційний, 41,6 % з них часто хворіли респіраторними захворюваннями. Серед дівчат 24 (40 %) знаходились під спостереженням педіатра як «часто хворіючи» на ОРВІ, у кожної четвертої в анамнезі була апендектомія - у 15 проти 2 в контролі (р<0,05). Значна кількість таких хворих серед підлітків з КЯ дозволяє припустити можливий вплив наявності апендициту на патогенетичні ланки виникнення КЯ. Це пов’язане з тим, що при запаленні апендиксу в придатках матки теж може виникати вогнище інфекції. Це обумовлено тісними анатомічними зв’язками між ними та анатомо-фізіологічними особливостями організму дівчини, коли спостерігається короткість сальника, низькі пластичні особливості очеревини та високе розташування додатків матки в малому тазі.

Особливо слід відзначити, що у хворих обох груп РКЯ мали рецидивуючий характер. Тобто, у значної кількості хворих, особливо у пубертаті, спостерігається доволі часте рецидивування цих пухлинних утворень. Причому, у 1,5 рази частіше у пацієнток 1 групи ніж у жінок 2 групи. Встановлено, що рецидиви РКЯ відмічались в 1 групі із 43 підлітків у 19 (44,2 %) та в 2 групі із 24 жінок у 7 (29,2 %) хворих.

**3.2. Клініко-лабораторні особливості пубертатогенезу у підлітків та репродуктивної функції у жінок молодого репродуктивного віку з кістами**

Частіше за все як у дівчат-підлітків, так і у молодих жінок відзначалися скарги, пов'язані з больовим синдромом і ознаками гострого живота, якщо хвора надходила в стаціонар ургентно. Нерідко відмічалося порушення психо-емоційного стану напередодні місячних: головний біль, часта зміна настрою, аж до депресії, сонливість або навпаки безсоння, підвищена дратівливість. Диференціальна діагностика була значно ускладнена, оскільки клінічні прояви, обумовлені наявністю кісти яєчника, були неспецифічні і подібні з клінікою гострого живота, обумовленої апоплексією яєчника або гострим апендицитом: болі внизу живота різної інтенсивності, нудота (у 20 % випадків), блювота (в 30 % випадків), підвищення температури тіла до субфебрильних, рідше фебрильних цифр, напруження передньої черевної стінки, позитивні перитонеальні симптоми, різка болючість при спробі зміщення утворення, порушення менструальної функції (табл. 3.3, 3.4).

Характер больового синдрому відрізнявся різною інтенсивністю, болі при збереженому менструальному циклі посилювались у другій фазі менструального циклу, після фізичного навантаження, після статевого акту, тривалої ходьби, при різких рухах. Спостерігалося погіршення загального самопочуття, порушення менструальної функції у вигляді нерегулярних і (або) хворобливих менструацій, гіпоменструального синдрому (оліго-опсоменореї, аменореї), або гіперменструального синдрому (гіперполіменореї, аномальних маткових кровотеч). Для оваріальних новоутворень в групі підлітків був характерний іноді дуже тривалий і безсимптомний перебіг, внаслідок чого у 20 % дівчаток пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників були випадковою діагностичною знахідкою. При появі болю в животі дівчатка найчастіше були доставлені в стаціонар з підозрою на апендицит або гостру кишкову непрохідність. Встановлено, що у хворих 2 групи достовірно частіше, ніж у пацієнток 1 групи спостерігались порушення сечовипускання та патологічні виділення зі статевих шляхів (табл. 3.3).

*Таблиця 3.3*

**Клінічні прояви у дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клінічні симптоми | Пацієнтки основної групи з КЯ | |
| Дівчата-підлітки  1 групи (n=60) | Жінки  2 групи (n=60) |
| Біль у животі | 53 (85 %) | 46 (76,6 %) |
| Порушення менструальної функції | 45 (75 %) | 38 (63,3 %) |
| Погіршення самопочуття | 48 (80 %) | 45 (75 %) |
| Підвищення температури тіла | 19 (31,6 %) | 12 (20 %) |
| Порушення сечовипускання | 5 (8,3 %) | 16 (26,6 %)\* |
| Головний біль | 8 (13 %) | 7 (11,6 %) |
| Патологічні виділення  зі статевих шляхів | 21 (35 %) | 44 (73,3 %)\* |

\*- достовірність розбіжностей між 1 та 2 групами (р<0,05)

Встановлені особливості перебігу пубертатогенезу у обстежених дівчат з КЯ. Перебіг періоду статевого дозрівання у обстежених підлітків 1 основної групи відрізнявся від такого у однолітків контрольної групи. Фізичний розвиток хворих дівчат був порушеним за рахунок підвищення (у 21,7 %) та дефіциту маси тіла (у 16,6 %) за результатами проведення морфометрії, вимірювання ІМТ і використання лінійних діаграм [13, 31, 59, 61].

Оцінка статевого розвитку дівчат з КЯ встановила, що середній бал вторинних статевих ознак у більшості обстежених достовірно не відрізнявся від такого в контролі. Однак, у 16,6 % пацієнток 1 основної групи з КЯ діагностовано зниження БВСО, що характеризувало затримку/уповільнення статевого розвитку. Аналіз БСР в групі підлітків з КЯ встановив, що у 38 (63,3 %) з них він був зниженим за рахунок ПМФ, які у обстежених хворих зустрічались з високою частотою, особливо при наявності ретенційних утворень.

Встановлені достовірні розбіжності в строках настання менархе у дівчат 1 основної групи та групи контролю: у 25 (41,7 %) (у 10 – раннє, у 15 – запізніле) проти 5 (8,3 %) (у 2 – раннє, у 3 – запізніле), відповідно (р<0,05). В контрольній групі підлітків менструальний цикл був регулярним, - 28-30 днів, по 3-7 днів. Лише у 3 дівчат групи контролю спостерігався помірний біль напередодні і в перший день менструації. Частіше за все у підлітків 1 групи спостерігався гіпоменструальний синдром (вторинна аменорея, оліго,-опсоменорея). АМКПП нерідко супроводжувались вторинною постгеморагічною залізодефіцитною анемією, в основному 1 ступеня. Порушення менструальної функції встановлені, як правило, у хворих з ретенційними утвореннями яєчників. Характер ПМФ у хворих з КЯ представлено в таблиці 3.4.

У жінок 2 основної групи з КЯ об'єктивне обстеження встановило наступні особливості характеру порушень репродуктивної функції: у 31,6 % пацієнток - порушення термінів настання менархе (частіше запізніле). Порушення менструальної функції проявлялися синдромом дисменореї різного ступеня тяжкості (частіше у жінок з ендометріоїдними кістами яєчників), гіпоменструальним синдромом, гіперполіменореєю / аномальною матковою кровотечею (таб. 3.4).

Встановлена наявність ожиріння 1-2 ступеня за даними вимірювання ІМТ у 15 (25 %), запальні захворювання геніталій в анамнезі, безпліддя (3-8 років). В анамнезі у 8 (13,3 % ) пацієнток було первинне безпліддя, у 4 (6,6  %) - вторинне. Вагітність яка завершилася пологами, під час яких з високою частотою спостерігались акушерські та перинатальні ускладнення, мали лише 33,3 % жінок. Самовільні викидні (в тому числі звичні) були у 11,7 % пацієнток. У обстежених контрольної групи репродуктивна функція (1-2 пологів), була реалізована у 49 (81, 7 %) жінок.

*Таблиця 3.4*

**Характер порушень менструальної функції у підлітків і жінок з істами яєчників**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Порушення менструальної функції | Пацієнтки основної групи з КЯ | |
| Дівчата-підлітки  1 групи з ПМФ (n=45) | Жінки 2 групи з ПМФ (n=38) |
| Синдром дисменореї | 16 (35,5%) | 25 (65,8%)\* |
| Гіпоменструальний синдром (вторинна аменорея, оліго,-опсоменорея) | 18 (40%)\* | 5 (13,2%) |
| Гіперполіменорея / Аномальна маткова кровотеча / Аномальна маткова кровотеча пубертатного періоду | 11 (24,4%) | 8 (21,1%) |

\*- достовірність розбіжностей між 1 та 2 групами (р<0,05)

При гінекологічному дослідженні у хворих основної групи при ректо-абдомінальному (у дівчат) і піхвовому (у дорослих жінок і підлітків, які мали статеві стосунки), визначались стан тіла і шийки матки, наявність пухлини в області придатків, її розміри, консистенція, зв'язок з оточуючими органами, стан ректо-вагінальної перегородки, дугласова простору і параметріїв. При ректо-абдомінальному дослідженні ретенційні кісти яєчників пальпувались як тонкостінні, округлі або овальні, односторонні утворення з гладкою поверхнею, еластичної консистенції, рухливі, безболісні, розташовані збоку від матки. При перекруті ніжки пухлини яєчника в результаті ректо-абдомінального дослідження виявлялись різка болючість і напруженість, мала зміщуваність кісти яєчника, а знаходження тестуватої консистенції в області придатків, зависання передньої стінки прямої кишки потребували виключення можливого розриву кісти яєчника і термінового додаткового обстеження (УЗД, пункція заднього склепіння, або діагностично-лікувальна лапароскопія).

Визначення вмісту цукру, рівнів білірубіну і його фракцій, холестерину, β-ліпопротеїдів та аналіз стану окислювально-відновлю­вальних та енергетичних процесів за активністю сироваткових ферментів, лужної фосфатази, тимолової проби у сироватці кровi, не виявило достовірних розбіжностей між хворими на КЯ та пацієнтками групи контролю. Вміст білка та білкових фракцій, протромбінів час та протромбінів індекс, показники гемостазу: тромботест, час рекальцифікації плазми, фібринолiтична активність сироватки, фібриноген крові, толерантність плазми до гепарину мали зміни у пацієнток з анемією на тлі метрорагії, особливо при анемії 2 ступеня. У 19,7 % (n = 26) хворих жінок 2 основної групи виявлено підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові (переважно, це були пацієнтки з РКЯ на тлі хронічного запалення геніталій). При ургентному надходженні до стаціонару з явищами гострого живота при наявності КЯ лейкоцитарна реакція відзначалася з однаковою частотою (в 50-55 % випадків) у юних і дорослих пацієнток основної групи.

**3.3. Ультразвукова характеристика хворих з кістами яєчників з урахуванням показників кольорового доплерівського картування**

Висока надійність, неінвазивність та інформативність зробили технологію УЗД провідною у комплексному діагностичному алгоритмі інструментальних та апаратних методів обстеження як дорослих гінекологічних хворих, так і пацієнток дитячого і підліткового віку [2, 3, 12, 24, 25]. В нашому дослідженні УЗД проведено всім хворим і 44 обстеженим контрольної групи.

Аналіз даних, отриманих при ехосонографії органів малого таза у хворих з кістами, свідчив про їх значні патологічні зміни у порівнянні з аналогічними показниками як у дівчат-підлітків, так і у жінок контрольної групи.

За даними УЗД, розміри тіла матки у дівчат 1 групи виявилися меншими, ніж у жінок 2 групи (р< 0,05). Тобто, збільшення розмірів матки позитивно корелювало з віком пацієнток (аналогічно здоровим підліткам). Між середніми розмірами матки дівчат основної та контрольної груп суттєвої різниці не виявлено. Однак, індивідуальний аналіз встановив, що ехосонографічна картина органів малого таза у дівчат-підлітків із метрорагією на фоні ретенційної кісти яєчника має характерні особливості. У цих хворих (10 % дівчат) реєструвалося збільшення усіх трьох розмірів матки у порівнянні не тільки із здоровими, а і зі хворими на кісти без клінічних проявів метрорагії (р< 0,05).

Обстеження додатків матки встановило наступне. У більшості випадків їх розміри у хворих дівчат та жінок перебільшували контрольні. Результати проведення УЗД підтвердили дані об’єктивного гінекологічного дослідження щодо збільшення додатків матки при бімануальному піхвовому (або ректоабдомінальному) дослідженні. Але, в процесі оцінки даних УЗД яєчників встановлено, що збільшення їх розмірів у підлітків реєструвалось значно частіше, ніж при ректоабдомінальному обстеженні, що пояснюється особливостями розташування внутрішніх геніталій у підлітковому віці і складністю їх об’єктивного обстеження.

Збільшення розмірів яєчників за рахунок наявності кіст, спостерігалось в обох групах. В 1 групі частіше кісти виявлялися праворуч. У 2 групі – з однаковою частотою з обох сторін. Структура кіст яєчників відрізнялась неоднорідністю за рахунок неправильної форми ділянок різних розмірів із зниженою ехогеністю та наявністю ехопозитивних включень, що характеризувало їх структуру. Особливістю ехографічної картини були також потовщення капсули яєчників, підвищена ехогенність у позаматковому просторі і в області придатків праворуч та ліворуч. В діагностичному плані мало значення визначення ехоструктури кіст, присутність в них фолікулів. У 43 (71,7 %) дівчат в яєчниках виявлені округлі ехонегативні утворення від 36 до 58 мм в діаметрі, тобто, були виявлені ретенційні кісти яєчників, що не встановлено в жодному випадку при обстеженні дівчат контрольної групи (р<0,05).

Рис. 3.1 Рис. 3.2

Рис. 3.1 - Параоваріальна кіста ліворуч (хвора М., 34 років) - на тлі безпліддя 8 років. ЕП – Хронічний гастрит

Рис. 3.2 - Зріла тератома (хвора В., 14 років із збереженим МЦ і явищами гострого живота). ЕП – Хронічний тонзиліт

У жінок 2 групи ретенційні утворення виявлені у 24 (40 %) обстежених. Ехографічні розміри кіст варіювали від 4,5-6,5 см в діаметрі, - до 12×10 см та «гігантських», що виповнювали порожнину таза і залежали не стільки від віку пацієнток, скільки від характеру їх структури.

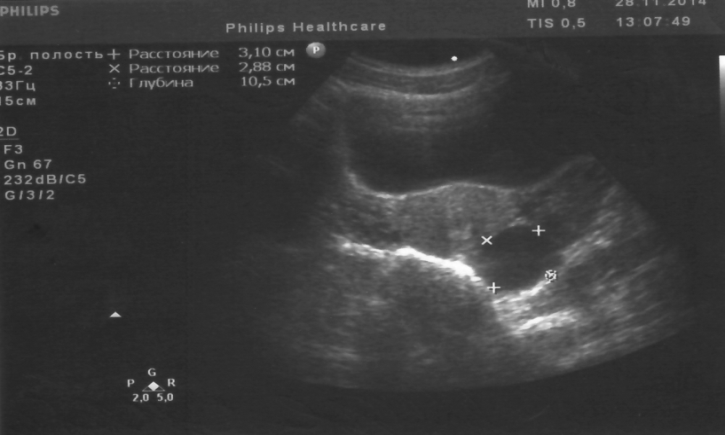


Рис. 3.3 - Паратубарна кіста (хвора Л,, 26 років, безпліддя 4 роки). ЕП – хронічний пієлонефрит

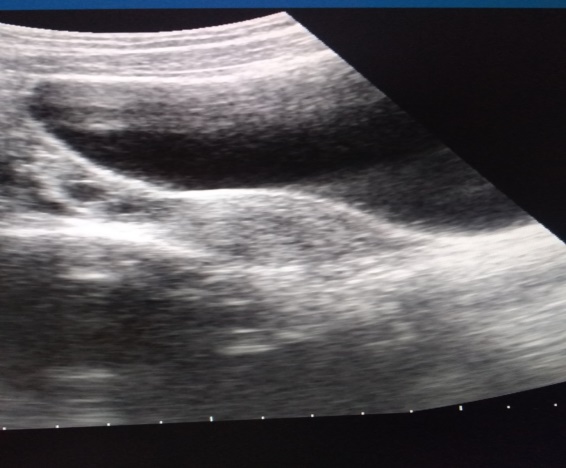
 

Рис. 3.4 Рис. 3.4

Рис. 3.4, 3.5 - Гігантська кіста (проста серозна) у хворої Д., 16 років під час операції і УЗД після операції видалення кісти ліворуч. ЕП – Вегетативна дисфункція. Хронічний цистіт

Характерними ультразвуковими ознаками ендометріоїдних кіст яєчників було положення кіст позаду та с боку від матки праворуч чи ліворуч, подвійний контур новоутворення, присутність середньої або підвищеної ехощільності із дрібнодисперсними включеннями.

При встановленнi характеру кіст головним в процесі диференціальної діагностики було виключення злоякісної природи утворення. На сьогодні перспективним напрямком в ультразвуковій діагностиці є можливість диференціації доброякісних і злоякісних утворень яєчників за допомогою кольорового доплерівського картування (КДК) [14, 29, 41, 74, 91].

Доплерівська ехографія заснована на зміні довжини хвилі та частоти відбитого звуку при переміщенні поверхні відбиття відносно випромінювача. Ця зміна частоти називається допплерівським зсувом. Зсув частоти оцінюється частотою звуку, що випромінюється, швидкістю переміщення поверхні відбивача і швидкістю проходження звуку в тканинах.  КДК дозволяє виміряти кровотік в судині, розділяючи його по швидкості, що дає можливість оцінити тип кровотоку і його швидкість. Таким чином, доплерівське дослідження допомагає виявити порушення кровопостачання в органах та отримати уявлення о кількісних показниках кровотоку, до яких відносяться: пікова систолічна швидкість кровотоку, максимальна кінцева швидкість кровотоку, індекс периферичного опору (резистентності - ІР), індекс пульсації (ПІ), систоло-діастоличне співвідношення, час та індекс прискорення [41, 66, 67].

Індекс резистентності – це співвідношення різниці пікових систолічних та діастолічних швидкостей до максимальній пікової діастолічної швидкості:

Індекс пульсації - це співвідношення різниці пікових систолічних та діастолічних швидкостей до усередненої по часу максимальній швидкості:

Основним досягненням КДК в діагностиці пухлинних процесів є візуалізація і оцінка кровотоку новоутворених судин пухлини, які мають свої характерні особливості. Система васкуляризації пухлини представлена ​​безліччю дрібних, дуже тонких, аномальних за формою і розташуванню судин. Кровотік в цих судинах характеризується вкрай низьким судинним опором, високою швидкістю і різноманітним напрямком. Особливості кровотоку обумовлені трансформацією кровоносних судин в широкі капіляри або синусоїди, позбавлені гладкої мускулатури, наявністю прекапілярних дренажів і множинних артеріовенозних анастомозів з дуже низьким судинним опором, які забезпечують високу кінетичну енергію кровотоку і широку варіабельність його напрямків [41, 115]. В результаті численних досліджень Дж. Фолкмана було виявлено, що описаний тип кровообігу є особливістю первинно злоякісних пухлин матки і яєчників, що підтверджує гіпотезу про те, що все швидко зростаючі злоякісні новоутворення продукують власні судини для забезпечення подальшого зростання [125].

Кровотік в доброякісних пухлинах має інший характер. Судини, які беруть участь у васкуляризації доброякісних утворень матки і яєчників, є безпосереднім продовженням термінальних гілок маткових і яєчникових артерій. Доплерометричними характеристиками кровотоку в цих судинах є постійна наявність невисокого діастолічного компонента, низька його швидкість і високі значення індексу резистентності. На думку більшості авторів периферична, з одиничними судинами, васкуляризація пухлини повинна асоціюватися з доброякісністю, а наявність множинних судин в центральній частині, на перегородках і в папілярних розростаннях є ознакою злоякісності [41, 115, 125]. У зв'язку із спільністю ехографічних проявів виділено два типи внутрішньопухлинного кровотоку:

1) периферичний кровообіг утворень яєчників із середнім рівнем резистентності в судинах;

2) неоваскуляризація пухлини яєчника: інтенсивний центральний і периферичний внутрішньопухлинний кровотік з низьким рівнем периферичного опору новоутворених судин.

Периферичний внутрішньопухлинний кровотік із середнім рівнем резистентності судин відзначається при різних видах кіст і при кістомі. При прикордонних кистомах і злоякісній трансформації яєчників реєструется неоваскуляризація: інтенсивний центральний і периферичний внутрішньопухлинний кровотік з низькими значеннями індексу резистентності в новоутворених судинах, в перегородках і пристінкових розростаннях, з низьким рівнем резистентності новоутворених судин [14, 41, 115, 120, 125].

Ультразвукове дослідження у нашій роботі дозволило виявити наявність і визначити структуру кіст яєчників практично у всіх обстежених. Однак, використання сірої шкали як незалежного методу на сьогоднішній день є нераціональним, оскільки не дозволяє оцінити характер пухлинного росту і виділити пацієнток групи ризику. Тому ми доповнювали УЗД ЦДК. Доплерівське дослідження кровотоку органів малого тазу у хворих основної групи при збереженому менструальному циклі проводилось на 5-7-й дні циклу, при наявності ПМФ – здійснювали і оцінювали на момент обстеження і в динаміці діагностики та лікування. Маткові артерії візуалізувалися на рівні перешийка матки, а дослідження яєчникової артерії – на рівні воріт яєчника. Важливим було оцінювання наявності кровотоку всередині та у капсулі новоутворення яєчника, оцінювалася геометрія судин, кровоплин у перетинках та папілярних розрощеннях новоутворення.

Кольорове доплерівське картування дозволило передопераційно, неінвазивно оцінити і диференціювати пухлини за ступенем змін їх судинної стінки, по локалізації та кількості судин, будучи своєрідною мірою оцінки злоякісності новоутворень яєчників. Зіставлення даних ехографії та доплерографії призвело до реального підвищення якості діагностики новоутворень яєчників.

При КДК в нашому дослідженні реєструвалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташованих в капсулі кісти, із середнім і підвищеним рівнем індексу резистентності У пацієнток з РКЯ, незалежно від віку, візуалізувався досить бідний судинний рисунок в стінках кісти. У хворих з ендометріоїдними кістами колірна доплерографія також реєструвала "бідний" периферичний кровообіг у судинах новоутворення із середнім і підвищеним рівнем резистентності. Неоваскуляризації пухлини з множинними колірними сигналами з низьким рівнем резистентності від судин у пристінкових розростаннях, на перегородках і в капсулі пухлини під час КДК нами не реєструвалися в жодному випадку, що також дозволяло виключити можливість злоякісного процесу. Результати доплерометрії у нашому дослідженні:

***Пульсакційний індекс (ПІ)*** у хворих I групи склав 1,2±0,02; у 2 групі - 1,3±0,04 (контроль – 0,76±0,02 - р<0,05).

***Індекс резистентності (ІР)*** у хворих I групи склав 0,78±0,02; у 2 групі - 0,67±0,01 (контроль – 0,54±0,03 - р<0,05).

В результаті проведення КДК вірогідних ехографічних відмінностей в процесі диференційної діагностики між фолікулярними кістами і однокамерними гладкостінними простими серозними кістами за допомогою доплерівських методів отримано не було.



Рис. 3.6 - Судинний кровообіг по периферії РКЯ у хворої 15 р. ЕП – віддалені наслідки закритої черепно-мозкової травми

Отримані дані проведення УЗД дозволили адекватно верифікувати діагноз практично у всіх обстежених з фолікулярними кістами (94,8 %). Характеризуючи ехосонографічні особливості візуалізації різних кіст при проведенні КДК у пацієнток основної групи встановлено наступне. Фолікулярні кісти характеризувались наявністю осередків кровотоку, що розташовувалися виключно по периферії кісти, мали однорідний одиничний характер. Дана обставина має принципове значення в процесі диференціальної діагностики фолікулярних кіст з неоднорідною внутрішньою будовою і пухлин яєчників. Тобто, відсутність васкуляризації в центральних структурах пухлини є одним з головних доплерографічних ознак не тільки доброякісності, але й підтверджувало ретенційний характер новоутворень яєчників, що досліджувалися. Ендометріоїдні кісти як правило, виявлялись як новоутворення із дрібнодисперсним вмістом різної ехогенності, що не зміщуються та мають слабку васкулярізацію. При цьому, зони васкулярізації виявлялися виключно на периферії новоутворення та були поодинокими. Це збігається з даними А. Kurjak et al., та іншими фахівцями, які свідчать, що ендометріоїдні кісти характеризуються перекістозною васкулярізацією із судинами, які правильно діляться на рівні ворот яєчника [4, 6, 33, 53, 115]. Отже, за допомогою КДК проведено виключення наявності зон васкулярізації у внутрішніх структурах ендометріоїдних кіст складної будови. Це дозволило визначити диференціально-діагностичні маркери для діагностики істинних пухлин яєчників. Точність діагностики УЗД із КДК склала 95,6 %.

Аналіз отриманих даних показав, що візуалізація судин внутрішніх статевих органів у обстежених підлітків і жінок залежала від структури кіст та гормональної насиченості організму. Це підтверджувалось характером взаємовідносин між показниками, що досліджувались. Встановлені позитивні кореляційні зв’язки між гормональними, Д показниками, цитокінами та ЕТ-1 (рис. 3.7, 3.8).

Виходячи з цього, підвищення рівнів ПІ та IР у обстежених хворих з ретенційними кістами можливо здійснюється при наявності підвищених рівнів IL-6, ФНП та ЕТ-1, які є вазоактивними субстанціями і сприяють судинному спазму, що вказує на можливість їх використання у якості Д-маркерів при діагностуванні РКЯ.

Результати обчислення ПІ та ІР у хворих з КЯ на фоні ЕП показали, що в цій групі у більшості обстежених значення обох індексів були підвищеними, за рахунок чого середні по групі показники вірогідно переважали контрольні дані. Враховуючи вказане, можна припустити, що підвищення Д – показників пов’язане не тільки із гормональним впливом на гемодинаміку матки, а із порушенням кровопостачання внутрішніх статевих органів, обумовлене наявністю КЯ, наслідком чого і є високі значення ПІ і ІР у таких хворих. Визначене підвищене значення ПІ та ІР вказує на можливість їх використання у якості Д-маркерів при діагностуванні КЯ на фоні ЕП.

Враховуючи результати обстеження Д показників, можна констатувати порушення кровотоку в маткових артеріях у хворих із КЯ. Використання вимірювання Д-показників – індексів периферичного судинного опору ПІ, IР у хворих підліткового і молодого репродуктивного віку, які достовірно перевищують аналогічні індекси у здорових однолітків на всіх рівнях судинного русла матки (р<0,05), можна використовувати в якості інформативного методу оцінки ступеня порушень регіонарного кровотоку як маркерів під час діагностики, диференціальної діагностики так і при виборі направлень лікування (консервативного, чи оперативного).

Отже, результати кореляційного аналізу, представлені на рисунках 3.7; 3.8 відображають серйозні порушення в організмі пацієнток основної групи з КЯ.

**ЕТ-1 r=0,44 ПІ, РІ r=0,69 Е2**

**Рання діагностика, вибір лікування та прогноз**

Рис. 3.7 - Кореляційні зв’язки доплерографічних показників з гормонами, ЕТ-1, АМГ у жінок молодого репродуктивного віку з ЕКЯ

r=0,53; r=0,61

r=0,56

r=0,48

r=0,64

r=0,46

r=0,59

**Рання діагностика, вибір лікування та прогноз**

Рис. 3.8 - Кореляційні зв’язки доплерографічних показників з гормонами, ЕТ-1, цитокінами у дівчат-підлітків з РКЯ

**3.4.** **Оцінка результатів проміневих методів (КТ, МРТ) і показників онкомаркерів в діагностиці хворих з кістами яєчників**

Чутливість комп'ютерної томографії (КТ) для виявлення і характеристики пухлин придатків нижча, ніж для ультрасонографії. КТ має чутливість 90 %, специфічність 89 %, позитивне прогностичне значення 78 %, негативне прогностичне значення 95 % і точність 89 %. КТ перевершує ультрасонографію при оцінці поширеності патологічного процесу і у виявленні дрібних перитонеальних імплантатів і лімфаденопатії. КТ також може виявляти макроскопічні ділянки жирової тканини, що дозволяє характеризувати дермоїди. Тому, в нашому дослідженні ми використовували КТ в загальному комплексі обстеження і задля проведення диференціальної діагностики. За результатами КТ перед оперативним втручанням збіг діагнозів склав у 1 групі 90 %, у 2 – 94 %. Крім того, у ряді випадків ми використовували магнітно-резонансну томографію (МРТ). Цей метод є ефективним доповненням до ультрасонографії через його підвищену тканинну специфічність і більш широкі поля зору. МРТ може диференціювати жирову тканину, кров і просту рідину, при цьому може вирішувати діагностичні проблеми, коли ультрасонографія неінформативна. Цей метод може виявляти яєчник, коли він не визначається при УЗД, особливо у випадках порушеної анатомії, що ефективно для визначення джерела розвитку патологічного процесу [77, 95, 110, 120].

При КТ діагностиці ретенційних новоутворень спостерігалась відсутність накопичення контрастної речовини при проведенні контрастного «посилення», що може бути основним діагностичним критерієм, який свідчить про ретенційний характер новоутворення. Даний феномен можна розглядати як диференційно-діагностичний критерій між ретенційними кістами і істинними пухлинами яєчників. КТ диагностика эндометріоїдних кіст викликала певні складнощі щодо широкого спектру денсітометричних показників щільності. ЯМР-діагностика так само не уявляла складнощів і характеризувалася критеріями аналогічними таким при KT. В нашому дослідженні точність KT і ЯМР зображень в діагностиці ретенційних кіст склала 94,2 % і 96,4 % відповідно.

До числа перспективних і інформативних методів доклінічної діагностики та диференціальної діагностики доброякісних пухлин яєчників відноситься також визначення в сироватці крові і перитонеальній рідині рівнів пухлинних маркерів, які є антигенами, виробленими пухлинної тканиною [98].

В нашому дослідженні, для виключення онкологічного процесу, ми досліджували рівні СА-125, НЕ-4, РЕА, ХГЧ, АФП а також алгоритм ROMA, розроблений для проведення первинної диференційної діагностики доброякісних и злоякісніх новоутворень яєчника. Алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) дозволяє визначати для пацієнток високий и низький ризики щодо раку яєчника. Алгоритм ROMA - це математична модель, яка розраховує ймовірність наявності раку яєчника при визначенні значень онкомаркерів CA-125 и HE-4 з урахуванням менопаузального статусу пацієнтки. При розробці алгоритму ROMA було показано, що використання CA-125 и HE-4 має максимальне прогностичне значення.

СА-125 - найбільш добре вивчений онкомаркер пухлин яєчників. Це глікопротеїн, виявляється практично у всіх органах и тканинах, що виникли з целомічного епітелію. СА-125 в нормі в невеликих кількостях присутній в крови. Підвищення концентрації СА-125 спостерігається в 80-92 % випадків раку яєчників на пізніх стадіях. Чутливість СА-125 відносно раку яєчників на ранніх стадіях низька (30-50 %), тому цей онкомаркер не може бути використаний окремо в якості скринінгового тесту [110, 120].

HE-4 (епідідімальний секреторний білок) - це відносно новий онкомаркер раку яєчника, інгібітор протеаз, який в нормі присутній в епітелії дихальної та репродуктивної системи. Його рівень підвищений в крови жінок з раком яєчника в порівнянні з жінками з нормальними яєчниками або доброякісними и високодиференційованими злоякісними новоутвореннями яєчника. Вважається, що визначення HE-4 більш ефективно, чим CA-125, виявляє рак яєчника. Слід, однак, відзначити, що онкомаркер HE-4, так само як и онкомаркер CA-125, здатен виявляти тільки злоякісні утворення яєчника епітеліального походження и не виявляє герміногенні пухлини або пухлини строми статевого тяжа (гормонально-активні).

При використанні в математичній формулі ROMA рівня цих двох онкомаркерів з урахуванням менопаузального статусу пацієнтки, отримується ймовірність ризику раку яєчника. Інтерпретація результату залежить від менопаузального статусу пацієнтки. Алгоритм ROMA виявляє рак яєчника з чутливістю 92,3 % и специфічністю 76,0 % в групі жінок в постменопаузі и з чутливістю 100 % и специфічністю 74,2 % в групі жінок до настання менопаузи. Алгоритм ROMA більш ефективний для виявлення раку яєчника, чим алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index), заснований на даних УЗД, менопаузального статусу і рівня CA-125. Алгоритм ROMA дозволяє уникнути зайвого направлення пацієнтки до онкогінеколога і непотрібну лапароскопію з біопсією. Однак, його слід використовувати в комплексі з іншими методами, тому що він є не остаточним методом діагностики, а способом попереднього визначення жінок в групи ризику [124, 125, 152].

З урахуванням того, що алгоритм розрахунку не валідовано для жінок молодших за 18 років, ми проводили розрахунок алгоритму жінкам репродуктивного віку, у яких було виявлено утворення в малому тазу (у разі якщо утворення в малому тазу не визначається, розрахунок ROMA не застосовується). Референтними значеннями для пременопаузи є CA-125: 0 - 35 Од/мл.; HE-4: 0 - 140 пмоль/л; ROMA: 0 - 11,39 %. Для жінок репродуктивного віку високі ризики раку яєчника відповідають значенням > 11,39 низький ризик раку яєчника <11,39 %. В нашому дослідженні у жінок репродуктивного віку значення алгоритму ROMA склало від 4 до 6 %, що в сукупності з аналізом ехографічних даних дозволило виключити онкологічний процес.

Сучасні методи обстеження значно розширили різноманітність маркерів, які дозволяють у комплексному дослідженні виключити злоякісний процес. Доведено, що такі маркери як раково-ембріональний антиген (РЕА), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЧ), і α-фетопротеїн (АФП) можуть бути підвищеним при наявності деяких новоутворень зародкових клітин Раковий ембріональний антиген - це різновид білків нормальних тканин, яка у здорової людини в дуже малих кількостях виробляється в клітинах деяких внутрішніх органів. За хімічною структурою РЕА є з'єднання білка і вуглеводів (глікопротеїн). Визначення рівня РЕА використовується для діагностики ряду злоякісних пухлин, Якщо в нормі зміст РЕА дуже низький, то при онкологічному процесі воно різко зростає і може досягати дуже великих значень. У зв'язку з цим його відносять до тканинних маркерів онкологічних захворювань, або онкомаркерів [120] (таб. 3.5).

*Таблиця 3.5*

**Показники онкомаркерів у пацієнток з кістами яєчників**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пацієнтки основної групи з КЯ | Онкомаркери | | | | |
| РЕА | АФП | СА 125 | ХГЧ | НЕ 4 |
| Нормативи | До 3 нг/мл | До 15  нг/мл | До 35 ед/мл | 0-5 МЕ/мл | 0-140 пмоль/л |
| Дівчата-підлітки  1 групи (n=60) | 0,8-1,9 | 0,5-11 | 0,4-22 | 0,2-1,4 | 0,8-49 |
| Жінки  2 групи (n=60) | 1,4-2,2 | 2,4-13,1 | 2,3-25 | 0,9-3,1 | 2,8-118 |

З урахуванням вищевикладеного, нами проведено вивчення цих маркерів у дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку з кістами яєчників. Досліджувались РЕА, СА-125, НЕ-4 ХГЧ та рівень АФП у сироватці крові. Результати обстеження показали, що в жодному випадку серед хворих основної групи підвищений рівень вказаних маркерів не було виявлено.

Результати, викладені в даному розділі, доводять виражені порушення пубертатогенезу у підлітків і функціонування репродуктивної системи у жінок при наявності кіст на фоні екстрагенітальної патології.

**РОЗДІЛ 4**

**ЕНДОКРИННИЙ СТАН ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ**

**У ХВОРИХ З КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ**

**4.1. Гонадотропна функція гіпофіза і рівень лептину** **у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку та характеру екстрагенітальної патології**

Гормональний профіль хворих з КЯ щодо гонадотропної функції гіпофізу аналізувався на підставі вивчення даних вмісту гормонів ФСГ, ЛГ, ПРЛ у сироватці крові методом ІФА з використанням тест – наборів CIS Biointernation, Франція. Результати вмісту гонадотропних гормонів в крові   
у пацієнток основної групи з кістами яєчників представлені в таблиці 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Показники гонадотропних гормонів у пацієнток з кістами яєчників**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Статистичний  показник | ЛГ  МО/л | ФСГ  МО/л | ПРЛ  мМО/л |
| 1 основна група  (підлітки) | n  M±m  Me | 39  4,39±1,2  3,65 | 39  6,7\*±0,5  4,2 | 37  266,4±48,6  183,22 |
| 2 основна група  (жінки) | n  M±m  Me | 35  7,9±0,6  6,14 | 35  9,2\*±0,3  6,64 | 35  396,6±55,7  293,61 |
| Здорові дівчата-підлітки  (контроль) | n  M±m  Me | 15  5,98±0,71  5,63 | 15  5,13±0,31  6,17 | 15  261,32±35,8  208,71 |
| Здорові жінки  (контроль) | n  M±m  Me | 13  6,98±0,54  6,43 | 13  6,69±0,47  6,15 | 13  323,76±39,3  213,51 |

Примітка. u - р<0,05 вірогідність розходжень в порівнянні з контрольною групою за критерієм Вілкоксона-Мана-Уітні

За результатами даних щодо середніх показників гормонального профілю, отриманих при обстеженні хворих основної групи, не вдалося скласти чітке уявлення про характер гормональних взаємовідносин по всіх параметрах у досліджуваного контингенту, у зв'язку з чим проведено індивідуальний аналіз отриманих показників із множинним кореляційним аналізом (табл. 4.1).

В процесі оцінки даних гормонального профілю були виявлені наступні особливості. У хворих обох груп в 59,6 % випадків встановлено порушення гонадотропної функції гіпофіза, частіше в групі підлітків: зміна індексу ЛГ/ФСГ за рахунок дисбалансу їх взаємовідносин, відносного або абсолютного перевищення рівня ФСГ (р<0,05) (табл. 4.1).

У хворих 1 групи виявлено порушення співвідношення ЛГ/ФСГ (у 28,2 %), підвищення рівня ПРЛ у 21,6 % обстежених. Спостерігалось вірогідне підвищення рівня ФСГ та деяке збільшення рівня пролактину в основній групі в порівнянні з контрольною (табл. 4.1).

У хворих 2 групи встановлено підвищення ЛГ, ФСГ – у 31,4 % жінок (табл. 4.1), особливо при безплідді, на тлі зниження АМГ (46,6 %). У 22,8 % пацієнток з ендометріоїдними кістами яєчників спостерігався підвищений рівень ПРЛ (620,9 – 843,5 мМО/л).

Гормональні порушення гонадотропної функції гіпофізу найчастіше виявлялися у підлітків і жінок з ретенційними та ендометріоїдними кістами яєчників на тлі порушень менструальної функції та/або безпліддя.

Що стосується поглибленого вивчення нових патогенетичних ланок виникнення пухлино подібних утворень яєчників, то необхідно розширювати подальше вивчення характеру ендокринного профілю на новому рівні. В цьому плані при вивченні патологічних станів репродуктивної системи, особливо в пубертаті, привертає увагу вивчення ролі нового гормону – лептину, який ймовірніше за все відіграє певну роль у становленні пубертату у дівчат, оскільки він пов'язаний із масою тіла організму підлітка, що розвивається. Л було відкрито у 1994 році. Доказано, що Л синтезується адіпоцитами, які динамічно реагують на зміни ендокринно-метаболічної ситуації, тому що мають поверхневі нейромедіаторні і гормональні рецептори [54, 61, 80]. Таким чином, Л, який продукують клітини білої жирової тканини, є важливим регулятором енергетичного балансу, кількості жирової тканини організму і споживання їжі [54, 61, 80]. Л віднесений до класу гематопостінових цитокінів. Рецептор Л (ОВ-R) складається з одиночного білка, розташованого в мембрані: ОВ-R відноситься до родини рецепторів цитокінів класу І. З'єднання Л і експресія ОВ-R знайдені в різних ділянках ЦНС, особливо в гіпоталамусі, а також у багатьох периферичних тканинах (жировій, легеневої, ниркової, скелетних м'язів, серця, гонад).

Загалом, історія відкриття Л бере початок з моменту формування «теорії ліпостату», згідно з якою гіпоталамус постійно отримує сигнали про концентрацію циркулюючого в крові невідомого ліпостатичного фактора, що доставляє інформацію про кількість накопиченого в організмі жиру, що регулює апетит, викликаючи зниження або збільшення вживання їжі, і таким чином, підтримуючи постійну кількість жиру в організмі.

Оскільки Л секретують диференційовані адипоцити, то головна детермінанта концентрації циркулюючого Л - жирова маса, рівень Л експоненціально зростає при збільшенні індексу маси тіла і коливається від 0,03 мкг/л у осіб з анорексією до ≥100 мкг/л у хворих з ожирінням. Л регулює утворення і накопичення жирової тканини в організмі, а також статеві особливості розподілу жирової клітковини [107, 118]. Лептинемія корелює з більшістю антропометричних показників. Оскільки важливим регулятором секреції цього гормону є маса тіла, з віком у дітей паралельно зі збільшенням маси тіла відбувається підвищення рівня Л [107, 118, 136]. Було показано, що у здорових дівчаток рівень Л з віком підвищується вдвічі: від 4,3 мкг/л у віці 5 років до 8,5 мкг/л в 15 років [107]. У регуляції секреції Л беруть участь майже всі гормональні чинники і перш за все - статеві гормони. Тестостерон пригнічує секрецію Л. Естрогени навпаки, збільшують його утворення. У жінок репродуктивного віку з нормальною менструальною функцією концентрація Л в сироватці вище, ніж у чоловіків з тією ж масою тіла [118].

У фундаментальних наукових роботах, що проводились за проектами національної академії наук США показано, що Л є трофічним фактором РС і коливання його рівня пов′язані із синхронізацією ЛГ та Е2 [118]. Рецептори цього гормону виявлені в різних органах, в тому числі статевої системи і на клітинних мембранах головного мозку [54, 61, 118]. Встановлено, що основною роллю Л є регулювання маси тіла [54, 61, 80, 118].

В наших дослідженнях у хворих з кістами яєчників та ЕП, рівень Л було досліджено у пацієнток основної групи і в контролі. Рівень Л в популяції має чітку залежність від віку пацієнток [80, 118]. У хворих в нашому дослідженні такої залежності не встановлено. Коливання рівню Л у хворих 1 та 2 груп мали чітку залежність із масою тіла обстежених і склали від 1,78 до 42,08 мкг/л (в контролі від 3,22 до 9,6 мкг/л).

Як вже вказано, Л, як гормональний сигнал, регулює масу тіла. Це підтверджується нашими дослідженнями, оскільки при проведенні кореляційного аналізу встановлено позитивний зв'язок між ІМТ і рівнем Л (індекс кореляції: r=0,67 у підлітків і r=0,58 у жінок, - р<0,05). Особливо тісний позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем Л виявлено у пацієнток з надлишковою масою тіла (при ІМТ>25 кг/м2).

Найвищі рівні Л спостерігалися у дівчат з КЯ та неврологічною патологією (ВД) на фоні ПМФ при ІМТ>25 кг/м2, підвищенні рівнів ФСГ та ПРЛ і у жінок з КЯ при підвищенні рівнів К та ЛГ з ІМТ у діапазоні 26-32 кг/м2 (частіше з ПМФ і/або безпліддям). Найнижчий рівень Л виявився у пацієнток із дефіцитом маси тіла. Концентрація Л у пацієнток з ПМФ в середньому по групах вірогідно переважала контрольні дані (р<0,05). Встановлено, що на відміну від здорових підлітків, у дівчат з кістами яєчників та ЕП рівень Л не мав позитивно зростаючої вікової динаміки, а виявлявся підвищеним при збільшенні маси тіла, так, як і у дорослих жінок. Крім того, у хворих 1 та 2 основної групи з кістами яєчників і ЕП без порушення менструальної функції рівень Л, аналогічний контрольним даним, було виявлено достовірно частіше.

Порівняльний аналіз концентрації стероїдних, гонадотропних гормонів і Л виявив тісну позитивну кореляційну залежність у підлітків з ретенційними кістами між рівнем Л і Е2 (r=0,75), Л та К (r=0,68) і у жінок з ендометріоїдними кістами між Л та Е2 (r=0,78).

Отримані дані підтверджують певну роль Л в патогенезі гормональних взаємовідносин при виникненні функціональних кіст яєчників у обстежених хворих.

**4.2. Функціональний стан яєчників та надниркових залоз у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку та характеру утворень яєчників**

Гормональний профіль хворих з КЯ щодо функціонального стану яєчників та надниркових залоз у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку та характеру утворень яєчників аналізувався на підставі вивчення даних вмісту гормонів Е2, ПРГ, К, Т у сироватці крові методом ІФА з використанням тест – наборів CIS Biointernation, Франція и показав наступне.

Оцінка середніх показників стероїдних гормонів виявилась не значно показовою, оскільки як правило, отримані дані були в межах референтних значень (середні дані представлені в таблиці 4.2).

При вивченні гормонального статусу в залежності від гістотипу КЯ встановлено, що середні рівні Е2, Т в досліджуваних групах також, як і середні концентрації базального рівня гонадотропінів не виходили за межі референтних значень.

Однак, при індивідуальному аналізі були встановлені наступні особливості. У хворих підлітків з кістами 1 групи виявлено порушення співвідношення Е2/ПРГ (у 35,8 % за рахунок абсолютного, чи відносного зниження рівня ПРГ у більшості хворих); підвищення рівня Е2 (у 35 % дівчат), зниження рівнів Е2 (у 20 % пацієнток) і ПРГ (74,4 %). У 59 % підлітків виявлено підвищення рівня кортизолу. Як правило, це були дівчата з екстрагенітальною патологією та ретенційними кістами яєчників із порушенням менструальної функції, яке виникало у значної їх кількості на фоні гострого або хронічного стресу при наявності неврологічних порушень, частіше – вегетативної дисфункції.

*Таблиця 4.2*

**Середні значення вмісту стероїдних гормонів**

**у пацієнток з кістами яєчників**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  обстежених | Статистич  ний  показник | Естрадіол  (Е2) пг/мл | Прогестрон  (ПРГ)  нмоль/л | Тестостерон  (Т) нмоль/л | Кортизол (К)  нмоль/л |
| 1 основна група  (підлітки) | n  M±m  Me | 36  89,12±19,2  84,16 u | 36  1,23±0,17  1,02u | 25  1,26±0,45  1,41 | 25  397,37±67,58  365,88 u |
| 2 основна група  (жінки) | n  M±m  Me | 29  111,02±24,4  102,35 | 29  4,93±1,9  4,34 | 34  2,60±0,47  2,2 | 34  336,21±84,5  196,59 |
| Здорові дівчата-підлітки (контроль) | n  M±m  Me | 16  68,25±27,8  58,32 | 16  3,29±0,4  3,05 | 16  2,09±0,33  2,17 | 16  262,31±29,8  229,61 |
| Здорові жінки (контроль) | n  M±m  Me | 12  176,51±31,8  147,68 u | 12  5,39±1,2  5,21 | 12  2,13±0,35  2,16 | 12  351,22±44,9  299,67 |

Примітка. u - р<0,05 вірогідність розходжень в порівнянні з контрольною групою за критерієм Вілкоксона-Мана-Уітні

У хворих жінок молодого репродуктивного віку 2 групи середні значення гормональних показників також мали великий розкид (табл. 4.2). Проведено індивідуальний аналіз рівнів стероїдних гормонів у жінок молодого репродуктивного віку. Встановлено як зниження Е2 (28,6 %), і ПРГ (40 %), так і підвищення Е2 (36,6 %)  - особливо у жінок з ендометріоїдними кістами яєчників. Вищевикладене дає підставу говорити про порушення у хворих на ендометріоїдні кісти кооперативних взаємодій всередині ендокринної системи. Слід відмітити, що гормональні порушення найчастіше виявлялися у жінок також, як і у підлітків з ретенційними кістами яєчників на тлі порушень менструальної функції.

Поряд зі зміненням рівня естрадіолу, індивідуальний аналіз встановив, що рівень тестостерону також набував підвищення у частини обстежених в основній групі, частіше у дорослих жінок. Більш того, проведення кореляційного аналізу встановило помірну негативну залежність між рівнем Т та АМГ (r=-0,49). Не мали суттєвого кореляційного зв’язку з рівні ЛГ та ПРГ. У старших дівчат і жінок при недостатності лютеїнової фази рівень ПРГ вірогідно знижувався у порівнянні з однолітками групи контролю.

**4.3. Оцінка оваріального резерву у хворих з кістами яєчників з урахуванням віку та характеру утворень яєчників**

На сьогоднішній день першорядне значення має вивчення факторів, що впливають на фолікулогенез в яєчниках, які можуть перешкоджати овуляції і призводити до кістозного переродження яєчників [26, 40, 121]. Великий інтерес в оцінці репродуктивного потенціалу жінок представляє антимюлерів гормон (АМГ) (antimullerian hormone, mullerian-inhibiting substance), що є глікопротеїном і був виявлений у 1986 році як фактор, що викликає регресію мюлерових проток (маткових труб, матки і верхньої частини піхви) у плодів чоловічої статі [9, 90, 92]. Вважається, що у жінок АМГ синтезується клітинами гранульози преантральних і малих антральних фолікулів (менше 4 мм). У фолікулах великого розміру продукція гормону різко знижується і майже не визначається при досягненні фолікулом 8 мм і більше, зростає активність ароматази і, відповідно, продукція Е2. Є чітка зворотна взаємодія між продукцією Е2 і АМГ гранульозою предомінантного фолікула [9, 90]. Також було відзначено, що домінантні і атретичні фолікули містять вкрай низькі рівні АМГ [9]. У жіночих гонадах АМГ бере участь в переході «відпочиваючих» примордіальних фолікулів в фазу активного росту. Більш того, АМГ разом з ФСГ контролює процес відбору нових фолікулів, що знаходяться на стадії ранніх антральних фолікулів [91]. У літературі мало даних про роль ФСГ в регуляції експресії АМГ в ранню фолікулярну фазу, проте висловлюються припущення, що його експресія залежить від рівня ФСГ в меншій мірі, ніж експресія інгибіна В і Е2. На користь цього говорить той факт, що АМГ секретується преантральними фолікулами, які не зазнають впливу ФСГ, тому АМГ є більш незалежним і надійним маркером оваріального резерву, ніж інгибін В і Е2 [9, 90, 92].

Є також думки, що продукція AMГ не залежить від рівня ФСГ і не змінюється протягом менструального циклу. В силу цих причин AMГ і вважається маркером, що відображає величину пулу примордіальних фолікулів, тобто репродуктивного потенціалу пацієнтки. Зміна рівня AMT відбувається набагато раніше в процесі старіння яєчника, ніж зміни інших ознак. Рівень ФСГ в крові не підвищується до тих пір, поки менструальний цикл не стає нерегулярним, тоді як AMT значно змінений вже тоді, коли цикл ще не порушений, що краще виявляє жінок зі зниженою фертильністю (te Velde 2002; Burger 1999). Отже, рівень AMT в периферичній крові і фолікулярній рідині прямо пропорційно корелює з числом преовуляторних фолікулів, отриманих ооцитів і об'єктивно відображає стан оваріального резерву. Встановлено, що рівень АМГ протягом менструального циклу жінки залишається постійним і не сильно залежить від коливань гіпофізарних гонадотропінів, статевих стероїдів і інгибіну. Поодинокі вимірювання АМГ на будь-який день менструального циклу дають повну клінічну інформацію про стан оваріального резерву [92]. Як відомо, пряме вимірювання пулу прімордіальних фолікулів неможливо. Проте, кількість примордіальних фолікулів побічно відбивається числом зростаючих. Отже, фактор, що секретується переважно зростаючими фолікулами, буде відображати розміри пулу примордіальних. Таким чином АМГ, який секретується зростаючими фолікулами і може тестуватися в сироватці крові є маркером функціональної активності яєчників і діагностичним критерієм збереження фолікулярного апарату [9, 92].

Виходячи з цього, в нашій роботі проведено визначення рівня АМГ у обстежених 1, 2 основної групи і в контролі. Значення АМГ в контрольній групі не мали вікових відмінностей і знаходились в межах 2,8 – 5,3 нг/мл, в середньому – 3,8 нг/мл. В нашому дослідженні рівень АМГ виявився зниженим у підлітків з ретенційними кістами на тлі порушень менструальної функції за типом гіпоменструального синдрому і становив у цих хворих 1,23±0,5 нг/мл (р<0,05 у порівнянні з контролем). У дорослих жінок зниження вмісту АМГ у сироватці крові, що говорить про низький оваріальний резерв, виявлено у 46,6 % обстежених при коливанні показників гормону від 0,5 до 3,1 нг/мл, в середньому – 2,2±0,4 нг/мл (р<0,05). Це були жінки, як правило, з ендометріоїдними кістами на тлі безпліддя від 3 до 8 років. Встановлені статистично значимі позитивні і негативні кореляційні зв’язки між АМГ і ЛГ (r=0,67, - p<0,05), АМГ і ФСГ (r=- 0,44, - p<0,05), АМГ і Е2 (r=- 0,38, - p<0,05). Отримані дані підтверджують участь АМГ в порушенні фолікулогенезу, щодо формування ретенційних кіст, оскільки АМГ блокує ароматазу, що призводить до зниження рівня Е2, а в нашій роботі встановлена негативна кореляція між АМГ та Е2, що підтверджується підвищенням рівня Е2 при зниженні рівня АМГ у значної кількості обстежених.

Таким чином, результати, викладені в даному розділі, свідчать про виражені патологічні змінення в ендокринному стані пацієнток з кістами і екстрагенітальною патологією, порушення гонадотропної функції гіпофізу, гіпофізарно-яєчникових взаємовідносин. Встановлено наявність зниження оваріального резерву у жінок з кістами яєчників на фоні екстрагенітальної патології.

**РОЗДІЛ 5.**

**АНАЛІЗ РОЛІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ФОРМУВАННІ КІСТ ЯЄЧНИКІВ У ПІДЛІТКІВ ТА ЖІНОК МОЛОДОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

**5.1.** **Інтерпретація результатів клініко-мікробіологічного обстеження біоценозу піхви у хворих з кістами яєчників**

Вагінальний біотоп - це один з основних показників репродуктивного здоров'я жінки в різні вікові періоди. Склад вагінальної мікрофлори істотно відрізняється у дівчат в період пубертату і у жінок репродуктивного віку. Особливості статевої поведінки мають вплив на формування біоценозу піхви та розвитку запальних захворювань статевої системи жінок незалежно від їх віку [7, 11, 13, 31, 44, 45, 46, 58].

Доведено, що формування природної мікрофлори піхви в нормі є складним багатофакторним процесом, в основі якого лежить взаємодія гормональної системи з імунологічними і віковими особливостями організму. При цьому домінуюче значення має функціональний стан яєчників, наявність лактофлори та фактори неспецифічного захисту організму. Важливу роль при цьому відіграє ступінь колонізації мікроорганізмами піхви і цервікального каналу: масивна колонізація сприяє розвитку інфекційного процесу [24, 44, 45, 46].

У новонародженої дитини жіночої статі піхва є стерильною, але вже через 12 годин після народження слизова заселяється бактеріями, серед яких переважають лактобацили (палички Додерлейна). Останні розщеплюють глікоген піхвового епітелію з утворенням молочної кислоти, що формує кислу реакцію піхвового середовища, яка і захищає слизову від контамінації екзогенними мікроорганізмами. До 20-го дня життя материнські гормони (прогестерон, естрогени), що забезпечують проліферацію вагінального епітелію і його високий ступінь насичення глікогеном, виводяться з організму. Мазок приймає атрофічний характер - епітелій стоншується, лактобактерії зникають, реакція середовища стає слабо-лужною або нейтральною. При цьому піхва заселяється коковою і бацилярною флорою [1, 5, 7, 68, 72] .

Найбільша частота вульвовагинитів припадає на «нейтральний» період і складає, за даними різних авторів, 82-85 % у структурі гінекологічної захворюваності. У віці після 9 років підвищується естрогенна секреція і знову відбуваються зміни у вагінальному епітелії у вигляді посилення проліферації, дозрівання і накопичення глікогену, і до 10 років життя дівчинки починається заселення слизової піхви лактобацилами зі зміщенням рН середовища в кислу сторону [5, 11,18] .

В перші роки періоду статевого розвитку в аналізах піхвових виділень здорових дівчаток переважає лактофлора. Подалі, з підвищенням естрогенної стимуляції відбувається подальше дозрівання піхвового епітелію, розмноження лактобацил і до середини пубертату рН піхвового середовища стає кислою, наближаючись до стану, характерному дорослим жінкам репродуктивного віку [24, 25, 68].

Нормобіотичне існування ендогенної мікрофлори забезпечується, крім колонізаційної резистентності, гормонально-трофічними циклічними змінами в слизовій оболонці піхви, продукцією речовин, що володіють антимікробними властивостями (лізоцим, бактеріоцини тощо), місцевих факторів імунного захисту (активатори фагоцитарної і ферментативної активності). Характер мікрофлори піхви змінюється з віком, трансформуючись з лактозалежного (в репродуктивному віці) в анаеробний (в постменопаузі). Інфікування піхви відбувається найчастіше статевим шляхом, а також в результаті лікування антибіотиками будь-яких інфекційних захворювань (активація ендогенної патогенної мікрофлори), при проведенні різних діагностичних і лікувальних інвазивних маніпуляцій.

Але, дуже часто мікробіота піхви як у юних пацієнток, так і у дорослих жінок відрізняється від норми. Цьому сприяють різні фактори, від яких залежить зміна нормобіоценозу піхви. Мають значення рівень естрогенної насиченості, адекватність гігієнічних заходів, щодо виключення агресивного мікробного антагонізму, порушення імунної компетентності піхвової екосистеми, наявність та кількість сексуальних партнерів, наявність, характер, тривалість терапії антибіотиками, противірусними, антимікотичними та іншими препаратами [7, 11, 13, 21, 156].

Отже, порушення біоценозу піхви у жінок різного віку – від пубертату, до менопаузи, - одна з важливих проблем сучасної гінекології.

За даними ВООЗ, анаеробно- аеробні асоціації мікроорганізмів обумовлюють гострі запальні захворювання в 25-60 % випадків, друге місце за частотою займають гонококи (25-50 %), на третьому місці – хламідії (25-30 %). У всіх країнах світу відзначається тенденція до збільшення частоти запальних захворювань вірусної етіології [58, 64, 72, 84].

Сучасні клініко-лабораторні дослідження у хворих запальними процесами геніталій показали, що роль анаеробної мікрофлори полягає в тому, що вона володіє потенціючим впливом на ріст і розмноження аеробів Згідно з матеріалами робіт останнього десятиліття, анаеробні мікроорганізми найчастіше зустрічаються в поєднаннях з грампозитивними (ентерококи ) і грамнегативними (кишкова і синьогнійна палички) аеробами [31, 36, 88, 105]. В умовах експерименту доведено, що анаеробно-аеробні спільноти більш стійкі до фагоцитозу і внутрішньоклітинного знищення, тому що вони продукують більш повний набір найважливіших ростових факторів. Тому такі змішані мікробні асоціації володіють синергічним потенціалом, що підвищує їх патогенну роль у розвитку запальних процесів. [36, 38].

Клінічними проявами наявності кіст яєчників у обстежених в нашій роботі хворих здебільшого були періодичні болі у нижній частині живота, які посилювалися в середині циклу або напередодні менструацій, з іррадіацією болю в зону промежини (поперековий та крижовий відділи), порушення менструального циклу, виділення слизово-гнійного характеру, іноді підвищення температури тіла, загальна слабкість, часте сечовипускання, безпліддя та запальні процеси геніталій в анамнезі у дорослих жінок 2 групи і вульвовагініти в анамнезі у підлітків 1 групи.

При аналізі скарг і результатів об’єктивного гінекологічного обстеження встановлено, що патологічні виділення зі статевих шляхів були у 21 (35 %) пацієнтки 1 групи і у 44 (73,3 %) жінок 2 групи (р<0,05). У зв’язку з цим у хворих з кістами яєчників проведені дослідження вагінального біотопу.

Мікробіологічне обстеження в нашому дослідженні було комплексним, включало результати бактеріоскопічного, бактеріологічного та серологічного обстеження.

При аналізі бактеріоскопічних досліджень виділень із піхви обстежених в роботі хворих встановлено, що у кожної четвертої дівчини 1 групи та у кожної другої пацієнтки 2 групи спостерігалась підвищена кількість лейкоцитів, тоді як в контрольній групі цей показник складав лише 5,5 % та 7,1 % (р<0,05). Комплексне мікробіологічне обстеження пацієнток з кістами встановило наявність у них значного порушення мікробіоцинозу статевих шляхів. При цьому основна роль належала умовно-патогенним мікробним факторам та асоціаціям неспецифічних інфекційних агентів: *nterococcus faecali, Escherichia coli, Candida albicans,  Streptococcus sangius, Corynebacterium minutissinium, Acinetobacter enoffi, Staphylococcu epidermalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis, Klebsiella pneumonia.*

Згідно з отриманими нами даними, в 90 % випадків у дівчат-підлітків, у яких були менструації, мікроскопія мазка свідчила про присутність більше 40 видів мікроорганізмів, титр яких коливався в межах 10⁴-10⁸ КУО/мл. Були присутні лактобацили в титрі 10⁶-10⁸ КУО/мл з високою перекисною активністю (93-95 %). Факультативні анаероби виявлялися у 80,2 %, превалювали коагулазонегативні стафілококи в титрах не більше 10⁴ КУО/мл. Суворі анаероби виявлялися в 14,3%, уреаплазми - у 25,2 %, мікоплазми - у 19,8 %, гарднерели - в 2,5 % випадків і в титрах не більше 10⁴ КУО/мл. В даний віковий період відзначається поява ритмічної фізіологічної гіпертранссудації вагінального епітелію у вигляді слизових виділень. Значно збільшується кількість епітеліальних шарів і кольпоцитологічна картина наближається до такої у дорослої жінки. У 10 % сексуально активних дівчат-підлітків мікрофлора відповідала такій у пацієнток 2 групи.

Біотоп піхви жінок молодого репродуктивного віку включав в себе 10⁵-10⁷ КУО/мл. Зустрічались Н2О2-продукуючи факультативні лактобацили, дифтероїди, стафілококи, стрептококи, кишкова паличка, гарднерела і облігатні анаероби.

У обстежених контрольної групи показники піхвового вмісту вірогідно відрізнялись від таких в основній групі. В контролі піхвовий вміст характеризувався значною кількістю лактофлори – 88-94 %. Виявлялись також Staphylococcus epidermalis, Candida albicans, E. coli не більше, як 10³-10⁴ КУО/мл (р<0,05).

У підлітків 1 групи патологічна мікрофлора була визначена у 16 (26,7 %) випадків, а серед жінок 2 групи - у 38 (63,3 %) (р<0,05). У пацієнток 1 групи асоціації мікроорганізмів зустрічались у 45 % випадків, у жінок 2 групи – у 89 % випадків (р<0,05).

У більшості жінок 2 групи (65 %) спостерігались асоціації двох (у 30-36,1 %), трьох (у 24-28,9 %) і більше збудників, удвічі частіше при хронічних запальних захворюваннях геніталій.

**5.2. Цитокіновий профіль у пацієнток з кістами яєчників**

Враховуючи встановлені зміни біотопу статевих шляхів у значної кількості обстежених як підлітків, так і дорослих жінок, ми провели дослідження імунологічного стану пацієнток шляхом визначення цитокінового профілю їх організму.

Сьогодні доведено, що цитокіни є низькомолекулярними білковими регуляторними речовинами, гормоноподібними імуномодуляторами, невеликими пептидними інформаційними молекулами, які мають молекулярну масу, що не перевищує 30 кД. Їх основними продуцентами є лімфоцити. Крім лімфоцитів, їх секретують макрофаги, гранулоцити, ретикулярні фібробласти, ендотеліальні клітини і інші типи клітин. Вони регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії, визначають виживаність клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на патологічні впливи. Вони грають роль медіаторів при імунній відповіді та інших фізіологічних і патологічних процесах в організмі. У ході імунної реакції цитокіни регулюють всі ланки імунної системи, що супроводжують імунну відповідь: розмноження і диференціювання попередників і самих імунокомпетентних клітин, регулюють функцію макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів і тучних клітин. Цитокіни активні в дуже малих концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію із специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані цитоплазми. Утворення і секреція цитокінів відбувається короткочасно і строго регулюється [38, 39, 72] .

Всі цитокіни, а їх в даний час відомо більше 30, за структурними особливостями і біологічною дією діляться на кілька самостійних груп. Угруповання цитокінів за механізмом дії дозволяє розділити цитокіни на наступні групи: прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни 1, 2, 6, 8, ФНО, інтерферон γ); протизапальні, що обмежують розвиток запалення (інтерлейкіни 4, 10, TGFβ); регулятори клітинного та гуморального імунітету - (природного або специфічного), що володіють власними ефекторними функціями (противірусними, цитотоксичними).

Спектри біологічних активностей цитокінів в значній мірі перекриваються: один і той же процес може стимулюватися в клітині більш ніж одним цитокіном. У багатьох випадках в діях цитокінів спостерігається синергізм. Цитокіни - антигенноспецифічні чинники, тому специфічна діагностика інфекційних, аутоімунних і алергічних захворювань за допомогою визначення рівня цитокінів неможлива. Але визначення їх концентрації в крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин; про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і про прогноз захворювання.

Цитокіни, як регуляторні фактори, відіграють важливу роль у розвитку імунної відповіді за клітинним або гуморальним типом, в протипухлинних, трансплантаційних процесах, антибактеріальних та противірусних реакціях В даний час розуміння функціональної значущості цитокінів значно розширене. Доведено, що цитокіни регулюють активність гормональної осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози [39, 96, 103, 111, 114] .

У нормі цитокіни, утворені при первинній імунній відповіді, практично не надходять в кровотік, не роблять системних ефектів, тобто має місце локальний характер їх дії. Визначення в периферичній крові високих рівнів цитокінів завжди свідчить про порушення принципу локальності функціонування цитокінової мережі, що може спостерігатися при інтенсивних, довгостроково поточних запальних, аутоімунних процесів, сепсису, онкологічних захворюваннях, що супроводжуються генералізованою активацією клітин імунної системи. Генералізований характер вивільнення цитокінів проявляється низкою системних ефектів. Найбільш вивчені локальні та системні ефекти прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 у відповідь на вплив липополисахарида клітинної стінки бактерій [39, 114].

ІЛ-1 - продукується головним чином моноцитами і макрофагами. В даний час під назвою ІЛ-1 об'єднані два поліпептиди, що позначаються ІЛ-1а та ІЛ-1R. У людини головною формою є ІЛ-1R, що секретується активованими макрофагами/моноцитами. ІЛ-1Rα існує в основному у вигляді мембранної форми. Основні ефекти - активація В- і Т- лімфоцитів, стимуляція стовбурових клітин. ІЛ-1 регулює функції ендотелію та системи згортання крові, індукуючи прокоагулянтну активність, синтез прозапальних цитокинів, експресію на поверхні ендотелію адгезійних молекул, що забезпечують прикріплення нейтрофільних лейкоцитів і лімфоцитів, стимулює вихід нейтрофілів у вогнище запалення. Треба також зазначити, що ІЛ-1 є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції, дуже швидко активує практично всі типи клітин, що беруть участь у формуванні локальної запальної реакції, включаючи фібробласти, ендотелій, резидентні макрофаги і всі типи лейкоцитів крові. Що до ІЛ-6, то він продукується Т-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Веде себе одночасно і як гемопоетичний фактор росту і як лімфокін (в останньому випадку мають на увазі посилення диференціації В-лімфоцитів і посилення активації Т-лімфоцитів) [38, 39, 96, 103, 111, 114].

Дуже важливим у визначенні цитокінового статусу є ФНП-α. Фактор некрозу пухлини в низьких концентраціях, що виробляються активованими мононуклеарними фагоцитами, Т-лімфоцитами, природними кілерами, а також у меншій мірі огрядними клітинами, надає ряд імуномодулюючих ефектів: активує нейтрофіли; індукує синтез ІЛ-1, ІЛ-6, хемокінів, запускаючи цитокіновий каскад; надає активуючий ефект на систему комплементу; сприяє утворенню антитіл В-клітинами; викликає експресію молекул адгезії на ендотелії судин, що сприяє залученню у вогнище запалення нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, поряд з підвищенням адгезивних властивостей самих лейкоцитів і клітин імунної системи; знижує синтез тромбомодуліна на клітинах ендотелію; надає інтерфероно-подібний ефект; збільшує продукцію простагландину Е2 і колагенази, стимулює зростання фібробластів. Системні ефекти ФНП-α проявляються у вигляді пірогенного ефекту, який реалізується шляхом підвищення синтезу простагландинів, стимульований клітинами гіпоталамуса (поряд з IЛ-1 діє як ендогенний пироген) Крім того, спостерігається стимуляція утворення в печінці протеїнів гострої фази С-реактивного білка, α-2-макроглобуліну, сироваткового амілоїду А, фібриногену, лектину, поряд зі зниженням альбуміну і трансферину [39]. Тривала дія ФНП-α пригнічує активність стовбурових клітин червоного кісткового мозку і може вести до лімфопенії і імунодефіцитних станів. Близьким до ФНП з біологічної активності є IЛ-1, який бере участь у гострофазовій відповіді, проявляє пірогенний, прокоагуляціонний, імуномодулюючий ефекти, стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини [38, 39, 114].

Усе вищевикладене дало підстави для вивчення можливої ролі імунологічних чинників у формуванні патогенетичних ланок виникнення кіст яєчників у дівчат і жінок, особливо, при наявності екстрагенітальної патології, яка може серйозно впливати на імунологічний стан організму.

Отже, у відповідності до мети та завдань дослідження, в роботі проведено вивчення показників цитокинів: IЛ-1β, IЛ-1RA, IЛ-6, ФНП-α.

В ході дослідження встановлені значні зсуви цитокінового профілю у хворих з кістами яєчників у порівнянні із обстеженими контрольної групи.

Результати отриманих даних представлені в таблиці 5.1

*Таблиця 5.1*

**Середні значення показників цитокінів у пацієнток з кістами яєчників**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  обстежених | Стат.по-  казник | IЛ-1β | IЛ-1RA | ІЛ-6 | ФНП-α |
| 1 основна група  (підлітки) | n  M±m  Me | 17  13,8±2,3u  5,7 | 17  2149,3±453,3 u  2236,2 | 17  11,8±0,6  11,1 | 17  5,7±1,1 u  5,3 |
| 2 основна група  (жінки) | n  M±m  Me | 19  26,7±6,2u  23,3 | 19  1912,8±304,8u  1512,6 | 19  14,9±1,5  13,1 | 19  6,4±0,9 u  5,6 |
| Здорові дівчата-підлітки (контроль) | n  M±m  Me | 11  7,2±0,5  2,6 | 11  456,7±87,9  431,6 | 11  8,9±2,3  8,1 | 11  2,2±0,3  2,1 |
| Здорові жінки (контроль) | n  M±m  Me | 14  14,1±8,8  7,28 | 14  593,55±90,9  572,13 | 14  9,1±0,9  7,86 | 14  3,2±0,9  2,9 |

Примітка. u - р<0,05 вірогідність розходжень в порівнянні з контрольною групою за критерієм Вілкоксона-Мана-Уітні

Індивідуальний аналіз означених показників дозволив встановити, що у дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку наявність пухлин і пухлино подібних утворень яєчників супроводжується значними імунологічними зсувами організму. Прозапальні цитокіни виявилися підвищеними у 64,7 % пацієнток 1 групи і у 78,9 % жінок 2 основної групи.

**5.3. Функціональний стан ендотелію у обстежених хворих**

Сьогодні відомо, що судинний ендотелій виконує ключову роль у регуляції тонусу судин, зростанні судин, при процесах адгезії лейкоцитів і в балансі профібрінолітичної і протромбогенної активності. Судинний ендотелій – високоспеціалізований, метаболічно активний моношар клітин, що вистилає всі судини організму людини. Ендотеліальні клітини, специфічно реагуючи на різні молекулярні сигнали, генеруються як локально, так і дистантно, виконують різноманітні функції, у тому числі селективні, транспортні та бар'єрні, беруть участь у метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі різноманітних цитокінів, ангіогенезі, регулюють процеси згортання крові та агрегації тромбоцитів, судинний тонус і імунозапальні реакції [15, 65, 160].

Ендокринна активність ендотелію залежить від його функціонального стану, який значною мірою визначається інформацією, що надходить та їм сприймається. На ендотелії знаходяться численні рецептори до різних біологічно активних речовин, він сприймає також тиск і об'єм рухомої крові - так звана напруга зсуву, стимулююча синтез протизгортаючих і судиннорозширювальних речовин. Якщо функції ендотелію в нормі, то переважає вазодилятуюча дія ацетилхоліну. При пошкодженні ендотелію рівновага порушується в бік вазоконстрикції. Ця нерівновага між вазодилятацією і вазоконстрикцією характеризує стан, який називають ***ендотеліальною дисфункцією*** [15, 65].

На сьогоднішній день одним з найбільш значущих регуляторів функціонального стану ендотелію судин є ендотелін. Ендотелін відноситься до числа біологічно активних біциклічних поліпептидів широкого спектру дії. Вперше про роль ендотеліальних клітин, як регулятора судинного тонусу, написали вчені у 1980 році. У 1988 р. M. Yanagisava et al. охарактеризували вазоконстріктор ендотеліального походження як пептид, що складається з 21 амінокислотного залишку, і назвали його endothelin. Подальші дослідження показали, що існує сімейство ендотелінів, яке складається, щонайменше, з чотирьох ендотелінових пептидів з подібною хімічною структурою.

В даний час вивчена структура ендотеліну-1, ендотеліну-2 і ендотеліну-3. У мишей виділений ендотелін-4 або вазоактивний кишковий констріктор (vasoactive intestinal constrictor - VIC), який, як вважають, є мишачим варіантом ендотеліну-2. Ендотелін-1 є найпоширенішим із сімейства ендотелінів і найпотужнішим вазоконстриктором, який в 10 разів сильніше ангіотензину II і в 100 разів перевищує ефект норадреналіну [10, 15, 65].

Значна кількість ендотеліну-1 утворюється в ендотеліальних клітинах і може синтезуватися в клітинах м'язів судин, нейронах, астроцитах, ендометрії, гепатоцитах, мезангиоцитов, клітинах Сертолі, ендотеліоцитах молочних залоз. Ендотелін-1 не накопичується в ендотеліальних клітинах, однак швидко утворюється під впливом адреналіну, ангіотензину-II, вазопресину, тромбіну, цитокінів і механічного впливу. Гіпоксія при деяких пухлинах також веде до вироблення ендотеліну, що в свою чергу призводить до прогресування захворювання. Отже, утворення ендотеліну-1 виникає безпосередньо під дією головних стимулів, таких як гіпоксія, ішемія і гострий стрес. [10, 15].

В сучасній науковій літературі доведено, що існують прямі і непрямі ефекти ендотеліну. До прямих ефектів належить вплив на гладкі м'язи судин. При їх взаємозв'язку відбувається вазоконстрикція, активація мітогенезу, проліферація клітин і фіброз інтими з підвищенням жорсткості судин. До опосередкованих - вивільнення з ендотелію вазоактивних факторів (оксиду азоту, простацикліну і натрійуретичного пептиду передсердь), що призводять до релаксації судин. Крім цього, ендотеліни впливають на секрецію гормонів гіпофіза і надниркових залоз, пригнічують ефекти вазопресину в нирках, а також збільшують реакції серця на симпатичні стимули, підвищують судинну проникність, активують нейтрофіли і опасисті клітини. Ендотеліни причетні до імуномодулюючих ефектів внаслідок активації Т-лімфоцити в вилочковій залозі і посилюванні імунної відповіді. Доведено також, що вимірювання рівня ендотеліну-1 дозволяє виявити тяжкість порушень мікроциркуляції (зокрема, органу зору). Встановлена можливість ендотеліну-1 стимулювати меланогенез [15, 65].

На мембранах клітин різних органів і тканин розташовані три види ендотелінових рецепторів (A, B, C), які є по природі глікопротеїдами. Вміст ендотеліну і кількість рецепторів регулюється безліччю факторів. Так, ішемія збільшує кількість ендотелінових рецепторів, а підвищення концентрації ендотеліну-1 і ангітензіну-II зменшує їх кількість.  Таким чином, ендотелін є найбільш потужними з відомих ендогенних вазоконстрикторів, ефекти яких опосередковані через всі відомі системи ендогенної регуляції судинного тонусу [65, 78].

Стан ендотеліальної системи тісно пов'язаний з функціонуванням жіночої статевої системи. Вважається, що епітеліальні клітини ендометрію людини є джерелами ендотеліну, а його реліз залежить від стадії менструального циклу, при якій змінюється ендометрій. Циклічні зміни ендотеліну і його мРНК відбуваються при нормальному менструальному циклі, а відмінності, які спостерігаються при аномальних маткових кровотечах, узгоджуються з роллю ендотеліну в контролі менструальної кровотечі. Зв'язок епітеліальних клітин і ендотеліну ще не до кінця вивчений. Чи є вони джерелом ендотеліну, чи важлива роль ендометрія для регенерації після менструації або в вазоконстрикції, при зупинці менструальних кровотеч, - ще належить визначити. Потенційна роль для ендотеліну в регулюванні менструальної кровотечі підтверджується дослідженнями на ендометрії. Salamonsen L.A., Marsh M.M., Findlay J.K. провели дослідження на двох групах жінок, у яких були патологічні маткові кровотечі: Імунореактивність ендотеліну-1 в епітелії ендометрію була помітно знижена в порівнянні з нормальним менструальним циклом і не змінювалася циклічно, в той час як нейтральна ендопептідаза (NEP) імунореактивності, особливо в епітелії, була збільшена. Таким чином, ендотелін може бути залучений до менструальної кровотечі, як судинозвужувальний фактор до початку менструації, коли звуження судин є інтенсивним і, згодом, коли він може знадобитися в припиненні менструальної кровотечі. Крім того, мітогенна дія ендотеліну може грати певну роль в регенерації ендометрію та реконструкції протягом менструального циклу, особливо після менструації. Демонстрація позасудинного ендотеліну в ендометрії показала, що він є потужним вазоконстриктором, який може діяти на спіральні артеріоли, щоб здійснити потужне і стійке скорочення гладкої мускулатури судин [65, 78].

Однак, потенційний патофізіологічний внесок ендотеліну залишається до кінця невизначеним. Подібне різноманіття його функцій, а також недостатня вивченість даного пептиду дозволяє вважати дослідження актуальним, що й обумовило визначення його можливої ролі в патогенезі формування кіст яєчників в нашому дослідженні.

В нашій роботі ендотелін-1 вивчався для розширення патогенетичних уявлень про запуск механізмів формування кіст яєчників в періоді статевого розвитку і в молодому репродуктивному віці.

При обстеженні пацієнток групи контролю нам не вдалося виявити вікових відмінностей. Визначення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові, що проведено у дівчат-підлітків і у дорослих жінок з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології, показало наступне. Встановлено, що рівень ендотеліну-1 у більшості хворих з кістами яєчників у порівнянні із контрольною групою має значне підвищення (таб. 5.2).

*Таблиця 5.2*

**Показники ендотеліну-1 у хворих з кістами яєчників**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний  показник | Основна група  (1 – підлітки) | Основна група  (2 – дорослі жінки) | Контрольна група |
| ЕТ-1 (нг/мл) | n  M±m  Me | 16  39,2 u± 17,6  34,4 | 24  43,02 u±20,1  39,9 | 19  16,4±3,6  14,8 |

Примітка. u - р<0,05 вірогідність розходжень в порівнянні з контрольною групою за критерієм Вілкоксона-Мана-Уітні

Проведений множинний кореляційний аналіз показників ендотеліну-1 встановив його тісний позитивний кореляційний зв'язок із цитокинами: IL-1β (r=0,64); ФНП-α (r=0,52) і гормонами ( рис. 5.1, 5.2).

Отримані дані, щодо вірогідного підвищення рівня ендотеліну-1 у хворих з кістами яєчників та тісний кореляційний зв'язок між ендотеліном-1, прозапальною цитокінемією і гормонами у обстежених хворих, може свідчити про їх безпосередню участь у формуванні патологічного процесу жіночої статевої системи в організмі, формуванні у даних хворих ***ендотеліальної дисфункції*** на фоні гормонального та імунологічного дисбалансу. Поєднання на ендотелії антикоагулянтів і вазодилататорів у фізіологічних умовах є основою для адекватного кровотоку, особливо в судинах мікроциркуляції. Зрозуміло, що при наявності ендотеліальної дисфункції може відбуватись порушення нормального функціонування мікроциркуляторного русла, яке може спостерігатись в яєчниках, призводячи не тільки до порушень їх функціонування, а можливо і бути одним із тригерів формування кіст.



Рис. 5.1 **-** Деякі ланки патогенетичного механізму формування порушень пубертатогенезу у підлітків з кістами яєчників



Рис. 5.2 **-** Деякі ланки патогенетичного механізму функціонування репродуктивної системи у жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників

Таким чином, наявність ендотеліальної дисфункції може ускладнювати перебіг захворювання, щодо судинного компоненту, дуже важливого в патогенезі появи кіст, особливо ретенційних та ендометріоїдних. Останнє відіграє певну роль у розвитку клінічної картини гострого живота із больовим синдромом. У сукупності із імунологічними зсувами, що проявляються підвищенням рівнів цитокінів, все це може призводити до порушення функції яєчників, яке проявляється патологічним перебігом як періоду статевого розвитку так і порушенням функціонування статевої системи у молодих жінок, особливо на тлі екстрагенітальної патології (рис. 5.1, 5.2). Таким чином, формується порочне коло патогенетичних ланцюгів, щодо яєчникових утворень.

**5.4. Особливості морфологічної структури кіст яєчників у підлітків і жінок молодого репродуктивного віку**

В процесі верифікації діагнозу були встановлені показання для оперативного лікування хворих, що дало можливість дослідити морфологічну структуру видалених яєчникових утворень у обстежених пацієнток. Показання до операції включали симптоми ускладненого перебігу, які потребують екстреного хірургічного втручання, персистенцію кісти або зменшення її розмірів менше, ніж в 2 рази протягом 2-3 місяців, розміри кісти більш 5, 5-6 см, поєднання кісти з безпліддям та іншою патологією, що вимагає оперативного лікування.

В процесі діагностики і проведення оперативного лікування з подальшим гістологічним дослідженням встановлена структура яєчникових утворень у групах обстежених пацієнток (таблиця 5.3).

Виявлено, що у підлітків 1 групи майже у двічі частота ретенційних утворень переважала таку у хворих 2 групи, а ендометріоїдна кіста виявлена у 10 разів частіше у молодих жінок, ніж у підлітків (р<0,001). За характером ретенційні утворення у хворих 1 групи частіше були фолікулярними, а у пацієнток 2 групи частіше зустрічались кісти жовтого тіла.

У підлітків 1 групи частота зустрічаємості зрілої тератоми майже втричі переважала таку у жінок 2 групи (р<0,05),- (табл. 5.3).

Також звертає на себе увагу наявність параоваріальних кіст яєчників, які виявлені у 2,5 разів частіше у дорослих жінок, ніж у дівчат 1 групи (р<0,05) (табл. 5.3). Параоваріальні кісти розташовувались між листками широкої зв'язки матки. У 2 хворих 1 групи параоваріальні кісти мали папілярні розростання на внутрішній поверхні. Як правило, кісти у обстежених хворих були невеликими (5-6 см), але в одному випадку у дівчини Д., 16 років мала місце гігантська кіста, що займала майже всю черевну порожнину (розділ 3, рис. 3.4; 3.5).

Макроскопічно параоваріальні кісти мали округлу або овальну форму, тугоеластичну консистенцію, з прозорим рідинним водянистим вмістом, були зазвичай однокамерні, розташовувались в основному збоку і вище матки, із тонкою прозорою стінкою та судинною мережею, що складається з судин брижі маткової труби і стінки кісти.

*Таблиця 5.3*

**Структура кіст яєчників у обстежених пацієнток**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Структура кіст яєчників у обстежених хворих | Групи обстежених хворих | |
| 1 група - підлітки  (n=60) | 2 група - дорослі жінки (n=60) |
| Ретенційна кіста яєчника | 43 (71,7%) \* | 24 (40%) |
| Зріла тератома | 6 (10%) \* | 2 (3,3%) |
| Ендометріоїдна кіста яєчника | 2 (3,3%) | 20 (33,3%) \* |
| Проста серозна кіста яєчника | 5 (8,3%) | 6 (10%) |
| Параоваріальна кіста яєчника | 3 (5%) | 8 (13,3%) \* |
| Доброякісна муцинозна цистаденома яєчника | 1 (1,6%) | - |

Стінка складається з сполучної тканини і м'язових пучків, зсередини кіста вистелена циліндричним миготливим, кубічним і плоским однорядним або багаторядним епітелієм. По верхньому полюсу утворення, як правило, розташовувалась подовжена, деформована маткова труба. Частіше у наших хворих параоваріальні кіти зустрічались праворуч, а яєчник знаходився у задненижнього полюсу кісти, іноді по її нижній поверхні. Основним ультразвуковим маркером наявності параоваріальної кісти в нашому дослідженні була візуалізація окремо розташованого яєчника.

Консервативно проліковано 67 хворих основної групи з ретенційними кістами яєчників. Із 1 групи консервативну терапію отримали 43 дівчини-підлітка, із 2 групи консервативно проліковані 24 жінки молодого репродуктивного віку. Прооперовано 53 пацієнтки (17 із 1 групи і 36 із 2 групи). Після проведеного оперативного втручання макропрепарати ретельно оцінювались візуально і були направлені на гістологічне дослідження (рис. 5.3 – 5.9).

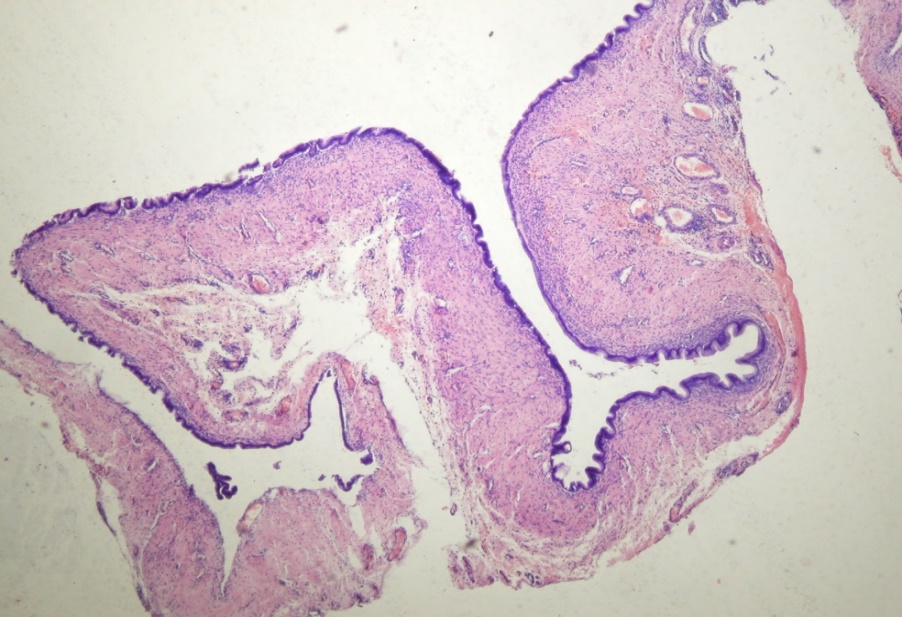
****

Рис. 5.3 **-** Хвора С, 16 років. Доброякісна муцинозна цистаденома яєчника (гематоксилін + еозин, збільшення х 400)

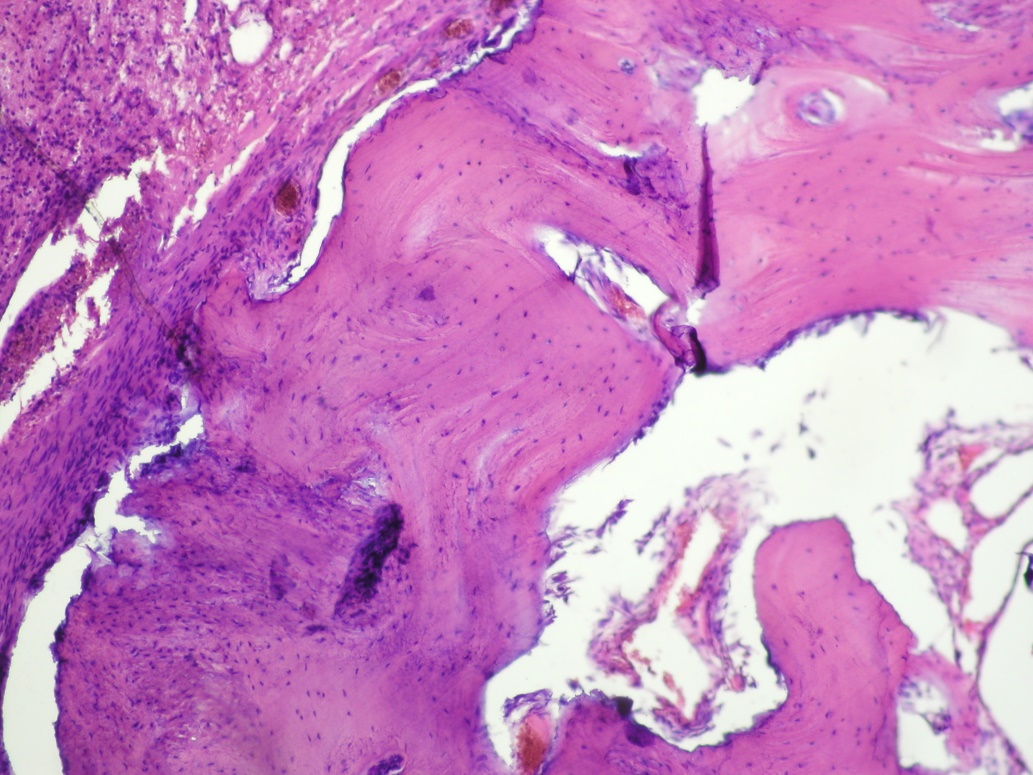
****

Рис. 5.4 - Хвора М., 14 років. Зріла кістозна тератома яєчника. Тканинні компоненти зрілої кістозної тератоми (гематоксилін + еозин, збільшення х 800)

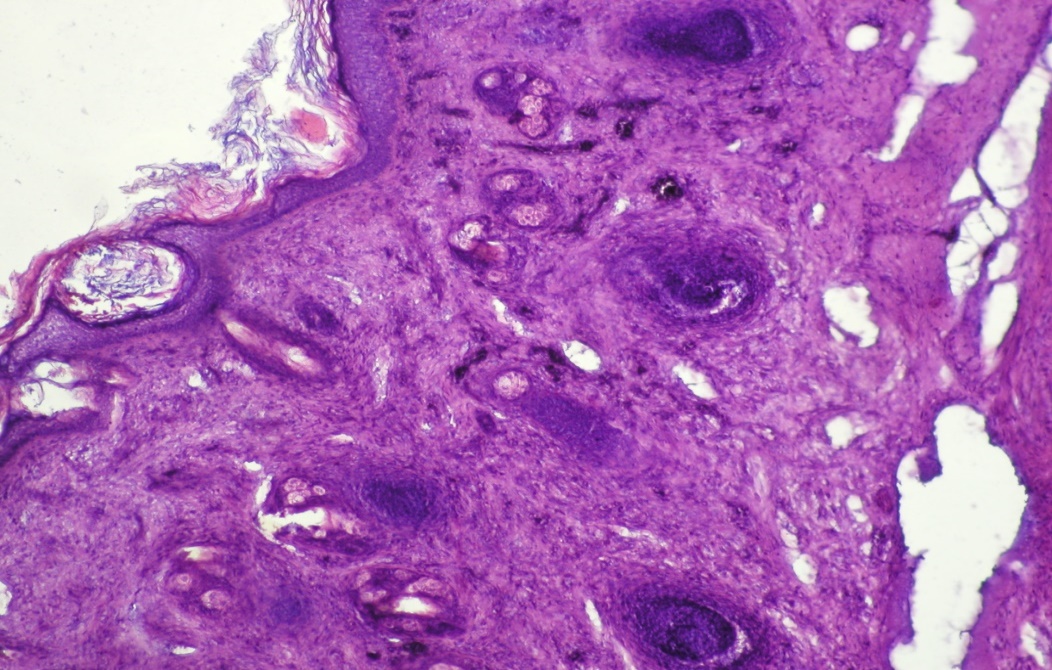


Рис. 5.5 - Хвора М., 14 років. Зріла кистозна тератома яєчника. Кісткові компоненти зрілої кістозної тератоми (гематоксилін+эозин, збільшення х 800)

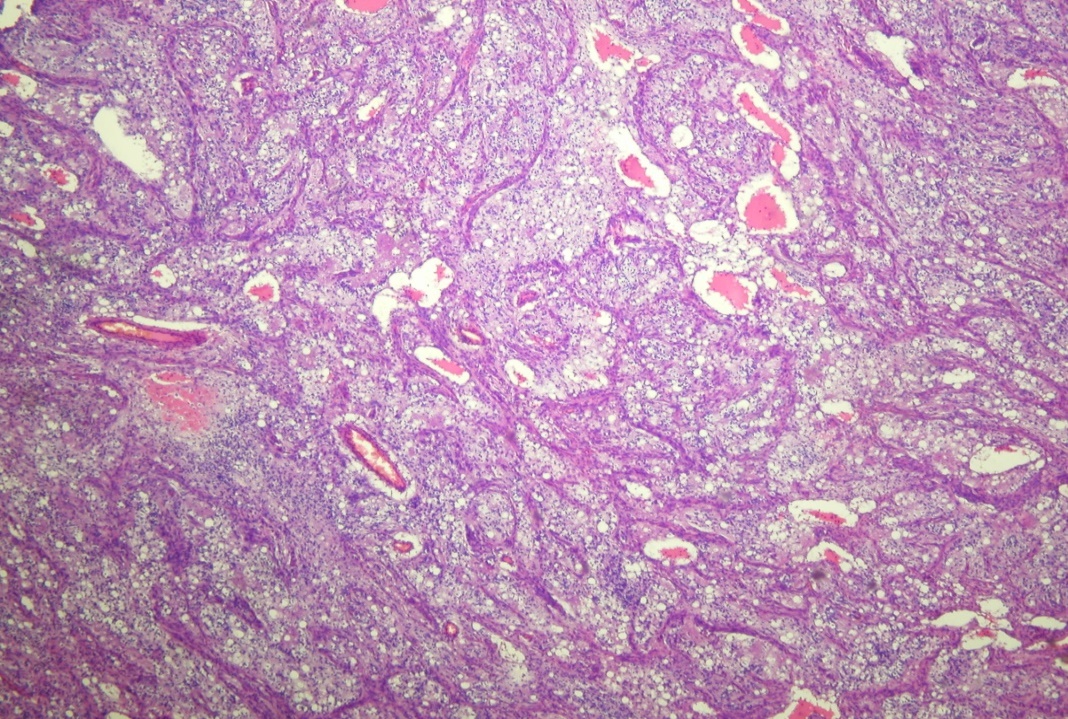


Рис. 5.6. - Хвора К., 29 років. Стінка дермоїдної кісти (гематоксилін+еозин, збільшення х 800)

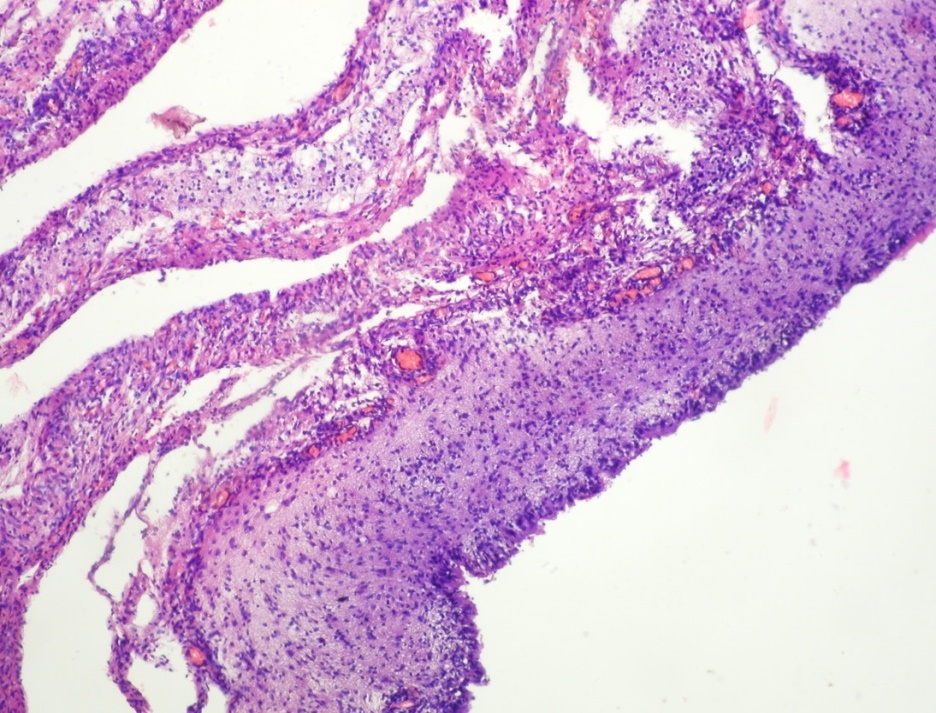


Рис. 5.7 **-**  Хвора Д., 15 років. Зріла кістозна тератома яєчника з крововиливами в стінці (гематоксилін+эозин, збільшення х 800)

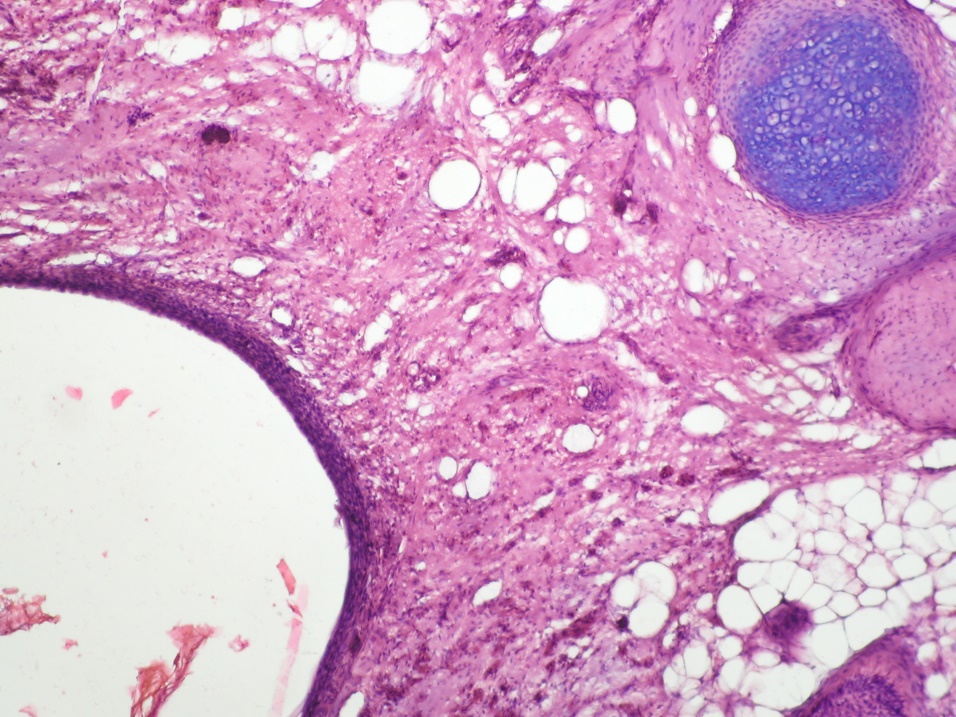


Рис. 5.8 - Хвора П., 15,5 років. Зріла кістозна тератома яєчника. Стінка кісти вистелена нейроглією (гематоксилін+эозин, збільшення х 800)

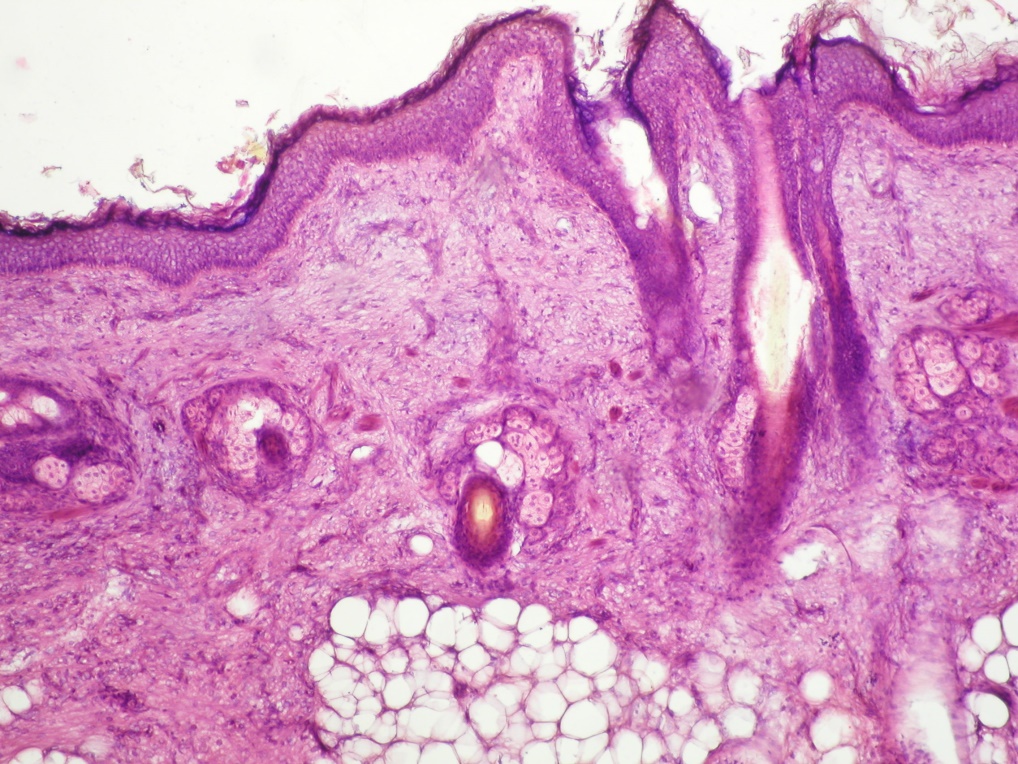


Рис. 5.9 **-**  Хвора Б., 21 року. Дермоїдна кіста. Жирова тканина, зрілий хрящ (гематоксилін+эозин, збільшення х 800)

Що стосується морфологічних характеристик хворих з ендометріоїдними кістами яєчників, які були виявлені у значної кількості дорослих жінок, слід зазначити, що на доопераційному етапі у 7 із 20 цих пацієнток 2 групи за показаннями було виконано фракційне діагностичне вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки. Під час гістологічного дослідження зіскрібків було діагностовано дисгормональну залозисту гіперплазію та поліп ендометрія. Патоморфологічне дослідження видалених під час операції препаратів ендометріоїдних кіст показало наявність залозисто-кістозного і кістозного варіантів їх гістологічної структури, що співвідноситься з даними інших авторів [2, 4, 33, 37, 47, 55]. Залозисто-кістозний варіант характеризувався наявністю в стінці множинних залоз і цитогенної строми з різноманітними клітинними елементами, епітелієм проліферуючого типу, великою кількістю артеріол з тонкою гладком'язовою стінкою. Для кістозного варіанту були характерні відсутність залоз, фіброзована строма, а також фіброзний і дистрофічний епітелій, в стінці кіст визначалися окремі судини з потовщеними склерозованими стінками.

Підводячи підсумки матеріалів даного розділу, слід зазначити, що у підлітків та жінок з кістами яєчників спостерігається значне порушення мікробіоцинозу статевих шляхів, в етіології якого основна роль належить умовно-патогенним мікробним факторам і асоціаціям неспеціфічних інфекційних агентів.

Характерним було достовірне переважання частоти зустрічаємості зрілої тератоми у підлітків у порівнянні з дорослими жінками і навпаки, ендометріоїдних та параоваріальних кіст у дорослих жінок проти дівчат – таблиця 5.3, - (р<0,05).

Резюмуючи даний розділ, слід зазначити важливість отриманих даних щодо участі деяких імунологічних показників, зокрема, цитокінового профілю, характеру мікробіоценозу піхви, даних морфологічних досліджень, визначення ролі ендотеліну і взаємозв’язків вказаних показників у деяких патогенетичних ланках формування пухлин і пухлинних утворень як у дівчат-підлітків, так і у жінок молодого репродуктивного віку, які мають екстрагенітальну патологію.

**РОЗДІЛ 6**

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ І ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ**

**6.1. Консервативне лікування обстежених хворих**

Консервативно проліковано 67 хворих основної групи з ретенційними кістами яєчників. Консервативне лікування проводилось хворим обох груп при наявності ретенційних утворень яєчників. У 1 групі - 43 (71,6 %); у 2 групі - 24 (40 %) пацієнткам. До лікувального комплексу включалось: антибактеріальна, розсмоктуюча, знеболююча терапія, нестероїдні протизапальні засоби, локальна протизапальна терапія (ректальні свічки), антигістамінні засоби, вітамінотерапія, загальнозміцнююче, фізіотерапевтичне лікування (ентеральна оксигенотерапія, електросон, гіпербарична оксигенація), пробіотики, фітотерапія.

Підставами для використання НПВС та локальної протизапальної терапії при консервативному лікуванні ретенційних утворень виявилися результати визначення рівнів ряду прозапальних цитокінів у нашому дослідженні, які свідчили про достовірне підвищення цих показників у хворих з кістами 1 і 2 груп (розділ 5.2). Крім того, виявлені в роботі зміни мікробіоцинозу піхви як у підлітків, так і у дорослих жінок не виключають впливу запального ланцюга у виникненні ретенційних кіст у пацієнток обох груп. При клінічному обстеженні хворих з ретенційними кістами у значної їх кількості встановлені порушення менструальної функції, часто виявлялася дисменорея. Отже, використання НПЗП у таких хворих, на наш погляд, виправдане щодо їх позитивної дії при наявності підвищення ряду прозапальних цитокінових показників. Можливо, також, що джерело ДМ при формуванні ретенційних яєчникових утворень пов'язане з ліпооксигеназним шляхом метаболізму арахідонової кислоти, що завершується підвищеним утворенням прозапальних цитокінів. Ці медіатори запалення, крім прозапальних властивостей володіють системною вазоконстрикторною дією, а також є потужними стимуляторами скорочувальної здатності гладкої мускулатури міометрія.

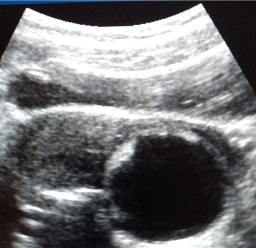
До схеми консервативного комплексного лікування пацієнток з РКЯ включали НПЗП з діючою речовиною мефенамова кіслота. Препарат є представником групи фенаматів в категорії нестероїдних протизапальних НПЗП і характеризується наявністю знеболюючого, жарознижуючого і протизапального ефектів. Аналогічно іншим НПЗП, дія мефенамової кислоти реалізується за рахунок пригнічення прозапального ферменту циклооксигенази (всіх її фракцій). Капсули препарату по 250 або 500 мг, в залежності від клінічних проявів, призначалися по 2-3 рази на добу до 7-10 днів. Паралельно, хворим з РКЯ, до схеми долучали введення ректальних супозиторіїв комбінованого препарату, до складу якого входять діючі речовини стрептокиназа 15000 МЕ та стрептодорназа 1250 МЕ. Стрептокиназа є активатором проензиму плазміногену, що міститься в крові людини, і під впливом стрептокінази перетворюється в плазмін, який має властивість розчиняти згустки крові людини. Стрептодорназа - ензим, який має здатність розчиняти скупчення нуклеопротеинов, мертвих клітин, не впливаючи при цьому на живі клітини і їх фізіологічні функції. Отже, цей комбінований препарат володіє локальною протизапальною дією, покращує кроовообіг і мікроциркуляцію в малому тазу, сприяє зменшенню і швидкому зникненню набряклості і інфільтрації тканин, володіє швидким знеболюючим ефектом, оскільки застосовується у вигляді ректальних свічок і при цьому із мінімальною системною дією на весь організм [42, 129]. Призначався препарат по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом перших 3 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів або по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 2 днів.

Крім того, при наявності ретенційних кіст ми використовували імуннозахисні пептиди (ІЗП). Це короткі позитивно заряджені молекули, які продукуються імунною системою більшості багатоклітинних організмів; грають головну роль як молекули-ефектори вродженого імунітету. Імунозахисні пептиди мають широкий спектр біологічних властивостей від прямого знищення проникаючого патогену до модулювання імунних та інших біологічних реакцій організму-господаря. ІЗП виконують важливі функції в багатьох клінічно значущих патологічних процесах і їх незбалансована експресія асоціюється з патологією в різних системах органів і типах клітин. Вони на даний момент розглядаються як зразки для розробки нових натуральних антибіотиків і імунорегуляторних з'єднань. Один з цього ряду препаратів – глутоксим з діючою речовиною - глутамил-цистеинил-глицин динатрія.

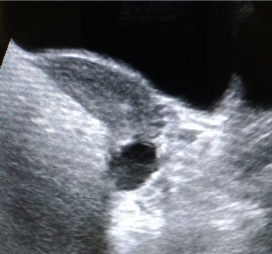
Він має імунокоригуючу, гемостимулюючу, токсікомодифікуючу, детоксикуючу, гепатопротекторну дію [12, 51]. Це представник нового класу лікарських речовин групи тіопоетинів. Він є структурним аналогом окисленого глутатіону - основної ланки ***антиоксидантної системи клітини*** - він регулює активність антиперекисних тіолових ферментів, синтез фосфоровмісних макроергічних сполук, необхідних для нормального функціонування внутрішньоклітинних регуляторних систем. Дисульфідний зв'язок окисленого глутатіону в препараті стабілізований, тому процес його інактивації істотно уповільнений, а біологічні ефекти в порівнянні з дією природного окисленого глутатіону багаторазово посилені. В основі цих ефектів лежить регуляція окислювально-відновного балансу клітин і вплив на ключові білки сігналпередаючих систем клітин. У нормальних клітинах імунної системи і кровотворних органів препарат нормалізує систему цитокінів: регулює ендогенне вироблення широкої палітри інтерлейкинів і гемопоетичних факторів (IL-lb, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN ; GM-CSF і еритропоетину), що має велике практичне значення, так як при захворюваннях з вираженою иммунодепресією в першу чергу порушуються регуляторні ефекти цитокінів. Глутоксим проявляє унікальний біологічний ефект; це диференційований лікарський засіб, що надає дію на нормальні клітини організму, і в той же час засіб, що активує процес елімінації з організму дефектних клітин (пухлинних, уражених вірусами та ін.) [12, 51]. Багатогранність внутрішньоклітинних регуляторних ефектів глутоксіма визначає показання до його застосування - захворювання, патогенетичними механізмами розвитку яких є синдроми гіпоксії, цитолізу і порушення співвідношення процесів проліферації і диференціювання клітин. Так, у хворих з новоутвореннями препарат застосовували як імунний засіб при протипухлинному лікуванні, для підвищення якості життя і зниження динаміки росту пухлини, для профілактики і лікування післяопераційних гнійних ускладнень. Застосування глутоксиму також було ефективним у пацієнтів із захворюваннями сечостатевої системи, при сальпінгоофориті (гострому, хронічному, рецидивуючому) і ендоміометриті (гострому і хронічному), гонококових запальних захворюваннях і генітальному герпесі; при оперативних втручаннях в акушерстві та гінекології, септичних станах [12, 51].

Усе вищевикладене було підставою для використання цього імунорегулюючого ІЗП для лікування пацієнток з РКЯ. Схеми застосування препарату у наших хворих включали використання розчину для ін’єкцій 1 % в ампулах по 1 мл (10 мг), один раз на добу на протязі 5 днів, або розчину для ін’єкцій 1 % в ампулах по 2 мл (10 мг), один раз на добу на протязі 5 днів, або 3 % розчину в ампулах по 1/2 мл (30 мг), №5, №10 щоденно, або через день. Застосування ІЗП у хворих з РКЯ виявилось ефективним, особливо у пацієнток з РКЯ, у яких в анамнезі були запальні процеси жіночих статевих органів (рис. 6.1).

У нашому дослідженні в процесі обстеження хворих з КЯ встановлено наявність ендотеліальної дисфункції (розділ 5.3). Виходячи з особливостей встановленого ендотеліального стану хворих в процесі діагностики, при розробці лікування ми враховували ці дані. Відомо, що незахищене положення ендотелію, який, як одноклітинний внутрішній шар, покриває зсередини стінки судин, робить його вразливим по відношенню до різних впливів і відомим судинним факторам ризику. При ЕД посилюється вивільнення кисневих радикалів, Таким чином, ендотелій опиняється під впливом окисного стресу. Тому, основними завданнями для ефективної терапії є виключення факторів судинного ризику і поліпшення доступності ендогенного NO завдяки стимуляції синтетази NO або інгібування розпаду NO [65, 78].



№1 №2



№3 №4

Рис. 6.1. Двобічні ретенційні кісти і гідросальпінкс у пацієнтки Л., 29 років, перед (№ № 1, 2, 3) і після лікування (4) з використанням імунорегулюючої терапії. ЕП – Хронічний синусит. Міопія середнього ступеню

Враховуючи вищевикладене, з огляду на наявність ЕД у наших хворих, до комплексного консервативного лікування додавалася терапія вітамінами, що мають антиоксидантні властивості. У зв’язку з цим, до схеми терапії додавались вітамін Е – по 100 мг 1-2 рази в день на протязі місяця, починаючи з 5-7 дня від початку менструації (при збереженому МЦ або на тлі затримки менструації при наявності гіпоменструального синдрому: оліго-, опсоменореї, аменорїя, а також аскорутин, який містить витаміни «С», «РР», фолієва кислота по 1 таблетці внутрішньо на протязі 10-14 днів

На думку деяких авторів, є також підстави для застосування терапії естрогенами щодо позитивного впливу на ендотеліальну дисфункцію, крім того, і до сьогодні вітчизняні ті іноземні фахівці використовують при лікуванні ретенційних та ендометріоїдних кіст яєчників гормональні контрацептивні препарати [61, 62, 76, 77, 153, 154, 155, 157], хоча є дані і про малу ефективність їх використання при ретенційних КЯ [141].

Гормональні препарати застосовувались в нашому дослідженні для лікування РКЯ у поєднанні з порушеннями менструальної функції, частіше при АМКПП у підлітків і АМК у дорослих жінок за суворими показаннями. При лікуванні ендометріоїдних кіст у до- та в післяопераційному періоді застосовувались КОК, препарати з діючою речовиною: дієногест, дідрогестерон.

Комплексне консервативне лікування проводили від 10-14 днів до 1 місяця під динамічним ультразвуковим та гінекологічним спостереженням, з урахуванням характеру менструальної функції. Пацієнтки 1 і 2 груп з ретенційними утвореннями були під спостереженням на протязі 1-3-6 місяців.

***Критеріями ефективності визначені:***

* зменшення розмірів кісти;
* повний зворотній розвиток кісти;
* зменшення / зникнення больових відчуттів;
* нормалізація менструальної функції

 Ефективність консервативного лікування відносно терапії РКЯ у 1 групі становила 88,4 % (5 пацієнток із 43 – 11,6 %, було в подальшому прооперовано). У 2 групі ефективність консервативного лікування РКЯ виявилась 87,5 % (3 жінки із 24 – 8,3 %, було в подальшому прооперовано). Отже, в цілому в основній групі ефективність консервативного лікування склала 88,1 % (88,4% в 1 та 87,5% у 2 групах).

**6.2. Оперативне лікування пацієнток з кистами яєчників**

У лікуванні пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників у дівчат-підлітків і у жінок молодого репродуктивного віку існують дві тактики, що обумовлено збереженням їх репродуктивного потенціалу відносно майбутнього материнства. Перша з них вичікувальна. Вона полягає в динамічному УЗ-спостереженні протягом 1-3 місяців. Щодо ретенційних утворень діаметром 5 см і менше, є дані про їх можливий самостійний регрес [2, 3, 91, 102]. Якщо новоутворення яєчників не зникає самостійно, вдаються до другого методу лікування, - оперативного, у вигляді лапароскопічного втручання. При цьому як дитячі гінекологи, так і акушери-гінекологи дотримуються принципу максимально малоінвазивного оперативного втручання – лапароскопії [112, 122, 134, 142, 145]. Перевагами лапароскопії перед лапаротомією є мала травматичність операції, менша тривалість, скоріший термін післяопераційного одужання [28, 30, 34, 122].

Прооперовано 53 пацієнтки обох груп. Оперативне лікування проведено у пацієнток 1 групи у 17 (28,3 %) випадків; у 2 групі – 36 хворим (60 %). Здійснена лапароскопія з органозбережуючою тактикою. Показаннями до лапароскопії при ургентних випадках і наявності гострого живота були: біль у животі, позитивні симптоми подразнення черевини, підозра на перекрут утворення, кількість рідини в черевній порожнині до 100 мл і більше, або утворення діаметром понад 5-5,5 см - протягом 3 менструальних циклів, ультразвукова картина і результати КТ, які дозволяли виключити ретенційний характер утворення.

Обсяг оперативного лікування визначався віком пацієнток, характером патології придатків матки, супутньою екстрагенітальною патологією. Більшість хворих були прооперовані лапароскопічним доступом в обсязі цістектомії або аднексектоміі, лапаротомію проведено пацієнткам з великими розмірами пухлини.

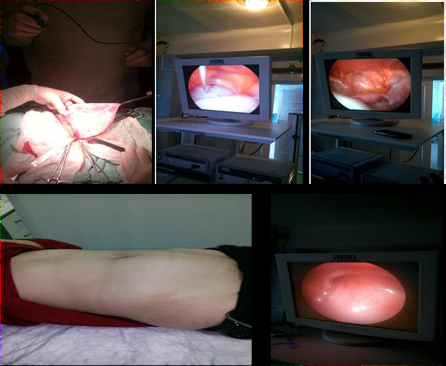
**№1№2** **№3**

Рис. 6.2(№ № 1, 2, 3) - Лапароскопія у хворої М., 15 р. (Проста серозна кіста великих розмірів). ЕП – Хронічний коліт. Сколіоз. Амбліопія

Встановлено, що у хворих з кістами яєчників спостерігалися перекрути яєчникових утворень, причому, у підлітків достовірно частіше, ніж у дорослих жінок: у хворих 1 групи – 9 (15 %), у жінок 2 групи – 2 (3,3 %), - (р<0,05). Перекрут придатків матки як одна з причин абдомінального больового синдрому у дівчаток і дівчат-підлітків за даними літератури, зустрічається у 2-3 % випадків. При цьому в більшості випадків він асоційований з фоновою патологією яєчників: фолікулярними кістами і кістами жовтого тіла [3, 31, 27, 28, 144, 159].

У жінок старше 20 років перекрут яєчника зустрічається достатньо рідко. Основними його причинами є надмірна довжина маткової труби, воронко-тазової зв'язки і власної зв'язки яєчника, звивистість і подовження судин мезосальпинксу, травма живота, що передує гінекологічній операції, а також наявність гідросальпинкса або піосальпінксу. У дівчат-підлітків перекрут ніжки кісти яєчника та навіть інтактних придатків матки обумовлений анатомічними особливостями внутрішніх статевих органів (малі розміри матки, високе розташування яєчників в малому тазу), фізіологічними особливостями (переповнення сечового міхура, юнацькі запори, бурхлива кишкова перистальтика), а також більш рухливим способом життя, властивим даній віковій групі [2, 3, 27, 28, 56, 57].

Перекрут придатків матки при наявності кісти в нашому дослідженні виникав частіше праворуч внаслідок того, що сигмовидна кишка залишає обмежений простір для їх зсувів, а також у зв'язку з більшою рухливістю купола сліпої кишки.

**6.3. Аналіз ефективності лікувально-профілактичних заходів в процесі комплексної терапії хворих з кістами яєчників за результатами клініко-лабораторного та ультразвукового обстеження з урахуванням їх соматичного стану**

Органозбережуюче хірургічне лікування в нашому дослідженні передбачало оцінку стану тканин придатків в умовах перекруту: при збереженні кровотоку і відсутності некротичних змін виконувалася деторсія, при відсутності кровотоку і наявності ділянок некрозу - видалення придатків. При проведенні органозбережуючих операцій була показана оваріопексія, що дозволяло зберегти анатомічне положення яєчника і маткової труби, зменшити ймовірність рецидиву і ризик розвитку спайкового процесу в області оперативного втручання [27, 28].

Рання адекватна діагностика дозволила утриматись від зайвих хірургічних втручань при наявності ретенційних утворень (рис. 6. 3, 6. 4).

Рисунок 6.3. - Лікування пацієнток 1 групи. Співвідношення видів терапії

Рисунок 6.4. - Лікування пацієнток 2 групи. Співвідношення видів терапії

Більшість хворих були прооперовані лапароскопічним доступом в обсязі цістектомії або аднексектоміі, лапаротомію проведено пацієнткам з великими розмірами пухлини (рис. 3.4; 6.2).

Нами запропоновано спосіб комплексного лікування, який запатентовано, як Патент України на корисну модель (Гнатенко О.В. Спосіб вибору лікувальної тактики для молодих жінок та дівчат-підлітків з симптомами гострого живота / І.О.Тучкіна, О.В.Гнатенко // Патент на корисну модель заявка № u201610730 від 26.10.2016; 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5 Заявник та патентовласник ХНМУ).

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу вибору лікувальної тактики для молодих жінок та дівчат-підлітків з симптомами гострого живота. Спосіб вибору лікувальної тактики для молодих жінок та дівчат-підлітків з симптомами гострого живота включає призначення хірургічного лікування. Вибір лікувальної тактики для дівчат-підлітків у віці до 18 років здійснюється шляхом динамічного моніторування клінічного стану хворої сумісно з дитячим гінекологом та дитячим хірургом та оцінки результатів ехосонографії органів малого таза, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії за показаннями, дослідження гормонального профілю, хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові. Вибір лікувальної тактики для молодих жінок здійснюється шляхом динамічного моніторування клінічного стану хворої сумісно з гінекологом та хірургом та оцінки результатів ехосонографії органів малого таза, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії за показаннями, дослідження гормонального профілю, хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові. В разі прийняття рішення про хірургічне лікування ми використовували малоінвазивні хірургічні методи з обов'язковим наступним патоморфологічним дослідженням отриманого макропрепарату та післяопераційною лікарською підтримкою пацієнтки за результатами цього дослідження. Застосування розробленого лікувально-діагностичного алгоритму сприяло проведенню більш адекватної раціональної терапії, враховує можливість максимального збереження органів жіночої репродуктивної системи у разі оперативних втручань. Всім хворим додатково призначалось відповідне лікування ЕП. При використанні розробленого комплексного підходу до вибору лікувальної тактики пацієнток з кістами, відбувалося позитивне змінення досліджуваних показників в динаміці проведеної терапії (табл. 6.1).

*Таблиця 6.1*

**Динаміка показників цитокінового профилю, ЕТ-1 у пацієнток з кістами яєчників на фоні проведеного лікування**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи пацієн-ток з КЯ | Показники | ІЛ-β | ІЛ-RA | ІЛ-6 | ФНП-α | ЕТ-1  (нг/мл) |
| І група | До лікування | 13,8±2,3u | 2149,3±453,3 | 11,8±0,6 | 5,7±1,1 | 39,2± 17,6 |
| Після лікування | 7,4±1,2 u | 1022,1±352 u | 9,1±0,4 | 3,21±0,3 u | 17,3±8,5 u |
| ІІ група | До лікування | 26,7±6,2 | 1912,8±304,8 | 14,9±1,5 | 6,4± 0,9 | 43,02±20,1 |
| Після лікування | 7,8±0,9 u | 786,3±155 u | 11,8±1,5 | 3,2±0,4 u | 17,3±8,7 u |

Примітка. u - р<0,05 вірогідність розходжень в порівнянні з контрольною групою за критерієм Вілкоксона-Мана-Уітні

Таким чином, комплексний підхід до організації своєчасного надання ургентної і планової спеціалізованої допомоги підліткам і молодим жінкам з кістами яєчників на фоні ЕП сприяє ранній діагностиці, кваліфікованій диференціальній діагностиці та ефективній терапії цього контингенту. Включення до схем комплексного лікування поряд із адекватним консервативним лікуванням з урахуванням характеру ЕП малоінвазивного лапароскопічного втручання з органозбережуючою тактикою проведення операції у молодих пацієнток, підвищує його ефективність, сприяє скороченню термінів лікування, не супроводжується побічними реакціями та ускладненнями.

**6.4. Створення алгоритму прогнозу виникнення рецидивів ретенційних утворень яєчників у обстежених хворих**

При обстеженні хворих обох груп у них була встановлена висока частота рецидивів РКЯ в анамнезі (44,2 % у підлітків і 29,2 % у жінок). З огляду на те, що наявність ретенційних кіст яєчників у пацієнток з ЕП частіше за все супроводжується різними порушеннями менструальної, репродуктивної функції, нерідко – явищами гострого живота з больовим синдромом різного ступеня, внаслідок серйозних гормональних, імунологічних змін, супроводжується ендотеліальною дисфункцією як у підлітків, так і молодих жінок, це потребує ретельної уваги. Отже, в дисертаційній роботі з метою профілактики рецидивування РКЯ для подальшого збереження їх репродуктивного потенціалу, використано дискримінантний аналіз (ДА). Було сформовано групи високого ризику з виникнення рецидивів ретенційних утворень яєчників у дівчат-підлітків і молодих жінок. Розроблено алгоритм вірогідності рецидивів РКЯ, шляхом створення математичної моделі (ММ) прогнозування їх виникнення. В якості змінних, що досліджувались, використані анамнестичні, клінічні, інструментальні та лабораторні ознаки, серед яких проводився відбір для виявлення найбільш інформативних для створення прогнозу. З метою охоплення максимальної кількості ознак, які можливо впливають на рецидивування РКЯ у хворих, в розробку було включено 87 анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних незалежних ознак.

Під час розподілу об’єктів на класи використовувалась залежна ознака – рецидив РКЯ, яка характеризує ускладнення, яке прогнозується у хворих при їх обстеженні. Кодування залежної ознаки відповідало такому: 0 – відсутність рецидивів РКЯ; 1 – наявність рецидивів РКЯ. Усього об’єктів дослідження – хворих дівчат і жінок, було 120 (1 та 2 групи). Проведення ДА з використанням методів покрокового аналізу дозволило побудувати ММ, що описується дискримінантною функцією із визначеними характеристиками: лямбда Уілкса (статистичний критерій значущості квадрату канонічної кореляції, що є оцінкою долі дисперсії), наближений критерій Фішера F, який надає оцінку прийняття нульової гіпотези; p < 0,0001 – пояснює рівень значущості ММ. Показники F-критерію та рівень p вказують на те, що побудована модель достатньо значуща. Головним результатом ДА було утворення класифікаційної матриці з найвищою якістю розпізнавання - 84.04 % для виникнення рецидиву РКЯ. За допомогою даного методу були відібрані інформативні ознаки, що найбільш суттєво впливають на прогноз виникнення порушень функціонування репродуктивної системи у вигляді рецидивування РКЯ.

Для діагностування ефективності побудованих моделей і подальшого прогнозування втрат репродуктивного потенціалу у обстежених хворих, крім ДА було використано послідовний аналіз Вальда.

Метод заснований на розгляді упорядкованих рядів ознак у порівнюваних групах. Попередній відбір інформативних ознак проводився за допомогою критерія Вілкоксона-Манна-Уїтні. З усієї сукупності ознак у вибірку було включено 79. Найбільшу загальну інформативність мали показники, які було включено до розробленої прогностичної таблиці. При цьому застосовувались обчислення міри інформативності за формулою Кульбака та значення прогностичних коефіцієнтів (ПК), які надалі використовувались у методі неоднорідної послідовної діагностичної процедури Вальда (НПСП). Реалізація процедури Вальда та обчислювання ПК, дали можливість виділити статистично значущі анамнестичні, клінічні, інструментальні і лабораторні показники, щодо прогнозу виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП, на підставі чого було складено прогностичну таблицю, що включала найбільш інформативні ознаки, які дозволяють здійснювати прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП (таб. 6.2).

*Таблиця 6.2*

**Клініко-лабораторні прогностичні критерії прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ознаки | Градації ознак | ПК | Інф. | Загальна інф. |
| Запізніле менархе | є | -9,542425094 | 0,291371759 | 4,524401678 |
| нема | 10,82478773 | 4,23302992 |
| Сполучення 2-х и  більше ЕП | є | -10,90148622 | 0,291371759 | 5,627837707 |
| нема | 9,542425094 | 4,336465949 |
| Наявність РКЯ | є | -11,27615871 | 0,137876334 | 4,813525202 |
| нема | 5,020599913 | 4,675648868 |
| Апендектомія в анамнезі | є | -9,542425094 | 0,291371759 | 5,026877923 |
| нема | 11,28649293 | 4,735506164 |
| Підвищення рівнів IL-1, ФНПα | є | -11,679767853 | 0,056179662 | 4,499316204 |
| нема | 3,14380829 | 4,443136542 |
| Підвищений рівень ендотеліну-1 | є | -6,0206 | 0,137876 | 4,617302 |
| нема | 1,2421 | 4,479426 |
| Підвищений рівень естрадіолу | є | -6,0342 | 0,137876 | 4,172857 |
| нема | 10,5821 | 4,034981 |
| Порушення менструальної функції | є | -12,54243 | 0,291372 | 5,0002 |
| нема | 11,758 | 4,708828 |
| Наявність виділень з піхви | є | -7,9823 | 5,454664 | 5,454664 |
| нема | 2,9711 | 4,3321 |
| Високий інфекційний індекс | є | 3,679767853 | 0,056179662 | 4,31689202 |
| нема | -10,85899576 | 4,260712358 |
| Гострий/хронічний стрес | є | -10,4596 | 4,038622 | 4,05332112 |
| нема | 2,4301 | 3,6621 |
| Підвищений рівень кортизолу | є | -10,45643562- | 4,034187339 | 4,034187339 |
| нема | 6,7622 | 4,562216 |
| Знижений рівень прогестерону | є | -9,54243 | 0,291372 | 5,148038 |
| нема | 11,6568 | 4,856666 |

Прогностична таблиця, дані якої використовувались для прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП для обстеження нової пацієнтки, будуються за результатами аналізу, проведеного зазначеним вище методом, на навчальній вибірці показників.

Для негативного прогнозу виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП найбільше навантаження мали: запізніле менархе, сполучення 2-х и більше ЕП, наявність РКЯ, апендектомія в анамнезі, порушення менструальної функції, наявність виділень з піхви, підвищення рівнів IL-1, ФНПα, ендотеліну-1, естрадіолу, кортизолу, знижений рівень прогестерону, гострий/хронічний стрес.

Для створення індивідуального прогнозу виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП при первинному огляді слід підсумувати позитивні і негативні прогностичні коефіцієнти. При 5 % рівні помилок (p<0,05), поріг рішення для позитивного прогнозу складає (+13), для умовно негативного прогнозу – (-13). Пороговий коефіцієнт зі знаком (+) свідчить про позитивний, а зі знаком (-) – умовно негативний прогноз. Розроблений алгоритм поліпшить прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП на ранніх етапах формування порушень репродуктивної системи з вірогідністю до 82,3 %. вже в процесі діагностики захворювання, що сприятиме вибору більш адекватної комплексної терапії, направленої не тільки на лікування суто ретенційного утворення, а і його наслідків - порушень менструальної функції.

Таким чином, використання багатомірних статистичних методів дозволило створити алгоритм прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП з виділенням інформативно значущих клініко-анамнестичних та лабораторних ознак, що допомагає визначенню групи високого ризику цих ускладнень для проведення своєчасних профілактичних та лікувальних заходів.

На фоні застосування розробленого комплексного лікування наставало покращення самопочуття, загального стану здоров'я, зникнення болю, патологічних виділень із піхви, нормалізація ПМФ. Спостерігалась позитивна динаміка: нормалізація розмірів яєчників після консервативного лікування за даними клінічного обстеження і УЗД. Відбувалося позитивне змінення досліджуваних показників у динаміці проведеної терапії. Ефективність проведеного комплексного консервативного лікування у пацієнток з РКЯ на тлі ЕП склала в 1 групі дівчат-підлітків 88,4 %, у 2 групі дорослих жінок – 83,3 %. Оперативне лікування було ефективним у всіх прооперованих пацієнток, у післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось.

Заключаючи аналіз матеріалів даного розділу, присвяченого лікуванню пацієнток з КЯ, слід відмітити, що комплексний підхід до організації своєчасного надання ургентної і планової гінекологічної допомоги підліткам і жінкам молодого репродуктивного віку з КЯ на фоні ЕП сприяє ранній кваліфікованій диференціальній діагностиці та ефективній терапії цих пацієнток. Використання консервативного багатокомпонентного лікування пацієнток з КЯ з урахуванням характеру ЕП, запобігання появі рецидивів РКЯ і органозбережуюча тактика при лапароскопічному оперативному втручанні підвищує його ефективність, сприяє скороченню термінів лікування, не супроводжується побічними реакціями та ускладненнями.

Підводячи ітоги досліджень, що викладені в даному розділі, слід зазначити важливість отриманих даних для практичної охорони здоров'я. Представлені показання, протипоказання, результати застосування консервативних і оперативного методів лікування пацієнток різного віку з кістами яєчників. Запропонований алгоритм прогнозу рецидивування ретенційних утворень, розроблений на підставі проведених в дисертації досліджень, дає можливість його широкого використання в практичній гінекології.

**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**

Аналіз поширеності гінекологічної патології у жінок різного віку показав, що кількість дівчат-підлітків та молодих жінок з порушеннями і захворюваннями жіночої статевої системи за останні роки значно збільшилася [2, 3, 13, 19, 80]. Підвищилась частота ургентних станів статевої системи, клінічними проявами яких є больовий синдром, симптоми гострого живота [4, 27, 28, 85]. Встановлено, що гострий живіт у дівчат-підлітків та молодих жінок може бути викликаний різною патологією на межі між гінекологією та хірургією, що значно утруднює диференціальну діагностику і подальше своєчасне лікування, а основним вибором лікувальної тактики пацієнток з симптомами гострого живота є хірургічне втручання [3, 20, 22, 23, 30]. На жаль, при відсутності належної спрямованості на збереження репродуктивного потенціалу як підлітків, так і молодих жінок репродуктивного віку, необґрунтоване оперативне втручання у зв'язку з нез'ясованим генезом болю в животі, а також невиправданим видаленням придатків матки при виявленні об'ємних утворень малого таза (особливо ретенційних), може призводити до серйозних порушень функціонування репродуктивної системи в майбутньому [32, 34, 50, 55, 56].

Отже, на сьогоднішній день важливим завданням сучасної гінекології є не тільки проблема етіології і патогенезу пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників, а й оптимізація діагностичних та диференціально-діагностичних заходів, особливо в плані виключення онкологічної природи утворення яєчника у жінок різного віку, особливо при наявності екстрагенітальної патології, що диктує подальший вибір лікувальної тактики із запобіганням необґрунтованого обсягу оперативних втручань. Важливим також є визначення загального стану хворих, пов’язаного з наявністю екстрагенітальної патології, на фоні якого функціонує репродуктивна система цих пацієнток.

Все вище викладене і обумовлює актуальність і важливість дисертаційного дослідження, присвяченого діагностиці, лікуванню і прогнозуванню станів, пов’язаних з наявністю кіст яєчників у дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку.

Метою дослідження було вдосконалення діагностики та лікування дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології та розробка реабілітаційного алгоритму для запобігання порушень менструальної і репродуктивної функції у цього контингенту хворих. Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання: вивчити клінічний перебіг захворювання у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку, характеру кіст, екстрагенітальної патології і особливостей функції репродуктивної системи; встановити особливості ендокринного стану жіночої статевої системи на тлі екстрагенітальної патології та кровообігу внутрішніх статевих органів за допомогою кольорового доплерівського картування в залежності від характеру кіст яєчників та віку пацієнток; визначити особливості біоценозу генитального тракта та рівень цитокинів для встановлення ролі інфекційного процесу в розвитку первинних та рецидивуючих кіст; з'ясувати деякі патогенетичні механізми утворення кіст яєчників за допомогою вивчення їх морфологічної структури, оваріального резерву та стану ендотелія; провести кореляційно-регресивний аналіз результатів клінічних, інструментальних, гормональних досліджень з наступною математичною обробкою одержаних даних та визначенням характеру їх взаємозв'язку; науково обґрунтувати, розробити і впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи своєчасної діагностики та лікування кіст яєчників у дівчат-підлітків та жінок молодого репродуктивного віку.

Були визначені об'єкт дослідження – жіноча репродуктивна система у різні вікові періоди, предмет дослідження – клінічні прояви, гормональний гомеостаз, ультразвукові характеристики та морфологічні особливості кіст яєчників у підлітків і молодих жінок з екстрагенітальною патологією та методи дослідження – клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, мікробіологічні, проміневі, імуноферментні, морфологічні, анкетно-опитувальні, статистичні.

Наукова новизна проведеного дослідження характеризується тим, що вперше, на основі вивчення клініко-патогенетичних властивостей етіопатогенетичних і морфологічних варіантів кіст яєчників на тлі екстрагенітальної патології, визначені особливості порушень пубертатогенезу та функціонування репродуктивної системи жіночого організму з подальшим проведенням їх комплексного консервативного та оперативного лікування.

Уточнені наукові дані про клінічний перебіг і особливості преморбідного тла, порушень менструальної функції, імунологічних та ендотеліальних зсувів і оваріального резерву, змін гормонального фону у хворих з кістами яєчників з урахуванням віку і особливостей соматичної патології. Встановлено, що у 83 % підлітків і у 65 % жінок з кістами яєчників достовірно частіше, ніж у контролі виявлені екстрагенітальні захворювання. Дістало подальший розвиток формування сукупності клінічних, ехосонографічних, доплерометричних, патоморфологічних критеріїв, показників онкомаркерів у комплексному діагностуванні характеру яєчникових утворень, виключенні онкологічного процесу, прогнозуванні рецидиву захворювання.

Вперше доведено зв'язок формування ретенційних кіст яєчників з патологічним перебігом пубертату (у 71,7 % підлітків) і порушеннями функціонування репродуктивної системи у жінок на фоні імунологічних зсувів (підвищення рівнів прозапальних цитокінів у 64,7 % дівчат і у 78,9 % жінок) та зниженні оваріального резерву у 46,6 % жінок. Вперше доведено про формування ендотеліальної дисфункції у хворих з кістами яєчників і екстрагенітальною патологією, встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок ендотеліну-1 з цитокінами (IL-1β, - r=0,64; ФНП-α,- r=0,52) і гормонами.

Розширені наукові поняття про порушення гонадотропної функції гіпофіза, гормональної функції яєчників в організмі хворих на кісти яєчників: доведено дисбаланс гонадотропинів (у 59,6 % пацієнток), яєчникових гормонів, підвищення рівня кортизолу (у 59 % підлітків). Вперше визначено рівень лептину, який у пацієнток з функціональними та ендометріоїдними кістами яєчників тісно корелює з індексом маси тіла, естрадіолом (r=0,75) та кортизолом (r=0,68).

Вперше розроблено комплекс лікувальних заходів, щодо підвищення ефективності консервативного та оперативного лікування, запобігання виникнення ускладнень та рецидивування яєчникових утворень, в залежності від характеру супутніх соматичних захворювань. На основі проведеного математичного аналізу розроблено алгоритм прогнозу виникнення рецидивів ретенційних кіст яєчників, комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів, які забезпечують зниження частоти виникнення патологічних змін з боку жіночої репродуктивної системи у дівчат та молодих жінок при наявності кіст яєчників.

Практичне значення отриманих в роботі результатів характеризується визначенням клінічних проявів та деяких патогенетичних механізмів виникнення кіст яєчників у підлітків та молодих жінок, на підставі чого розроблені підходи до підвищення ефективності тактики ведення цих пацієнток. Запропоновані заходи, що сприятимуть ранньому діагностуванню кіст яєчників та запобіганню їх рецидивування. Комплексний аналіз клінічного перебігу захворювання в залежності від особливостей імунологічного та гормонального статусу дозволяє широко застосувати в клінічній практиці розроблені в роботі ефективні лікувально-профілактичні заходи, що буде сприяти збереженню репродуктивної функції у цього контингенту. Сформовано групи підвищеного ризику з порушень репродуктивної функції, рецидивування ретенційних утворень яєчників, Запропонований автором спосіб вибору лікувальної тактики кіст яєчників (Патент України на корисну модель № 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5) є ефективним, і може застосовуватися в умовах лікарень практичної охорони здоров’я.

Під спостереженням протягом 2012-2018 років в динаміці знаходилось 170 пацієнток 14-35 років. Основна група включала 120 дівчат і молодих жінок, які знаходилися на лікуванні з приводу кіст яєчників та, в свою чергу, була поділена за віковою ознакою на дві групи: 1 - 60 дівчат-підлітків, віком 14-17 років; 2 - 60 молодих жінок 18-35 років. Контрольну групу склали 30 дівчат 14-17 років та 20 молодих жінок, які не мали кіст яєчників.

. Обстеження пацієнток здійснювалось на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету (ХНМУ). Діагноз було верифіковано згідно рекомендацій наказів МОЗ України “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” № 676 від 31.12.2004 та “Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні” № 417 від 15.07.2011.

З метою вдосконалення ранньої діагностики патологічних станів у обстежених хворих, ми застосовували діагностичний алгоритм, що включає 3 етапи: скринінговий, поглиблений амбулаторний і стаціонарний. Усі схеми алгоритму обстеження послідовні і дотримують принципів наступності з урахуванням характеру гінекологічних порушень на кожному етапі.

Всім підліткам та молодим жінкам проведено комплексне клініко-лабораторне і інструментальне обстеження з глибоким вивченням анамнезу (соматичне, гінекологічне здоров’я, перебіг вагітності, пологів у матері, спадковість, гінекологічний анамнез). Вивчались вік та обставини статевого дебюту, умови побуту, преморбідний та соціально-психологічний фон. Вивчався перебіг пубертатного періоду: термін і послідовність появи вторинних статевих ознак, становлення і характер менструальної функції, у жінок репродуктивного віку - акушерський та гінекологічний анамнез з оцінкою репродуктивної функції. Оцінювався фізичний, статевий розвиток, вичислювався індекс маси тіла.

Діагноз «кіста яєчника» було верифіковано всім 120 хворим, які увійшли до наукового дослідження. В процесі комплексного обстеження ретельно вивчався стан загального здоров’я пацієнток. Усі вони були обстежені лікарями-консультантами щодо наявності екстрагенітальної патології. При ургентному надходженні до клініки з наявністю явищ гострого живота, у першу чергу проводилась диференціальна діагностика з гострою хірургічною патологією і подальше етапне комплексне обстеження з вирішенням тактики ведення хворої.

Встановлено, що у підлітків і у жінок 1 і 2 груп достовірно частіше, ніж у контролі виявлені екстрагенітальні захворювання: 83 % проти 23 % і 65 % проти 18 %, - відповідно (р<0,05). У підлітків частіше виявлені ВД (у 21-35 %) і хронічний тонзиліт (у 18- 30 %); у дорослих жінок - захворювання сечовидільної системи (у 24-40 %), гепато-біліарної системи та органів травлення (у 19-31,6 %), майже у половини – поєднання двох і більше екстрагенітальних захворювань.

Широко відомо, що несприятливою базою для виникнення екстрагенітальної патології є багато екзо- і ендогенних причин, в тому числі, преморбідний фон пацієнток. У 70 % хворих 1 і 2 основної групи виявлено неблагоприємний преморбідний фон, у кожної четвертої в анамнезі була апендектомія - у 15 проти 2 в контролі (р<0,05), 36 % пацієнток мали шкідливі звички. Анамнестичні дані також показали, що матері 62,2 % пацієнток основної групи (проти в 13,9 % в контролі, (p<0,05)) иали ЕП, акушерську патологію (63,5 % проти контролю – 23 % (p<0,05)), гінекологічну патологію ( 55,3 % проти контролю - 19,3 % (p<0,05)). Частота ПМФ у матерів пацієнток основної групи у 6,5 разів переважала таку в групі контролю: 36,4 % проти 5,6 %, - відповідно (p<0,01). Крім того, у 12 (20 %) матерів цих пацієнток в анамнезі виявлялися КЯ (у матерів обстежених контрольної групи КЯ не виявлялися в жодному випадку).

Частіше за все як у дівчат-підлітків, так і у молодих жінок відзначалися скарги, пов'язані з больовим синдромом і ознаками гострого живота, якщо хвора надходила в стаціонар ургентно. Нерідко відмічалося порушення психо-емоційного стану напередодні місячних: головний біль, часта зміна настрою, аж до депресії, сонливість або навпаки безсоння, підвищена дратівливість. нудота (у 20 % випадків), блювота (в 30 % випадків), підвищення температури тіла до субфебрильних, рідше фебрильних цифр, напруження передньої черевної стінки, позитивні перитонеальні симптоми, різка болючість при спробуванні зміщення утворення, порушення менструальної функції.

У пацієнток 1 групи об'єктивне обстеження встановило порушення фізичного розвитку (за рахунок підвищення у 21,7 % та дефіциту маси тіла у 16,6 %) та статевого дозрівання. У 38 (63,3 %) обстежених БСР був зниженим за рахунок ПМФ, які у обстежених хворих зустрічались з високою частотою, особливо при наявності ретенційних утворень. У жінок 2 групи фізичний розвиток був порушений частіше за рахунок ожиріння (15 % випадків). В 1 і 2 групах хворих з КЯ спостерігалось порушення термінів настання менархе: 47 % і 31,6 % відповідно, - (p<0,05) у порівнянні з контролем. ПМФ в обох групах проявлялись синдромом дисменореї (частіше у 2 групі - 65,8 % проти 35,5 % у 1 групі), гіпоменструальним синдромом (частіше в 1 групі - 40 % проти 13,2 % у 2 групі) та АМК. У жінок 2 групи репродуктивна функція була реалізована лише у 33, 3 % випадків (проти 81, 7 % в контролі).

Найчастіше клінічними проявами захворювання у пацієнток були біль у животі (у 1 групі - 53 (85 %), у 2 групі - 46 (76,6 %); ПМФ (у 1 групі - 45 (75 %), у 2 групі - 38 (63,3 %)); патологічні виділення зі статевих шляхів (у 1 групі - 21 (35 %), у 2 групі - 44 (73,3%), підвищення температури тіла.

У 26 із 67 (38,8 %) хворих обох груп РКЯ мали рецидивуючий характер, у 1,5 рази частіше у пацієнток 1 групи. Встановлено, що рецидиви РКЯ відмічались в 1 групі із 43 підлітків у 19 (44,2 %) та в 2 групі із 24 жінок у 7 (29,2 %) хворих.

Гінекологічне дослідження виявляло наявність утворення в області придатків матки, яке підтверджувалось при УЗД. Ехографічні розміри кіст варіювали від 4,5-6,5 см в діаметрі, - до 12×10 см та «гиганських», що виповнювали порожнину таза і залежали не стільки від віку пацієнток, скільки від характеру їх структури. При встановленнi характеру кіст головним в процесі диференціальної діагностики було виключення злоякісної природи утворення за допомогою КДК. При КДК в нашому дослідженні реєструвалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташованих в капсулі кісти, із середнім і підвищеним рівнем індексу резистентності У пацієнток з РКЯ, незалежно від віку, візуалізувався досить бідний судинний рисунок в стінках кісти. У хворих з ендометріоїдними кістами колірна доплерографія також реєструвала "бідний" периферичний кровообіг у судинах новоутворення із середнім і підвищеним рівнем резистентності. Неоваскуляризації пухлини з множинними колірними сигналами з низьким рівнем резистентності від судин у пристінкових розростаннях, на перегородках і в капсулі пухлини під час КДК нами не реєструвалися в жодному випадку, що також дозволяло виключити можливість злоякісного процесу. Результати доплерометрії у нашому дослідженні: ПІ у хворих I групи склав 1,2±0,02; у 2 групі - 1,3±0,04 (контроль – 0,76±0,02 - р<0,05); ІР у хворих I групи склав 0,78±0,02; у 2 групі - 0,67±0,01 (контроль – 0,54±0,03 - р<0,05). Отримані дані проведення УЗД дозволили адекватно верифікувати діагноз практично у всіх обстежених з фолікулярними кістами (94,8 %). Аналіз отриманих даних показав, що візуалізація судин внутрішніх статевих органів у обстежених підлітків і жінок залежала від структури кіст та гормональної насиченості організму. Це підтверджувалось характером взаємовідносин між показниками, що досліджувались. Встановлені позитивні кореляційні зв’язки між гормональними, Д показниками, цитокінами та ЕТ-1. Виходячи з цього, підвищення рівнів ПІ та IР у обстежених хворих з ретенційними кістами можливо здійснюється при наявності підвищених рівнів IL-6, ФНП та ЕТ-1, які є вазоактивними субстанціями і сприяють судинному спазму, що вказує на можливість їх використання у якості Д-маркерів при діагностуванні РКЯ.

УЗД в роботі за показаннями доповнювалось проведенням КТ і МРТ. В нашому дослідженні точність KT і ЯМР зображень в діагностиці ретенційних кіст склала 94,2 % і 96,4 % відповідно.

В процесі диференційної діагностики ми досліджували рівні СА-125, НЕ-4, РЕА, ХГЧ, АФП а також алгоритм ROMA, розроблений для проведення первинної диференційної діагностики доброякісних и злоякісніх новоутворень яєчника. В нашому дослідженні у жінок репродуктивного віку значення алгоритму ROMA склало від 4 до 6 %. Результати обстеження показали, що в жодному випадку серед хворих обох груп підвищений рівень вказаних маркерів не було виявлено, що в сукупності з аналізом ехографічних даних дозволило виключити онкологічний процес.

Обстеження ендокринного профілю організму пацієнток з КЯ у хворих обох груп встановило в 59,6 % випадків порушення гонадотропної функції гіпофіза, частіше у підлітків: зміна індексу ЛГ/ФСГ за рахунок дисбалансу їх взаємовідносин, відносного або абсолютного перевищення рівня ФСГ (р<0,05). У хворих 1 групи виявлено порушення співвідношення ЛГ/ФСГ (у 28,2 %), підвищення рівня ПРЛ у 21,6 % обстежених. У хворих 2 групи встановлено підвищення ЛГ, ФСГ – у 31,4 % жінок, особливо при безплідді, на тлі зниження АМГ (46,6 %). У 22,8 % пацієнток з ендометріоїдними кістами яєчників спостерігався підвищений рівень ПРЛ (620,9 – 843,5 мМО/л).

Гормональні порушення гонадотропної функції гіпофізу найчастіше виявлялися у підлітків і жінок з ретенційними та ендометріоїдними кістами яєчників на тлі ПМФ та/або безпліддя.

Враховуючи значну кількість порушень фізичного розвитку за рахунок перевищення чи дефіциту маси тіла у хворих з КЯ, в роботі вивчено рівень Л, який відповідає за масу тіла, як гормональний сигнал. Коливання рівню Л у хворих 1 та 2 груп мали чітку залежність із масою тіла обстежених і склали від 1,78 до 42,08 мкг/л (в контролі від 3,22 до 9,6 мкг/л). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем Л (індекс кореляції: r=0,67 у підлітків і r=0,58 у жінок, - р<0,05). Особливо тісний позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем Л виявлено у пацієнток з надлишковою масою тіла (при ІМТ>25 кг/м2). Найвищі рівні Л спостерігалися у дівчат з КЯ та неврологічною патологією (ВД) на фоні ПМФ при ІМТ>25 кг/м2, підвищенні рівнів ФСГ та ПРЛ і у жінок з КЯ при підвищенні рівнів К та ЛГ з ІМТ у діапазоні 26-32 кг/м2 (частіше з ПМФ і/або безпліддям). Найнижчий рівень Л виявився у пацієнток із дефіцитом маси тіла. Концентрація Л у пацієнток з ПМФ в середньому по групах вірогідно переважала контрольні дані (р<0,05). Встановлено, що на відміну від здорових підлітків, у дівчат з кістами яєчників та ЕП рівень Л не мав позитивно зростаючої вікової динаміки, а виявлявся підвищеним при збільшенні маси тіла, так, як і у дорослих жінок. Крім того, у хворих 1 та 2 основної групи з КЯ і ЕП без ПМФ рівень Л, аналогічний контрольним даним, було виявлено достовірно частіше. Порівняльний аналіз концентрації стероїдних, гонадотропних гормонів і Л виявив тісну позитивну кореляційну залежність у підлітків з РКЯ між рівнем Л і Е2 (r=0,75), Л та К (r=0,68) і у жінок з ендометріоїдними кістами між Л та Е2 (r=0,78). Отримані дані підтверджують певну роль Л в патогенезі гормональних взаємовідносин при виникненні функціональних кіст яєчників у обстежених хворих.

У хворих підлітків з кістами 1 групи виявлено порушення співвідношення Е2/ПРГ (у 35,8 % за рахунок абсолютного, чи відносного зниження рівня ПРГ у більшості хворих); підвищення рівня Е2 (у 35 % дівчат), зниження рівнів Е2 (у 20 % пацієнток) і ПРГ (74,4 %). У 59 % підлітків виявлено підвищення рівня К. Як правило, це були дівчата з ЕП та РКЯ із ПМФ, яке виникало у значної їх кількості на фоні гострого або хронічного стресу при наявності неврологічних порушень, частіше – ВД.

У хворих 2 групи встановлено як зниження Е2 (28,6 %), і ПРГ (40 %), так і підвищення Е2 - особливо у жінок з ендометріоїдними кістами яєчників. Слід відмітити, що гормональні порушення найчастіше виявлялися у жінок також, як і у підлітків з РКЯ на тлі ПМФ. Кореляційний аналіз встановив помірну негативну залежність між рівнем Т та АМГ (r=-0,49). Не мали суттєвого кореляційного зв’язку з рівні ЛГ та ПРГ. У старших дівчат і жінок при НЛФ рівень ПРГ вірогідно знижувався у порівнянні з однолітками групи контролю.

Враховуючи наявність яєчникових утворень, в роботі було доцільним визначити оваріальний резерв у хворих з КЯ. В нашому дослідженні рівень АМГ , що відображає оваріальний резерв, виявився зниженим у підлітків з РКЯ на тлі ПМФ за типом ГС і 1,23±0,5 нг/мл (р<0,05 у порівнянні з контролем). У дорослих жінок зниження вмісту АМГ у сироватці крові, що говорить про низький оваріальний резерв, виявлено у 46,6 % обстежених при коливанні показників гормону від 0,5 до 3,1 нг/мл, в середньому – 2,2±0,4 нг/мл (р<0,05). Це були жінки, як правило, з ЕКЯ на тлі безпліддя від 3 до 8 років. Встановлені статистично значимі позитивні і негативні кореляційні зв’язки між АМГ і ЛГ (r=0,67, - p<0,05), АМГ і ФСГ (r=- 0,44, - p<0,05), АМГ і Е2 (r=- 0,38, - p<0,05). Отримані дані підтверджують участь АМГ в порушенні фолікулогенезу, щодо формування РКЯ, оскільки АМГ блокує ароматазу, що призводить до зниження рівня Е2, а в нашій роботі встановлена негативна кореляція між АМГ та Е2, що підтверджується підвищенням рівня Е2 при зниженні рівня АМГ у значної кількості обстежених.

Враховуючи, що одним з важливих етіологічних факторів при формуванні яєчникових утворень може бути запальний процес геніталій, в роботі проведено вивчення біотопу статевих шляхів і ряду прозапальних цитокінів для характеристики імунологічних ланцюгів у патогенезі КЯ.

Встановлено, що патологічні виділення зі статевих шляхів були у 21 (35 %) пацієнтки 1 групи і у 44 (73,3 %) жінок 2 групи (р<0,05), у кожної четвертої дівчини 1 групи та у кожної другої пацієнтки 2 групи спостерігалась підвищена кількість лейкоцитів у піхвових виділеннях, пов’язане із значним порушенням мікробіоцинозу статевих шляхів. У підлітків 1 групи патологічна мікрофлора була визначена у 16 (26,7 %) випадків, а серед жінок 2 групи - у 38 (63,3 %) (р<0,05). У пацієнток 1 групи асоціації мікроорганізмів зустрічались у 45 % випадків, у жінок 2 групи – у 89 % випадків (р<0,05). У 65 % жінок 2 групи спостерігались асоціації двох (36,1 %), трьох (28,9 %) і більше збудників, удвічі частіше при хронічних запальних захворюваннях геніталій.

Аналіз показників прозапальних цитокінів IЛ-1β, IЛ-1RA, IЛ-6, ФНП-α дозволив встановити, що у дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку наявність КЯ супроводжується значними імунологічними зсувами організму. Прозапальні цитокіни виявилися підвищеними у 64,7 % пацієнток 1 групи і у 78,9 % жінок 2 групи.

З функціонуванням жіночої статевої системи тісно пов'язаний стан ендотеліальної системи. Вважається, що епітеліальні клітини ендометрію людини є джерелами ендотеліну, а його реліз залежить від стадії МЦ, при якій змінюється ендометрій. Доведено також, що ендотелін є потужним судинним регулятором [65, 78]. З огляду на це, в роботі вивчено рівень ЕТ-1 для з'ясування характеру функціонального стану ендотеліальної системи при наявності КЯ у жінок різного віку з ЕП. Встановлено, що рівень ЕТ-1 у більшості хворих з КЯ у порівнянні із контрольною групою має значне підвищення: 39,2±17,6 і 43,02±20,1 нг/мл у 1 та 2 групах відповідно, проти 16,4±3,6 нг/мл в контролі (р<0,05). Проведений множинний кореляційний аналіз показників ЕТ-1 встановив його тісний позитивний кореляційний зв'язок із цитокинами: IL-1β (r=0,64); ФНП-α (r=0,52) і гормонами.

Отримані дані, щодо вірогідного підвищення рівня ЕТ-1 у хворих з КЯ та тісний кореляційний зв'язок між ЕТ-1, прозапальними цитокінами і гормонами у обстежених хворих, може свідчити про їх безпосередню участь у формуванні патологічного процесу жіночої статевої системи в організмі, появленні у даних хворих ***ендотеліальної дисфункції*** на фоні гормонального та імунологічного дисбалансу. Поєднання на ендотелії антикоагулянтів і вазодилататорів у фізіологічних умовах є основою для адекватного кровотоку, особливо в судинах мікроциркуляції. Зрозуміло, що при наявності ЕД може відбуватись порушення нормального функціонування мікроциркуляторного русла, яке може спостерігатись в яєчниках, призводячи не тільки до порушень їх функціонування, а можливо і бути одним із тригерів формування кіст.

Таким чином, наявність ЕД може ускладнювати перебіг захворювання, щодо судинного компоненту, дуже важливого в патогенезі появи кіст, особливо ретенційних та ендометріоїдних. Останнє відіграє певну роль у розвитку клінічної картини гострого живота із больовим синдромом. У сукупності із імунологічними зсувами, що проявляються підвищенням рівнів цитокінів, все це може призводити до порушення функції яєчників, яке проявляється патологічним перебігом як періоду статевого розвитку так і порушенням функціонування статевої системи у молодих жінок, особливо на тлі екстрагенітальної патології. Таким чином, формується порочне коло патогенетичних ланцюгів, щодо яєчникових утворень.

В процесі діагностики і проведення оперативного лікування з подальшим гістологічним дослідженням встановлена структура яєчникових утворень у групах обстежених пацієнток. Виявлено, що у підлітків 1 групи майже у двічі частота РКЯ переважала таку у хворих 2 групи, а ЕКЯ виявлена у 10 разів частіше у молодих жінок, ніж у підлітків (р<0,001). За характером РКЯ у хворих 1 групи частіше були фолікулярними, а у пацієнток 2 групи частіше зустрічались кісти жовтого тіла. У підлітків 1 групи частота зустрічаємості зрілої тератоми майже втричі переважала таку у жінок 2 групи (р<0,05), а параоваріальні кісти яєчників виявлені у 2,5 разів частіше у дорослих жінок, ніж у дівчат 1 групи (р<0,05). Параоваріальні кісти розташовувались між листками широкої зв'язки матки. У 2 хворих 1 групи параоваріальні кісти мали папілярні розростання на внутрішній поверхні. Як правило, ці кісти у обстежених хворих були невеликими (5-6 см), але в одному випадку у дівчини Д., 16 років мала місце гігантська кіста, що займала майже всю черевну порожнину.

Консервативно проліковано 67 хворих основної групи з РКЯ (43 пацієнтки 1 групи і 24 жінки із 2 групи). Прооперовано 53 пацієнтки (17 із 1 групи і 36 із 2 групи). Комплексна консервативна терапія включала: антибактеріальні, розсмоктуючі, знеболюючі засоби, НПЗП, локальну протизапальну терапію (ректальні свічки з комбінацією діючих речовин стрептокиназа 15000 МЕ та стрептодорназа 1250 МЕ), антигістамінні препарати, вітамінотерапію, загальнозміцнююче, фізіотерапевтичне лікування (ентеральна оксигенотерапія, електросон, гіпербарична оксигенація), пробіотики, ІЗП (глутоксим з діючою речовиною - глутамил-цистеинил-глицин динатрия). Застосовувались також гормональні препараті: КОК, гестагени, особливо у пацієнток з ПМФ.

Комплексне консервативне лікування проводили від 10-14 днів до 1 місяця під динамічним ультразвуковим та гінекологічним спостереженням, з урахуванням характеру менструальної функції. Пацієнтки 1 і 2 груп з РКЯ були під спостереженням на протязі 1-3-6 місяців.

Прооперовано 53 пацієнтки обох груп. Оперативне лікування проведено у пацієнток 1 групи у 17 (28,3 %) випадків; у 2 групі – 36 хворим (60 %). Здійснена лапароскопія з органозбережуючою тактикою. Показаннями до лапароскопії при ургентних випадках і наявності гострого живота були: біль у животі, позитивні симптоми подразнення черевини, підозра на перекрут утворення, кількість рідини в черевній порожнині до 100 мл і більше, або утворення діаметром понад 5-5,5 см - протягом 3 менструальних циклів, ультразвукова картина і результати КТ, які дозволяли виключити ретенційний характер утворення.

Обсяг оперативного лікування визначався віком пацієнток, характером патології придатків матки, супутньою ЕП. Більшість хворих були прооперовані лапароскопічним доступом в обсязі цістектомії або аднексектоміі, лапаротомію проведено пацієнткам з великими розмірами пухлини.

Встановлено, що у хворих з КЯ спостерігалися перекрути яєчникових утворень, причому, у підлітків достовірно частіше, ніж у дорослих жінок: у хворих 1 групи – 9 (15 %), у жінок 2 групи – 2 (3,3 %), - (р<0,05). Рання адекватна діагностика дозволила утриматись від зайвих хірургічних втручань при наявності ретенційних утворень.

В процесі виконання дисертаційної роботи запропоновано спосіб комплексного лікування, який запатентовано, як Патент України на корисну модель (Гнатенко О.В. Спосіб вибору лікувальної тактики для молодих жінок та дівчат-підлітків з симптомами гострого живота / І.О.Тучкіна, О.В.Гнатенко // Патент на корисну модель заявка № u201610730 від 26.10.2016; 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5 Заявник та патентовласник ХНМУ).

Застосування розробленого лікувально-діагностичного алгоритму сприяло проведенню більш адекватної раціональної терапії, враховує можливість максимального збереження органів жіночої репродуктивної системи у разі оперативних втручань. Всім хворим додатково призначалось відповідне лікування ЕП. При використанні розробленого комплексного підходу до вибору лікувальної тактики пацієнток з кістами, відбувалося позитивне змінення досліджуваних показників в динаміці проведеної терапії.

Таким чином, комплексний підхід до організації своєчасного надання ургентної і планової спеціалізованої допомоги підліткам і молодим жінкам з кістами яєчників на фоні ЕП сприяє ранній діагностиці, кваліфікованій диференціальній діагностиці та ефективній терапії цього контингенту. Включення до схем комплексного лікування поряд із адекватним консервативним лікуванням з урахуванням характеру ЕП малоінвазивного лапароскопічного втручання з органозбережуючою тактикою проведення операції у молодих пацієнток, підвищує його ефективність, сприяє скороченню термінів лікування, не супроводжується побічними реакціями та ускладненнями.

При обстеженні хворих обох груп у них була встановлена висока частота рецидивів РКЯ в анамнезі (44,2 % у підлітків і 29,2 % у жінок). З огляду на те, що наявність ретенційних кіст яєчників у пацієнток з ЕП частіше за все супроводжується різними порушеннями менструальної, репродуктивної функції, нерідко – явищами гострого живота з больовим синдромом різного ступеня, внаслідок серйозних гормональних, імунологічних змін, супроводжується ендотеліальною дисфункцією як у підлітків, так і молодих жінок, це потребує ретельної уваги. Отже, в дисертаційній роботі з метою профілактики рецидивування РКЯ для подальшого збереження їх репродуктивного потенціалу, використано ДА для прогнозування виникнення рецидивів РКЯ.

Розроблено алгоритм вірогідності рецидивів РКЯ, шляхом створення математичної моделі прогнозування їх виникнення. В якості змінних, що досліджувались, використані анамнестичні, клінічні, інструментальні та лабораторні ознаки, серед яких проводився відбір для виявлення найбільш інформативних для створення прогнозу. В результаті проведеного ДА виявлені найбільш суттєві прогностичні ознаки і вичислені прогностичні критерії для прогнозування. Для негативного прогнозу виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП найбільше навантаження мали: запізніле менархе, сполучення 2-х и більше ЕП, наявність РКЯ, апендектомія в анамнезі, ПМФ, наявність виділень з піхви, підвищення рівнів IL-1, ФНПα, ендотеліну-1, естрадіолу, кортизолу, знижений рівень прогестерону, гострий/хронічний стрес.

Для створення індивідуального прогнозу виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП при первинному огляді слід підсумувати позитивні і негативні прогностичні коефіцієнти. При 5 % рівні помилок (p<0,05), поріг рішення для позитивного прогнозу складає (+13), для умовно негативного прогнозу – (-13). Пороговий коефіцієнт зі знаком (+) свідчить про позитивний, а зі знаком (-) – умовно негативний прогноз. Розроблений алгоритм поліпшить прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП на ранніх етапах формування порушень репродуктивної системи з вірогідністю до 82,3 %. вже в процесі діагностики захворювання, що сприятиме вибору більш адекватної комплексної терапії, направленої не тільки на лікування суто ретенційного утворення, а і його наслідків - порушень менструальної функції.

Таким чином, використання багатомірних статистичних методів дозволило створити алгоритм прогнозування виникнення рецидивів РКЯ у дівчат і жінок з ЕП з виділенням інформативно значущих клініко-анамнестичних та лабораторних ознак, що допомагає визначенню групи високого ризику цих ускладнень для проведення своєчасних профілактичних та лікувальних заходів.

На фоні застосування розробленого комплексного лікування покращувався загальний стан здоров'я хворих, спостерігалося зникнення болю, патологічних виділень із піхви, нормалізація ПМФ. Виявлялася позитивна динаміка клінічного обстеження і УЗД, нормалізація розмірів яєчників після консервативного лікування РКЯ. Відбувалося позитивне змінення досліджуваних показників у динаміці проведеної терапії. Ефективність проведеного комплексного консервативного лікування у пацієнток з РКЯ на тлі ЕП склала в 1 групі дівчат-підлітків 88,4 %, у 2 групі дорослих жінок – 87,5 %. Оперативне лікування було ефективним у всіх прооперованих пацієнток, у післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось.

Отже, комплексний підхід до організації своєчасного надання ургентної і планової гінекологічної допомоги підліткам і жінкам молодого репродуктивного віку з КЯ на фоні ЕП сприяє ранній кваліфікованій диференціальній діагностиці та ефективній терапії цих пацієнток. Використання консервативного багатокомпонентного лікування пацієнток з КЯ з урахуванням характеру ЕП, запобігання появі рецидивів РКЯ і органозбережуюча тактика при лапароскопічному оперативному втручанні підвищує його ефективність, сприяє скороченню термінів лікування, не супроводжується побічними реакціями та ускладненнями.

**ВИСНОВКИ**

1. На підставі комплексного дослідження на сучасному науковому рівні представлено обґрунтування і теоретичне узагальнення рішення наукової задачі оптимізації спеціалізованої гінекологічної допомоги дівчатам і молодим жінкам з кістами яєчників з метою нормалізації процесу формування і функціонування репродуктивної системи організму для реалізації репродуктивної функції. Кісти яєчників у 83% підлітків та у 65% жінок діагностуються на тлі ЕП, у 70% - на несприятливому преморбідному фоні, при наявності вогнищ хронічної інфекції, спадково-обтяженій соматичній та акушерсько-гінекологічній патології у 55,3-63,5% матерів, сприяють патологічному перебігу пубертату і функціонуванню репродуктивної функції з порушеннями фізичного, статевого розвитку, менструальної функції.

2. Кіста яєчника є однією з достовірно частих причин розвитку гострого больового абдомінального синдрому як у дівчат-підлітків, так і у жінок молодого репродуктивного віку, що потребує застосування діагностичного комплексу для виключення суміжної хірургічній патології (гінекологічне, сонографічне, в тому числі – доплерографічне обстеження, КТ, МРТ). Ретенційні утворення частіше зустрічаються у пубертаті, ніж у дорослих жінок: 1 гр. - 43 (71,6%); 2 гр. – 24 (40%). За морфологічною структурою кісти частіше представлені зрілими тератомами (у дівчат вдвічі, ніж у жінок), серозними, параоваріальними утвореннями, у дорослих жінок частіше ендометріоїдними (у 12 разів частіше, ніж у підлітків, - (р< 0,001).

3. У підлітків та жінок з кістами яєчників спостерігається значне порушення мікробіоцинозу статевих шляхів. Патологічна мікрофлора визначена у 26,7% і 63,3% хворих 1 та 2 груп, з асоціаціями мікроорганізмів у 45% і 89% випадків, відповідно (р<0,05). У підлітків у 80,2% виявляються факультативні анаероби (частіше коагулазонегативні стафілококи), суворі анаероби (14,3%), уреаплазми (25,2%), мікоплазми (19,8%), гарднерели (2,5%). У дорослих жінок поряд з факультативними лактобацилами мікрофлора представлена дифтероїдами, стафілококами, стрептококами, кишковою паличкою, гарднерелою і облігатними анаеробами.

4. Клінічний перебіг захворювання при наявності кіст яєчників у підлітків і молодих жінок супроводжується достовірним підвищенням вмісту прозапальних цитокінів (74% в 1 групі і 82% в 2 групі), рівня ЕТ-1 (що може характеризувати наявність ендотеліальної дисфункції), зниженням АМГ, як показника оваріального резерву. Встановлені тісні позитивні кореляційні зв'язки між ЕТ-1 і ІЛ-1β (r=0,69): ЕТ-1 і ФНП-α (r=0,45), що доводить їх взаємозв'язок і участь в патогенетичних механізмах виникнення кіст як в пубертаті, так і в молодому репродуктивному віці.

5. У пубертатному і молодому репродуктивному віці наявність кіст яєчників супроводжується змінами гормонального гомеостазу: гонадотропної функції гіпофізу у 59,6% хворих, порушенням гормональної функції яєчників. У підлітків підвищення рівнів ФСГ (28,2%), ПРЛ (21,6%), кортизолу (59%) визначено поряд з порушенням індексу Е2/ПРГ у 35,8% пацієнток при зниженні рівня ПРГ у 74,4% випадків. У жінок з ЕКЯ на фоні підвищення ЛГ, та Е2 (36,6%), частіше визначається зниження ПРГ (40%). В патогенезі гормональних взаємовідносин формування функціональних та ендометріоїдних кіст яєчників певна роль належить лептину, що підтверджується тісним позитивним кореляційним зв'язком між рівнем Л та Е2 (r=0,75), Л і кортизолу (r=0,68) у підлітків з ретенційними кістами і між Л та Е2 (r=0,78) у жінок з ендометріоїдними кістами на тлі порушень менструальної функції.

6. У неускладнених випадках при функціональних кістах яєчників з характерними ехографічними ознаками, візуалізацією периферичного кровотоку, негативними даними онкомаркерів, показана консервативна терапія, що включає протизапальне лікування (антибактеріальне, нестероїдні протизапальні препарати), розсмоктуючу, седативну, гормональну, імунокоригуючу, фізіотерапію, корекцію соматичного стану, що має ефективність 88,1 %.

7. Визначальними для вибору тактики лікування «гострого живота» є наявність і кількість випоту в черевній порожнині і розміри пухлиноподібного утворення. У гінекологічних хворих підліткового та молодого репродуктивного віку при підозрі на наявність кісти яєчника оперативне лікування повинно проводитися за суворими показаннями. Методом вибору слід вважати малоінвазивне хірургічне втручання - лапароскопію, з проведенням органозбережуючих операцій, що дозволить зберегти репродуктивний потенціал у майбутніх матерів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для практичного використання у пацієнток підліткового і молодого репродуктивного віку з кістами яєчників розроблений комплексний лікувально-діагностичний підхід з урахуванням соматичного стану, наявності ургентних ситуацій, який дозволяє здійснити оптимальний вибір методу лікування: консервативний або оперативний. Хворих з кістами яєчників слід відносити до групи високого ризику з порушень репродуктивної системи як в пубертаті, так і в молодому репродуктивному віці.

2. Для негативного прогнозу відносно виникнення рецидивів ретенційних кіст яєчників в поєднанні з ПМФ слід враховувати такі ознаки: запізніле менархе, сполучення 2-х и більше ЕП, наявність РКЯ, апендектомію в анамнезі, ПМФ, наявність виділень з піхви, підвищення рівнів IL-1, ФНПα, ендотеліну-1, естрадіолу, кортизолу, знижений рівень прогестерону, гострий**/**хронічний стрес. Розроблений алгоритм дозволяє прогнозувати виникнення рецидиву РКЯ у дівчат пубертатного віку і молодих жінок, що мають ПМФ, з ймовірністю 82,3% на початку діагностики захворювання, що сприятиме прискоренню вибору адекватної консервативної, чи планової оперативної терапії.

3. У дівчат-підлітків і жінок з РКЯ при ПМФ у вигляді метрорагії на фоні анемії, для досягнення гемостазу доцільно призначати комбіновані гормональні препарати, що містять естрогенний (30 мкг) і гестагенний компоненти (по 1-3 таблетки на добу, з поступовим зниженням дози до 1 таблетки на добу після зупинки кровотечі – усього 21 день, 1-3 курси).

4. Оперативне лікування повинно здійснюватись малоінвазивним – лапароскопічним методом за умови органозбережуючої тактики. З метою виключення онкологічного процесу (епітеліального раку яєчників) у жінок репродуктивного віку доцільно визначати онкомаркери С-125 та НЕ-4 в поєднанні з вичісленням алгоритму ROMA.

5. Запропонований в роботі спосіб вибору лікувальної тактики кіст яєчників (Патент України на корисну модель № 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5) є ефективним, і може застосовуватися в умовах лікарень практичної охорони здоров’я.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абабкова Г. Гінекологія дитячого та підліткового віку. - К. : Медицина, 2011. – С. 424.
2. Адамян Л.В. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, Е.А. Богданова, И.Е Колтунов и др. // Проблемы репродукции.― 2016. - №2. – С. 73–77.
3. Адамян Л.В. Оперативная гинекология детей и подростков. М.: ЭликсКом, 2004 – 206 с.
4. Адамян, Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация – клинические рекомендации по ведению больных – Москва, 2013 – 65 c.
5. Акушерство і гінекологія. У 2-х книгах. Книга 2. Гінекологія / За ред.. В.Грищенко. - К. : Медицина, 2011. – С. 376.
6. Алексанова Е.М. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании эндометриоидных кист яичников автореф. дис. … канд. мед. наук / Е.М. Алексанова. – М., 2015. – 29 с.
7. Андріець О.А. Ювенільні сальпінгоофорити – відголосок майбутнього / О. А. Андріець, О. І. Боднарук, А. В. Андріець // З турботою про жінку. – 2012. –№ 8 (38). – С. 49–52.
8. Андрюшина О.А. Роль комбинированных оральных контрацептивов в лечении заболеваний шейки матки у подростков / О. А. Андрюшина, Е В. Брюхина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 1. – С. 20–24.
9. Архипкина Т.Л. Значение антимюллерова гормона в диагностике синдрома поликистозных яичников / Т.Л.Архипкина, Л.П.Любимова, О.В.Тяжёлова // Проблеми ендокринної патологiї. – 2011. – №3 – С. 11––17.
10. Архипкина Т.Л. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников / Т.Л. Архипкина, Л.П.Любимова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №10(3). – С. 24–28.
11. Бактеріальний вагіноз як фактор високого ризику порушення репродуктивного здоров'я у молодому віці / І.О. Тучкіна, Г.М. Тисячка // Здоровье женщины. – 2013. – № 9. – С. 110–115.
12. Борисов А. Е. Клинико-экспериментальное обоснование регионарного и системного введения препаратов группы тиопоэтинов при циррозе печени // А. Е. Борисов, Л. А. Кожемякин, А. Е. Антушевич и соавт.- Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2001. – № 4. –– С. 32–40.
13. Богданова Е.А. Практическая гинекология молодых. / Е.А. Богданова – М., «Медицин­ская книга», 2011. –– 238 с.
14. Борисова Е.А. Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (CA125, HE4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, А.И. Пашов и др. //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 20150. – № 6. – С. 36‑52.
15. Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции / Ф.М. Бэр // Журнал Топ Медицина. – 2000. – №3. – С.13–18.
16. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика./ Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
17. Вихляева Е.Н. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.Н. Вихляева - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 784 с.
18. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщины / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, В. А. Туманова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 35–37.
19. Вовк І.Б. Своєчасна діагностика і терапія пубертатних маткових кровотеч у дівчаток – запорука репродуктивного здоров‘я / І.Б. Вовк, В.Ф. Петербурзька // Нова медицина. – 2003. - №5 – C.46–50.
20. Вольф А.С., Миттаг Ю.Э. Атлас детской и подростковой гинекологии: Пер. с нем./ Под ред. В.И. Кулакова. — М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 304с.
21. Воробьева О.В. Хронические тазовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна / О.В. Воробьева // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 14–18.
22. Гинекология: Учебник / Под ред. Савельевой Г.М. – М.: Изд. Дом ,, ГЭОТАР – МЕДИА’’, 2015. – С. 704
23. Гінекологія: Підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. I - III рівнів акредитації / О. В. Степанківська, М. О. Щербина. – К. : Медицина, 2010. – 432 с.
24. Гінекологія: Підручник / За ред. [Н. Бондаренко](http://www.yakaboo.ua/ua/author/view/705357/), [О. Бурк](http://www.yakaboo.ua/ua/author/view/705358/)а, [І. Венцківськ](http://www.yakaboo.ua/ua/author/view/705359/)ої. – К. : Медицина, 2012. – С. 352
25. Гінекологія: підручник лікарів-інтернів; за ред. В.ї. Грищенка. - Харків: Основа, 2003. – 728 с.
26. Гинекология / Б.И. Баисова [и др.]; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-еизд., перераб. и доп. – М. :ГЭОТАР-Медиа,2012. – 432 с.
27. Гнатенко О. В. Клиника, диагностика и ле­чение перекрута придатков матки у детей и подростков / О. В. Гнатенко, Р. Е. Благове­щенский, С. В. Кебашвили // Материалы XX Международного медицинского конгресса студентов и молодых ученых. – Тернополь, 2016. – С. 203.
28. Гнатенко О.В. Гострий живіт у молодих жінок та дівчат-підлітків / О.В. Гнатенко, A.M. Про­копенко // 36. тез міжвузівськ. конф.'молодих вчених та студентів «МЕДИЦИНА ТРЕТЬОГО ТИСЯЧОЛІТТЯ». - Харків, 2016. – С. 217–218.
29. Гнатко О.П. Вагітність і пухлини придатків: клініко-діагностична тактика / О.П.Гнатко, А.І.Чубатий, С.Я.Сольський // Акушерство, гінекологія, генетика, 2017. – №1(7). – С. 71-74.
30. Гострий живіт у гінекологічній практиці: Метод. вказ. для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів / Уклад. І.О.Тучкіна, Л.А.Вигівська, Г.В.Мальцев, [та ін,] – Харків: ХНМУ, 2013. – 45 с.
31. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков / Руководство для врачей. - СПб: ИКФ "Фолиант", 2000. – С. 574.
32. Давыдова И.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неэпителиальных опухолей яичников / Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Трякин А.А., Хохлова С.В. // Метод. реком., М., 2014. – 18 с.
33. Данилушкина Е.О. Энометриоз у подростков. Новые гипотезы и практические наблюдения / Е.О. Данилушкина, З.К.Батырова, Н.А.Буралкина и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №6. – с. 25–29.
34. Диагностические и лечебные возможности лапароскопии при "остром животе" у беременных / С.М. Чудных, Э.С. Алиев, Р.Е. Израилов, И.В. Матков // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – Т. 17, N2 4. – С. 33–38.
35. [Диннік, В. О. Пубертатні маткові кровотечі: клініка, патогенез, лікування, прогноз [Текст] : Автореферат... д. мед. наук, спец.: 14.01.01 - акушерство та гінекологія / В. О. Диннік. — К. : Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, 2010. — 39 с.](http://lib.sumdu.edu.ua/library/DocDescription?doc_id=262319)
36. Дубчак А.Е. Микроэкосистема влагалища в норме и при патологии / А. Е. Дубчак // Здоровье женщины. – 2009. – № 1 (37). – С. 93–100.
37. Дурасова Е.Н. Клинико-морфологические варианты и молекулярные особенности эндометриоза яичников . Автореф. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 14.01.01 – акушерство и гинекология, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 2011 – 20 с.
38. Дурягин В.И. Клинико-микробиологические аспекты воспалительных процессов репродуктивной системы / В. И. Дурягин // Здоровье женщины. – 2009. – № 2 (38). – С. 112–113.
39. Дурягін В.І. Зміни цитокінового статусу при запальних процесах репродуктивної системи / В.І. Дурягін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 2. – С. 69–71.
40. Жорданидзе.Д.О. Состояние овариального резерва при некоторых формах бесплодия. Автореф. дис….канд. мед. наук: спец.: 14.01.01 - Акушерство и гинекология / Д.О. Жорданидзе. М., 2011. – 20 с.
41. Зыкин Б.И. Допплерография в гинекологии / Б.И. Зыкин, М.В. Медведев. – М. : Реальное время, 2000. – С. 35–55, 93–98.
42. Інструкція для медичного застосування препарату Дистрептаза. Наказ МОЗ України від 21.10.2011 № 685.
43. Ипатова М.В. Электроимпульсная физиотерапия в лечении девочек-подростков с нарушением менструального цикла и измененным вегетативным тонусом / М.В.Ипатова, Т.А.Кудрякова, И.П.Белоконь [и др.] // Восстановительная медицина и реабилитация 2006 : сборник тезисов III Международного конгресса, Москва // Приложение к журналу Курортные ведомости. – 2007. – № 2 (41). – C. 61–62.
44. Кира Е.Ф. Нетрансмиссивные инфекции – новые болезни цивилизации? / Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С.61–66.
45. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Н.М. Побединский, О.А. Аксёнова, М.Г. Аксёнова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 24–27.
46. Клініко-мікробіологічна характеристика запальних захворювань органів репродуктивної та сечової систем / О. В. Ромащенко, А. В. Руденко, Л. О. Лебідь, А.Є. Кузьменко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 80–83.
47. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, Е.Н. Русина, А.Р. Хачатурян, М.С. Флорова. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, №5. – С. 4–21.
48. Ковалишин О.А. Репродуктивное здоровье женщин, которые имели нарушения менструальной функции в пубертатній период / О.А.Ковалишин // HEALTH OF WOMAN. 2020.4(150): 73–79; doi 10.15574/HW.2020.150.73
49. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология : руководство для врачей / В. Ф. Коколина. - 2-е изд., испр. и доп. – Медпрактика., М, 2012. - 679 с.
50. Коколина В.Ф. Опухоли и опухолевидные образования яичников у девочек / В. Ф. Коколина, И. Н. Алексеева. – М. : Манускрипт, 2002. – 86 с.
51. Кожемякин Л.A. Механизмы действия препарата глутоксим // Новая идеология сопровождения антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии: Сборник научных работ. — М., 2003. С. 4–10.
52. Конь К.В. Вивчення ролі асоціацій мікроорганізмів у розвитку запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів та їх чутливості до антибіотиків / К.В. Конь, А.Я. Циганенко // Експерим. і клініч. медицина. — 2007. – № 2. – С. 40–44.
53. Красильникова Л.В. Клинико-морфологические аспекты формирования эндометриоидных кист яичников: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 - Акушерство и гинекология / Л.В. Красильникова; Санкт-Пет. мед. ун-т. - Санкт-Пет., 2017. - 20 с.
54. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления / М.Н. Кузнецова // Руководство по ендокринной гинекологии под ред Е.М.Вихляевой. – М., 2006. – С.229–366.
55. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики. / И.В. Кузнецова // Гинекология. 2008. – Т. 10. - №5. — С. 74–79.
56. Кулаков В.И. Оперативная гинекология хирургические энергии. / В.И.Кулаков., JI.B. Адамян., О.А.Мынбаев /Руководство. - М: Медицина: Антидор. – 2000. – 860с.
57. Лазарева Н.В. Экспертная система для дифференциальной диагностики «острого живота» в акушерстве и гинекологии / Н.В. Лазарева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, №25. –- С. 591–595.
58. Лікування вульвовагінальних інфекцій жіночої статевої системи в різні вікові періоди: методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів / упоряд.: І.О. Тучкіна, Л А. Вигівська, О.Д. Демиденко, [та ін,] – Харків : ХНМУ, 2014. – 24 с.
59. Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: Метод. рекомендації / Укл. Г.М.Даниленко, О.А.Бесєдіна, О.Ю.Куракса [та ін.] – Х., 2002 – 23 с.
60. Лучанинова В. Н. Здоровье детей и подростков из различных социальных групп населения / В.Н. Лучанинова, В.Н. Рассказова, Е.Б. Кривелевич. – Владивосток : Дальнаука, 2006. – 249 с.
61. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции. // И.Б.Манухин., Л.Г.Тумилович., М.А. Геворкян., // М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2017. - 296с.
62. Марченко Л.А. Современные тенденции в лечении эндометриоза (клиническая лекция). / Л.А. Марченко. // Гинекология. – 2008. – Т. 10. –№6. – С. 29–32.
63. Медицинская помощь женщине с гинекологическими заболеваниями в различные периоды жизни.: Учебник / Под ред. Дзигуа М.В. – М.: Изд. Дом ,, ГЭОТАР – МЕДИА’’, 2015. –360 с.
64. Метод бактеріального вагінозу за допомогою комплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу : методичні рекомендації / А. В. Чайка, О. М. Носенко, О. І. Остапенко [та ін.]. – Київ, 2010. – 35 с.
65. Невзорова В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф / В.А. Невзорова, О.Г.Помогалова, О.В.Настрадин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. –№3. – С.69–74.
66. Озёрская И.А. Эхография репродуктивной системы девочки, подростка, девушки / И.А. Озёрская, М.И. Пыков, Н.В. Заболотская. – М. : Издательский дом Видар-М, 2007. – С. 181–219.
67. Озёрская И.А. Эхография в диагностике причин хронических тазовых болей у женщин репродуктивного возраста / И.А. Озёрская. - М., 2005. – 367 с.
68. Оптимизация лечения и профилактики вульвовагинитов у девочек нейтрального периода / Э.Б.Яковлева, М.Ю. Сергиенко, О.К. Межова [и др.] //Медико-социальные проблемы семьи. – 2010. – Т.15, № 3. – С. 65–68.
69. Павлова А.Г. Клинико-функциональные особенности вегетативной дистонии у подростков 13-15 лет с дисгармоничным физическим развитием : дис. …. канд. мед. наук 14.00.09 Педиатрия / А. В. Павлова. – Смоленск, 2011. – 170 с.
70. Пути прогнозирования и профилактики спаечных осложнений у девочек после аппендэктомии / Д.С. Акмоллаев, А.А. Данилов, В.Ф. Рыбальченко и др. // Хірургія дитячого віку. – 2011 – № 4 (33). – С. 31––35.
71. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гине­кологических заболеваний / В.Е. Радзинский, А.О. Духин, И.Н. Костин // Акушерство и гине­кология. – 2006. – № 4. – С. 51–54.
72. Рос Д. Воспалительные заболевания органов малого таза / Д. Рос // Здоровье женщины. – 2007. – №3 (31). –– С. 101–102.
73. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М., 2000. – 256 с.
74. Серов В.Н. Доброкачественные опухоли яичников и опухолевидные образования яичников / В.Н Се­ров, Л.И.Кудрявцева // М., 2001. -– 149 с.
75. Сидорова И.С. Цветное допплеровское картирование в предоперационной диагностике и прогнозировании при объемных образованиях придатков / И.С. Сидорова, Т.Д. Гуриев, А.Н. Саранцев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3 – С.41–46.
76. Современные представления об эндометриоидных кистах яичников / С.О. Дубровина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – №3(21). – С.98-104.
77. Соломатина А. А. Яичниковые образования. Новые технологии в диагностике и лечении : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А.А. Соломатина. – М., 2006. – 39 с.
78. Тепляшина Е.А. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза / Е.А.Тепляшина, Е.А.Пожиленкова, М.В.Екимова, А.Б.Салмина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С.4–9.
79. Тихомиров А.Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы / А.Л.Тихомиров, Д.М. Лубнин // Мiжнар. едокринол. журн. — 2007. — Том 11, № 5. — С. 18–27.
80. Тучкіна І.О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією : автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец.: 14.01.01 - Акушерство та гінекологія / І.О.Тучкіна; Харк. нац. мед. ун-т. - Х., 2007. – 40 с.
81. Тучкина И.А. Роль лептина в патогенезе некоторых патологических состояний женской половой системы в пубертате / И.А.Тучкина // Респ.сб. Матеріали ІІІ науково-практичної конференції “Актуальні питання охорони здоров’я дівчат-підлітків”. – Харків, 2005. – С.139–141.
82. Тучкина М.Ю. Клинико-диагностическая характеристика и терапия неврологических нарушений у девочек-подростков в зависимости от характера патологии пубертата / М.Ю.Тучкина // «Медицина», Респ. Казахстан, Алматы. – 2014. – №11/149. – С. 49–53.
83. Тюляндин С.А. Герминогенные и гранулезоклеточные опухоли яичников / С.А. Тюляндин, Н.С. Кержковская, О.Н. Стрельцова // Практическая онкология. ––2009. –Т.10. –– №2. –– С.35–39.
84. Уварова Е. В. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста / Е. В. Уварова, И. А. Киселёва, З. А. Плиева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 67–69.
85. Уварова Е.В. Перекрут придатков матки. Органосохраняющая тактика / Е.В.Уварова, З.К Батырова, М.А.  Чундокова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №9. – С. 27–30.
86. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология : рук. для врачей / Е. В. Уварова. - Москва : Литтерра, 2009. – 375 с.
87. Франк Г.А. Новая классификация опухолей яичника / Г.А.Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю.Андреева // Архив патологии. – 2015. –№4. – С. 40–50.
88. Чернякова Г.М. Сучасний погляд на етіологію і лікування тазового болю при запаленні генталій у молодих жінок / Г.М. Чернякова, О.Ю. Косілова, Л.А. Добровольська // Анали Мечніковського інституту [Електронний ресурс] - 2014.-№4.- С.- Режим доступу до журн: <http://www.іmіamn.orq/journal.htm>.
89. Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению неэпителиальных опухолей яичников / С.В. Хохлова, И.Ю. Давыдова Е.Г. Новикова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 135–146.
90. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction [Text] / F. J. Broekmans, J. A. Visser, J. S. Laven [et al.] // Treds. Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 19, № 9. — P. 340–347.
91. Anckerman S., Ovarian cystic lesions a current approach to diagnosis and management / S.Ackerman, A.Irshad, M.Lewis // Anis. Radiol. Clin. North. Am. 2013; 51(6): 1067-85.
92. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome / [Sophie Catteau-Jonard](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Catteau-Jonard+S&cauthor_id=18697861), P.[Soazik, A.Jamin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jamin+SP&cauthor_id=18697861), [et al.] // Clin. Endocrinol. Metabol. – 2018. - Nov.93 (11): 4456-61.
93. Anders J.F. Urgency of evaluation and out­come of acute ovarian torsion in pediatric pa­tients / J.F. Anders, E.C. Powell // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2005; 159 (6):532-535.
94. Andres **M.M.** Solid ovarian tumors in childhood: A 35-year review in a single institution /  M.M.Andres, E,Costa, A,Cañete  [et al.] // Clin. Transl. 2010. Apr;12(4):287-91.
95. Atri M. Expert panel on women’s imaging. ACR Appropriateness Criteria clinically suspected adnexal mass, no acute symptoms. / M. Atri, A. Alabousi, C. Reinhold [et al.] // J. Am. Coll.Radiol. 2019; 16 (5, Suppl.): S77-93.
96. Berglund A. L. Vulvar pain, sexual behavior and genital infections in a young population. A pilot study / A. L. Berglund, L. Nigard, E. Ylander // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2002. – № 81. – P. 738-742.
97. Biggs W.S. Diagnosis and management of adnexal masses / W.S. Biggs, S.T. Marks // Am. Fam. Physician. 2016; 93(8): 676-81.
98. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V.Nisenblat [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. doi: 10.1002/14651858.CD012179.
99. Bonilla-Musoles F. Is avoidance of surgery possible in patients with perimenopausal ovarian tumors using transvaginal ultrasound and duplex color Doppler sonography? / F.Bonilla-Musoles, M.J.Ballester, C..Simon [et al.] // J. Ultrasound Med. 1993; 12(1): 33-9.
100. Buculmez O. Leukocytes in ovarian function / O.Buculmez, A.Arici // Hum. Reprod. 2000. Vol. 6. P. 1–15.
101. Deligeoroglou E, Menstrual disorders. / E. Deligeoroglou, G. Creatsas // Endocr Dev. 2012;22:160-70. Epub 2012 Jul 25. Review.
102. Doret M. Functional ovarian cysts and the need to remove them / M. Doret, D.Raudrant // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 100(1): 1-4.
103. Eckert L. O. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study / L.O.Eckert, S.S.Thwin, S.L.Hillier [et al.] // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P. 305–313.
104. Emans S., Laufer M., Goldstein's D. Pediatric and Adolescent Gynecology, 6 edition. 2011.-608 p.
105. Fernebro J. Fighting bacterial infections—future treatment options [Text] / J. Fernebro // Drug Resistance Updates. – 2011. – Vol.14(2). – Р.125–139.
106. Froyman W. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study / W.Froyman, C.Landolfo, B.De Cock [et al.] // Lancet Oncol. 2019; 20(3): 448-58.
107. Garcia-Mayor R.V. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage / R.V.Garcia-Mayor, M.A.Andrade, M. Rios [et al.] // Journal ofClinical Endocrinology and Metabolism, 1997. 82: 2849-2855.
108. Hernon M., The histology and management of ovarian cysts found in children and adolescents presenting to a children's hospital from 1991 to 2007: a call for more paediatric gynaecologists / M. Hernon, J. McKenna, G. Busby [et al.] //BJOG. -2010. - Vol. 117. - P. 181-184.
109. Higgins R.V. Comparison of fine-needle aspiration cytologic findings of ovarian cysts with ovarian histologic findings / R.V.Higgins, J.F.Matkins, M.C. Marroum // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180(3, Pt1): 550-3.
110. Hongqian L Ovarian masses in children and adolescents in China: analysis of 203 cases / L.Hongqian, W. Xiangao, L. Donghao [et al.] // J Ovarian Res. 2013; 6:47.
111. Inflammation in reproductive disorders / G. Weiss, L. T. Goldsmith, R. N. Taylor [et al.] // Reprod Sci. – 2009. – Vol. 16 (2). – P. 216–229.
112. Invasive treatments for complex regional pain syndrome in children and adolescents: a scoping review / B.[Zernikow](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zernikow%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25539076), J.[Wager](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wager%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25539076), H.[Brehmer](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brehmer%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25539076) [et al.] // Anesthesiology. – 2015. – Vol. 122(3). – P. 699-707.
113. Kaijser J. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis / J.Kaijser, A. Sayasneh, K.Van Hoorde [et al.] Hum. Reprod. Update. 2014; 20(3): 449-62.
114. Kopa Z. Role of granulocyte elastase and interleukin-6 in the diagnosis of genital tract inflammation / Z. Kopa., J. Wenzel, G. K. Papp // Andrologia. – 2015. – Vol. 37. – N 5. – P. 188–194.
115. Kurjak A. An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition / Kurjak A., Kupesic S., (Ed.) // The Parthenon publishing group. New Jork. London, 2000.
116. Laing F.C. US of the ovary and adnexa: to worry or not to worry? / F.C. Laing, S.Allison // Radiographics. 2012; 32(6): 1621-39.
117. Langer J.E. Imaging of the female pelvis through the live cycle / J.E. Langer, E.R. Oliver, A.S. Lev-Toaff // Radiographics. 2012; 32(6): 1575-97.
118. Licinio J. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women / J.Licinio [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. March 3, 95(5): 2541-2546.
119. Levine D. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus / D.Levine, D.L. Brown, R.F. Andreotti [et al.] Conference Statement. Radiology. 2010; 256(3): 943-54.
120. Liu J.H., Zanotti K.M. Management of the adnexal mass. Obstet. Gynecol. 2011; 117(6): 1413-28.
121. Llewellyn-Jones «Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology» 10-th Edition / Llewellyn-Jones - 2017, 384 p.
122. Łuczak J [Selecting treatment method for ovarian masses in children - 24 years of experience](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893324/) / J. Łuczak, M. Bagłaj // J Ovarian Res. 2017. Sep 11;10(1):59.
123. Łuczak J, [What recent primary studies tell us about ovarian teratomas in children: a scoping review](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006216/) / J. Łuczak, M. Bagłaj, P.Dryjański // Cancer Metastasis Rev. 2020 Mar;39(1):321-329.
124. Moore R.G. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass / R.G. Moore, A.K. Brown, M.C. Miller [et al.] Gynecol Oncol 2008;108:402-8.
125. Moore R. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass / M.Miller, P.Disilvestro, L.Landrum [et al.] // Obstet Gynecol.-2011. Aug;118 (2 Pt 1):280-8.
126. Ness R.B. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial / R.B. Ness, G. Trautmann, H.E. Richter [et al.] // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106 (3). – P. 573–580.
127. Pascual A. Transvaginal sonographic appearance of functional ovarian cysts / A.Pascual, L Herete, F.Tresserra [et al.] // Hum. Reprod. 1997; 12(6): 1246-9.
128. [Paula J Adams Hillard](http://www.bookwarehouse.ca/?q=h.ts&tsf=y&or_qs=Hillard,%20Paula%20J%20Adams&or_opt=au). [Practical Pediatric and Adolescent Gynecology](http://www.bookwarehouse.ca/?q=h.title.links&parms%5beisbn%5d=fL35I9VAbL47KmG_8raXIA) / 1st Edition. Wiley-Blackwell. 424 p., 2013.
129. Pietrzycki B. Assessment of therapeutic efficacy of preparation Distreptase in chronic pelvic pain in women / B. Pietrzycki, M. Jozwik, O. Okungbowa // Ginecologia Praktyczna. – 2014. – Vol. 10. – P. 17–22.
130. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of adnexal masses. American College оf Obstetricians and Gynecologists. ACOG Obstetrics & Gynecology: [November 2016 - Volume 128 - Issue 5 - p e 210-e226](https://journals.lww.com/greenjournal/toc/2016/11000).
131. Quek S.H. [Recurrent abdominal pain in children: a clinical approach](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820843/) / S.H.Quek // Singapore Med J. 2015 Mar; 56 (3):125-8; quiz 132.
132. Rathore R. [Spectrum of Childhood and Adolescent Ovarian Tumors in India: 25 Years Experience at a Single Institution](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028390/) / R. Rathore, S. Sharma, D. Arora Open Access Maced J Med Sci. 2016 Dec 15;4(4):551-555.
133. Results of a randomized controlled trial of a brief behavioral intervention for pelvic inflammatory disease in adolescents / M. Trent, S. Chung, M. Burke [et al.] // J. Pediatr Adolesc Gynecol. – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 96–101.
134. Rimbach S. Surgical Therapy of Endometriosis: Challenges and Controversies / S. Rimbach, U. Ulrich, K.W. Schweppe // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2013. – Vol. 73, N 9. – P. 918-923.
135. Ritchie J. Guideline for the management of ovarian cysts in children and adolescents / J.Ritchie, F.O'Mahony, A.Garden. - British Society for Paediatric & Adolescent Gynaecology, - 2017.
136. Rodrigues L. G. Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese outpatient children and adolescents: comparative analysis using different clinical definiti­ons / L.G. Rodrigues, A.P. Mattos, S.Koifman // Rev. Paul. Pediatr. – 2011. – Vol. 29, N 2. – Р. 178–185.
137. Rosenfeld D.L. Unsuspected chronic pelvic inflammatory deseases in the infertile female / D.L. Rosenfeld, S.M. Seidman // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 39. – P. 44–48.
138. Ross E.K. Incidental ovarian cysts: when to reassure, when to reassess, when to refer // E.K.Ross, M.Kebria // Clin. J. Med. 2013; 80(8): 503-14.
139. Santulli P. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women / P. Santulli, LMarcellin, S. Menard [et al.] // Hum. Reprod. 2016; 31(5): 1014-23.
140. Sanfilippo J.S. Clinical Pediatric and Adolescent Gynecology / J.S. Sanfilippo, E. Lara-Torre, D. K. Edmonds // CRC Press. 2008. 640 p.,
141. Seehusen D.A. Oral contraceptives are not an effective treatment for ovarian cysts / D.A. Seehusen, J.S. Earwood // Am. Fam. Physician. 2014; 90(9): 623.
142. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas / M. Canis [et al.] // Fertil Steril. – 1992. – Vol. 58, N 3. – P. 617-619.
143. Singhal S.R. A 9-Year Review of ovarian masses in Children and Adolescents / S.R.Singhal, K.N.Rattan, S,Nanda. J Gynecol Surg. 2008; 24:113–6.
144. Stankovic Z. Ovarian Preservation from Tumors and Torsions in Girls: Prospective Diagnostic Study / [Z. B.Stanković](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1083318816302509#!), [K. Sedlecky,](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1083318816302509#!) [D.Savić](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1083318816302509#!) [et al.] // [Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology](https://www.sciencedirect.com/science/journal/10833188). [Volume 30, Issue 3](https://www.sciencedirect.com/science/journal/10833188/30/3), June 2017, P. 405-412.
145. Stankovic Z. Fertility-sparing surgery as the standard of therapy in young girls with immature teratoma: a case report // 18 World Congress PAG, 2019, P.97.
146. Szubert M. Clinical research CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis – preliminary results / M.Szubert, J. Suzin, T.Wierzbowski [et al.] // Advances in Clinical and Experimental Medicine -2019, Vol. 28, No. 3 (March) p.407-415.
147. Sultan C.  Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-Based Clinical Practice. 2nd, revised and extended edition. 2012, 396 p.
148. Trent M. Gender-based differences in fertility beliefs and knowledge among adolescents from high sexually transmitted disease-prevalence communities / M. Trent, S. G. Millstein, J.M. Ellen // J. Adolesc Health. – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 282–287.
149. Trent M. Use of an institutional intervention to improve quality of care for adolescents treated in pediatric ambulatory settings for pelvic inflammatory disease / M. Trent, S.L. Judy, J.M. Ellen, // J. Adolesc Health. – 2006. – Vol. 39 (1). – P. 50–56.
150. USPSTF recommendations for STI screening / D. Meyers, T. Wolff, K. Gregory [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 77. – P. 819-824.
151. Van Calster B.A novel approach to predict the likelihood of specific ovarian tumor pathology based on serum CA-125: a multicenter observational study / Van B. Calster, L. Valentin, Van C. Holsbeke [et al.] Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011; 20(11): 2420-8.
152. Van Gorp HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm / Van Gorp, T, Cadron, I.E.Despierre [et al.] // Br J Cancer. 2011 Mar 1;104(5):863-70.
153. Vercellini P. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis / P.Vercellini, LBuggio, N. Berlanda [et al.] //. Fertil. Steril. 2016; 106(7): 1552-71.
154. Vercellini P. Medical treatment of endometriosis-related pain / P. Vercellini, L.Buggio, M.P.Frattaruolo [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 68-91.
155. Vercellini P. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis / P.Vercellini, L.Buggio, N.Berlanda, [et al.] // Fertil. Steril. 2016; 106(7): 1552-71.
156. Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 / K.A. Workowski, S. Berman // MMWR Recomm Rep.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – 2010. - Vol. 59 (RR-12). – Р. 1-110.
157. World Health Organization. Making decisions about contraceptive introduction : A guide for conducting assessment to broaden contraceptive choice and improve quality of care. – Geneva, 2004. – 138 p.
158. Yen S.S. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clin. Management / S.S.Yen, R.B. Jaffe (Eds.) // Saunders, Philadelphia, 2009. – 561 p.
159. Zanetta G. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study / G.Zanetta, A. Lissoni, V.Torri, [et al.] // BMJ. 1996; 313(7065): 1110-3.
160. Zhao M. The level of vascular endothelial growth factor, nitric oxide, and endothelin-1 was correlated with ovarian volume or antral follicle counts: A potential predictor of pregnancy outcome in INF. / M.Zhao, C.Chang, Z.Liu [et al.] // Growth Factors 2010; 28: 5: 299—305.