

Особливості гемостазу у пацієнток до та після перенесеної апоплексії яєчника

О.М. Іщак

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
(раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

Мета дослідження: виявлення особливостей параметрів системи згортання крові у жінок у динаміці – від раннього періоду апоплексії яєчника до віддаленого післяопераційного періоду.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 82 жінки (основна група, n=82), яких прооперовано з приводу апоплексії яєчника, і 30 пацієнток групи контролю (n=30), які в анамнезі не мали зазначеної патології. Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Групи були однорідними за віком (середній вік дорівнював 26,1±2,3 року) і статистично зіставними.

Результати. У ході дослідження встановлено, що у гострий період апоплексії яєчника виявлені патологічні зміни у плазмовому, судинно-тромбоцитарному компонентах і фібринолітичній системі гемостазу. Про це свідчили подовження тромбінового часу до 22,3±1,32 с, підвищення концентрації фібриногену – до 6,73±0,64 г/л, розчинних фібриноген-мономерних комплексів (РФМК) – до 0,7±0,03 г/л і гіперагрегація тромбоцитів, яку стимульовано АДФ, ристоцетином і колагеном, що досягала 80%.

Гранично високий вміст D-димеру у черевній порожнині у пацієнток з апоплексією яєчників свідчив про підвищене тромбоутворення у пошкодженому яєчнику з наступною активацією фібринолітичної системи і лізісом фібринових згустків. Генетична тромбогенність виявлена загалом у 80,4% пацієнток, у тому числі з переважним ураженням ферментів фолатного циклу – у кожної другої.

Позитивну динаміку з тенденцією до нормокоагуляції відзначали у віддалений післяопераційний період. У референтному діапазоні знаходилися показники РФМК – у 86,6% випадків, фібриногену і тромбінового часу – у 89,1% випадків, агрегатограми, стимульованої ристоцетином – у 95,1% випадків (p<0,05).

Заключення. У жінок, які перенесли апоплексію яєчника, у період захворювання спостерігались патологічні порушення у судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу. Діагностовані тромбофілічні порушення могли призвести до погіршення реологічних властивостей крові, розладам процесів оксигенації і трофіки тканин. Результати проведеного динамічного дослідження системи гемостазу у гострий і віддалений післяопераційний періоди у хворих на апоплексію яєчника, а також отримані дані щодо поширеності генетичної тромбогенності в обстежуваних пацієнток необхідно враховувати під час ведення жінок цієї групи ризику.

Ключові слова: апоплексія яєчника, система гемостазу, гемоперитонеум, коагуляційні фактори, тромбофілія.

Features of hemostasis before and long-term periods in patients after ovarian apoplexy

О.М. Іщак

The objective: to reveal the features of the parameters of the blood coagulation system in women in dynamics – from the acute period of ovarian apoplexy to the long-term postoperative period.

Materials and methods. The study involved 82 women (main group, n=82), operated on for ovarian apoplexy, and 30 patients in the control group (n=30), who had no history of this pathology. All patients underwent a comprehensive examination using clinical, instrumental and laboratory research methods. The groups were homogeneous in age (average age was 26,1±2,3 years) and statistically comparable.

Results. During the study, it was found that in the acute period of ovarian apoplexy, pathological changes were found in the plasma, vascular-platelet components and the fibrinolytic system of hemostasis, as evidenced by the lengthening of the thrombin time to 22,3±1,32 seconds, an increase in the concentration of fibrinogen to 6,73±0,64 g/l, SFMC up to 0,7±0,03 g/l and platelet hyperaggregation, stimulated by ADF, ristocetin and collagen, and reaching 80%.

The extremely high content of D-dimer in the abdominal cavity in patients with ovarian apoplexy indicated increased thrombus formation in the damaged ovary, followed by activation of the fibrinolytic system and lysis of fibrin clots. Genetic thrombogenicity was found in general in 80,4% of patients, including those with a predominant lesion of the folate cycle enzymes - in every second patient.

Positive dynamics with a tendency to normocoagulation was observed in the distant postoperative period. In the reference range were SFMC indices in 86,6% of cases, fibrinogen and thrombin time in 89,1% of cases, ristocetin-stimulated aggregatogram in 95,1% of cases (p<0,05).

Conclusions. In women who underwent ovarian apoplexy, in the acute period of the disease, pathological changes in the vascular-platelet link of the hemostasis system were observed. The diagnosed thrombophilic disorders could lead to a deterioration in the rheological properties of blood, a violation of the processes of oxygenation and tissue trophism. The dynamic study of the hemostasis system in the acute and late postoperative periods of patients with ovarian apoplexy, as well as the data obtained on the prevalence of genetic thrombogenicity in the examined patients, should be taken into account when managing women from this risk group.

Keywords: ovarian apoplexy, hemostasis system, hemoperitoneum, coagulation factors, thrombophilia.

Особенности гемостаза у пациенток до и после перенесенной апоплексии яичника

О.Н. Іщак

Цель исследования: выявление особенностей параметров системы свертывания крови у женщин в динамике – от острого периода апоплексии яичника до отдаленного послеоперационного периода.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 82 женщины (основная группа, n=82), прооперированные по поводу апоплексии яичника, и 30 пациенток группы контроля (n=30), которые в анамнезе не имели указанной патологии. Всем пациенткам проводили комплексное обследование с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Группы были однородными по возрасту (средний возраст равнялся 26,1±2,3 года) и статистически сравнимыми.

Результаты. В ходе исследования установлено, что в острый период апоплексии яичника обнаружены патологические изменения в плазменном, сосудисто-тромбоцитарном компонентах и фибринолитической системе гемостаза. Об этом свидетельствовали удлинение тромбинового времени до 22,3±1,32 с, повышение концентрации фибриногена – до 6,73±0,64 г/л, растворимых фибрин-моно-

мерних комплексів (РФМК) – до $0,7 \pm 0,03$ г/л і гіперагрегація тромбоцитів, стимульована АДФ, ристоцетином і колагеном і досягавша 80%.

Предельно високе содержание D-димера в брюшній порожнині у пацієнок з апоплексією яєчників указувало на підвищене тромбообразование в пошкодженій яєчнику з послідувальною активацією фібринолітичної системи і лізісом фібринових сугустків. Генетична тромбогенність виявлена в цілому у 80,4% пацієнок, в тому числі з переважним ураженням ферментів фоліатного циклу – у кожній другій.

Позитивну динаміку з тенденцією до нормокоагуляції відзначали в віддаленому післяопераційному періоді. В референтному діапазоні знаходилися показники РФМК – в 86,6% випадків, фібриногена і тромбінового часу – в 89,1% випадків, агрегатограми, стимульованої ристоцетином, – в 95,1% випадків ($p < 0,05$).

Заключення. У жінок, перенеслих апоплексію яєчника, в гострий період захворювання спостерігалися патологічні зміни в судинно-тромбоцитарному ланці системи гемостаза. Діагностовані тромбофілічні порушення могли привести до погіршення реологічних властивостей крові, розладів процесів оксигенації і трофіки тканин. Результати проведеного динамічного дослідження системи гемостаза в гострий і віддалений післяопераційний періоди у жінок з апоплексією яєчника, а також отримані дані про поширеність генетичної тромбогенності у досліджуваних пацієнок необхідно враховувати при веденні жінок цієї групи ризику.

Ключові слова: апоплексія яєчника, система гемостаза, гемоперитонеум, коагуляційні фактори, тромбофілія.

Серед причин, які можуть призвести до порушення репродуктивного здоров'я жінок, особливу роль відіграють гінекологічні захворювання, які потребують хірургічного лікування. Апоплексія яєчника як етіологічний фактор внутрішньочеревних кровотеч посідає друге місце після позаматкової вагітності, а її частота за останні десятиліття підвищилася у декілька разів, незважаючи на існуючий прогрес і застосування високотехнологічних методів діагностики і лікування [1].

Проблема апоплексії яєчника зберігає свою актуальність донині через зниження вікового цензу захворювання і невпинної тенденції до підвищення частоти цієї патології [2]. Відтак медичні і соціальні аспекти вивчення даної хвороби вимагають пошуку таких методів хірургічного лікування, які б дозволили максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку вираженого спайкового процесу у черевній порожнині і, таким чином, зберегти репродуктивну функцію жінки [2].

Апоплексія яєчника – це порушення цілісності тканини яєчника і виникнення кровотечі у черевну порожнину. Частота даної патології серед гінекологічних хворих становить від 0,3% до 5,0%. Вона може мати тяжкий перебіг і навіть загрожувати життю, а у 40% пацієнок потребує екстреного хірургічного втручання [2]. У зв'язку з відсутністю постійних симптомів і чіткої, притаманної тільки для даної нозології, симптоматики, через різноманітність перебігу хвороби та причин її виникнення, діагностика цього захворювання залишається одним з найбільш важких завдань у гінекологічній практиці.

Найчастіше при апоплексії встановлюють діагноз гострого апендициту, а при рясній кровотечі – позаматкової вагітності [3]. Підозра на апоплексію яєчника потребує невідкладної госпіталізації пацієнтки, клінічного спостереження і лікування. Обсяг оперативного втручання визначається станом яєчника: якщо у ділянці яєчника виявляють велику гематому, а тканини його зруйновані, то яєчник видаляють (оваріектомія), якщо ж гематома невелика, видно судину, яка кровоточить, то розрив зашивають або виконують клиноподібну резекцію яєчника [1]. Проводять корекцію показників гемодинаміки та гомеостазу шляхом відновлення об'єму циркулюючої крові, адекватної протишокової, антианемічної терапії, застосування зміцнювальних засобів [4].

Базуючись на тому, що апоплексія яєчника характеризується внутрішньоovarіальним крововиливом з наступним розривом гематоми і розвитком гемоперитонеуму (скопчення крові у черевній порожнині), було доведено наявність у цих пацієнок порушень в системі судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу [5].

Так, у гострий період апоплексії яєчника виявлені: високий рівень оксиду азоту і низький рівень фактора Вільбранда. Такі різноспрямовані зміни цих показників є маркером вазодилатації і пошкодженого ендотелію як прояв

судинної дисфункції. У пацієнок з геморагічною формою апоплексії яєчника спостерігалася тромбоцитопенія і порушення агрегаційної функції тромбоцитарної ланки при стимуляції адреналіном і АДФ.

Крім того, у хворих з досліджуваною нозологією відзначається високий вміст D-димеру у пунктатах з черевної порожнини, що свідчить про інтенсивне тромбоутворення у патологічному яєчнику з наступною активацією фібринолітичної системи і лізісом утворених фібринових згустків [5].

Деякими дослідженнями встановлено, що пацієнтки з апоплексією яєчника частіше є носіями поліморфізмів у генах, які кодуєть коагуляційні фактори (протромбін і МТНFR), порівняно з популяційними значеннями. Зазначені генетичні особливості більшою мірою виявляють при надмірній масі тіла, частих стресових ситуаціях, під впливом інфекційного чинника, а також супутніх соматичних захворюваннях як додаткових несприятливих впливах навколишнього середовища, що знижують стійкість геному [6].

На сьогодні доведена провідна роль материнської тромбофілії у патогенезі цілої низки акушерських ускладнень, включаючи преєклампсію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, синдром втрати плода, синдром затримки розвитку плода, тромбоемболічні ускладнення [7, 8]. При тромбофілії створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентації, росту плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція, активується прозапальна відповідь і формується прокоагуляційний потенціал згортання крові [7].

Тому ще на прегравідарному етапі необхідно проводити дослідження на материнську тромбофілію з метою реалізації своєчасної патогенетично обґрунтованої терапії з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок [6].

Аналіз сучасних наукових даних продемонстрував фрагментарність існуючих схем реабілітації і відсутність комплексної системи відновлення репродуктивної функції, яка була б спрямована на поетапну прекоагуляційну підготовку з корекцією системи гемостазу, починаючи від гострого періоду апоплексії яєчника. Зростання частоти виявлення апоплексії яєчників протягом останніх десятиліть, невирішеність і спірність багатьох аспектів діагностики, лікування і реабілітації роблять актуальними сучасні наукові дослідження у даному напрямку.

Вивчення стану параметрів системи згортання крові у динаміці (від гострого періоду апоплексії яєчника до віддаленого післяопераційного періоду) та отримані у ході дослідження дані на практиці мають сприяти розробленню реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивного здоров'я, запобігання рецидиву захворювання, а також профілактику у майбутньому ускладнень вагітності і пологів у жінок цієї групи ризику.

Мета дослідження: виявлення особливостей параметрів системи згортання крові у жінок у динаміці – від гострого періоду апоплексії яєчника до віддаленого післяопераційного періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети проведено гемостазіологічне дослідження у 82 пацієнок (основна група, $n=82$), які перенесли оперативне втручання з приводу апоплексії яєчника. Вік пацієнок коливався від 18 до 35 років (середній вік – $26,1 \pm 2,3$ року). До контрольної групи ($n=30$) увійшли жінки, які не мали в анамнезі даної патології.

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

Критерії виключення: пацієнтки, які отримали консервативний курс лікування апоплексії яєчника, мають клінічно значущі захворювання органів малого таза, екстрагенітальну патологію, що потребує медикаментозного лікування або значно впливає на оцінку досліджуваних параметрів, зловживання алкоголем та/або наркотиками, психічне захворювання або недієздатність та інші стани і захворювання, що можуть вплинути на результати дослідження.

Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Ретельно вивчали дані анамнезу, антропометричні показники, оцінювали менструальну і репродуктивну функції, проводили бімануальне піхвове обстеження. Виконували загальноклінічні та лабораторні тести, ультразвукове дослідження органів малого таза, доплерометрію кровообігу у яєчниковій артерії. Оцінювали обсяг оперативного втручання, перебіг післяопераційного періоду, а також проводили додаткові дослідження щодо функціонального стану органів і систем після першого етапу реабілітації, у віддалений післяопераційний період (через 2 міс після операції).

Групи були однорідними за віком і статистично зіставними.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica». Оцінювання статистичної значущості відмінностей виконували із застосуванням параметричного t -критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження в обох групах у більш ніж половині пацієнок у гострий період захворювання було діагностовано зміни периферійної крові переважно запального характеру. Крім того, внаслідок крововтрати виявляли анемію в основному легкого ступеня. Про гемоконцентрацію, яка спостерігалася на початку кровотечі, свідчив еритроцитоз у кожній п'ятій пацієнтки. Показники загального аналізу сечі були у межах норми у всіх прооперованих хворих.

На другу добу після оперативного лікування при кольоровому доплерівському картуванні оваріальний судинний рисунок був дуже збіднений через набряк і травму яєчника, що пояснювалось хірургічним втручанням. У зв'язку з цим зареєструвати такі показники, як індекс резистентності, пульсаційний індекс, максимальну швидкість кровотоку, не було можливості.

Отже, свідченням співставності досліджуваних груп стала ідентична загальна клінічна картина захворювання і стан хворих обох груп, які достовірно не відрізнялись одне від одного. Частіше виконували операції, які знижують оваріальний резерв: резекція патологічно зміненого яєчника, цистектомія.

Крововтрата при апоплексії яєчника становила: у групі порівняння – у межах 301 ± 115 мл, в основній групі – 275 ± 107 мл ($p > 0,05$). Відразу після хірургічного втручання всі хворі оцінювали інтенсивність болювого синдрому за даними візуальної аналогової шкали: $7,53 \pm 0,49$ бала і $7,89 \pm 0,36$ бала в основній і в групі порівняння відповідно ($p > 0,05$).

Під час вивчення гемостазіологічних показників було виявлено, що у гострий період захворювання відбувалися найбільші зміни у плазмовому компоненті гемостазу, а саме у його третій фазі (утворення фібрину), – у 72% випадків. Одночасна зміна маркерів зазначеної фази у формі подовження тромбінового часу ($22,3 \pm 1,32$ с) і гіперфібриногенемії ($6,73 \pm 0,64$ г/л) свідчило про різноскерованість процесів як гемофілічного, так і тромбофілічного характеру. Крім того, гіперфібриногенемія, яка виявлена у 86,7% випадків, могла бути маркером гострої фази запалення і некрозу тканин.

Апоплексія яєчника – стан, що призводить до гемоперитонеуму. Однак у 43 (52,4%) жінок основної групи виявляли маркер тромбінемії і активації внутрішньосудинного згортання – підвищення концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів. Ці результати узгоджуються з даними деяких досліджень, авторами яких зафіксовано гранично високий вміст D-димеру у черевній порожнині у пацієнок з апоплексією яєчників [5]. Це свідчило про підвищене тромбоутворення у пошкодженому яєчнику з наступною активацією фібринолітичної системи і лізісом фібринових згустків.

Скорочення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) як показника першої фази плазмового гемостазу спостерігалось у 36,7% випадків і свідчило про підвищення активності плазмових факторів гемокоагуляції. Подовження протромбінового часу, що характеризує другу фазу плазмового гемостазу, при нормальних показниках АЧТЧ визначали у 9 (10,9%) пацієнок, що могло свідчити про дефіцит або аномалії протромбінового комплексу, наявність у крові вовчакового антикоагулянта, ДВЗ-синдрому (перехідна і фаза гіпокоагуляції). Показники розчинних фібриноген-мономерних комплексів (РФМК) реєстрували референтний інтервал у 43 (52,4%) осіб і становили у середньому $0,7 \pm 0,03$ г/л.

Як відомо, підвищення вмісту у крові РФМК є маркером тромбінемії і свідчить про активацію внутрішньосудинного згортання крові. Поєднання подовження протромбінового часу і нормальної кількості тромбоцитів фіксували в 11 жінок основної групи (13,7% випадків), що могло бути зумовлено дефіцитом II-; V- або X-факторів, дефіцитом вітаміну K, дисфібриногенемією. Зниження антитромбіну III як природного інгібітора згортання спостерігалось у 32,9% випадків (27 пацієнок). Він є фактором тромбогенного ризику. Крім того, причиною зниження даного показника може бути спадковий дефіцит антитромбіну III [6].

За нашими даними, патологічні порушення спостерігалися і в судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу у гострий період захворювання, про що свідчить гіперагрегація тромбоцитів, яку діагностовано у 63,4% випадків. Зниження агрегаційної здатності тромбоцитів при стимуляції АДФ фіксували у 23 (28%) пацієнок. Це свідчило про тромбоцитопатію, хоча концентрація тромбоцитів перебувала у референтному інтервалі. Низький рівень фактора Віллебрандта, виявлений в 11 обстежених (13,3% випадків), був показником пошкодження судинного ендотелію [5]. Діагностовані тромбофілічні порушення могли призвести до погіршення реологічних властивостей крові, розладу процесів оксигенації і трофіки тканин.

Після першого етапу реабілітації відзначали позитивну динаміку у більшості пролікованих пацієнок. Відбувалося зменшення інтенсивності болювого синдрому, про що свідчили результати бального оцінювання за візуальною

аналоговою шкалою – $1,41 \pm 0,48$ бала в основній групі проти $4,1 \pm 0,72$ бала у групі порівняння ($p < 0,01$). Купірування запальних змін крові було досягнуто завдяки комплексному застосуванню антибактеріальних препаратів у поєднанні з електролазероманітною терапією: кількість лейкоцитів була у референтному інтервалі у 97,5% випадків в основній групі проти 80% випадків у групі порівняння ($p < 0,05$).

Також у віддаленій післяопераційній період відзначали позитивну динаміку з тенденцією до нормокоагуляції. У референтному діапазоні знаходилися показники РФМК – у 86,6% випадків, фібриногену і тромбінового часу – у 89,1% випадків, агрегатограми, стимульованої ристоцетину, – у 95,1% випадків ($p < 0,05$).

Однак перед другим етапом реабілітації знову спостерігалися гіперкоагуляційні порушення у системі гемостазу: підвищення концентрації D-димерів до $289 \pm 28,2$ нг/мл і РФМК до $0,06 \pm 0,01$ г/л, скорочення АЧТЧ до $22,9 \pm 1,9$ с, гіперфібриногенемія – $5,7 \pm 1,8$ г/л. Під час генетичного аналізу тромбогенності вроджена тромбофілія виявлена у 45 з 56 обстежених пацієнток. З них у кожному другому випадку визначали гомозиготний (18%) або гетерозиготний (34%) поліморфізм у гені метилентетрагідрофолатредуктази, який призвів до гіпергомоцистеїнемії у 13 жінок. Це підтверджує дані досліджень, у результаті яких виявлено, що пацієнтки з апоплексією яєчника достовірно ($p < 0,05$) частіше були носіями поліморфізму у гені, що кодує фолатний цикл [7].

Виявлення таких тромбогенних мутацій, як мутація Лейдена (4%) і в гені протромбіну (4%) у гетерозиготних станах, заслуговує на особливу увагу, позаяк вони пов'язані з ризиком тромбозів, що зростає порівняно із загальною популяцією у 3–8 разів [7]. І хоча частота поширеності зазначених

поліморфізмів у даному дослідженні не перевищує таку у популяції, цю інформацію слід враховувати для призначення комбінованої оральної контрацепції після апоплексії яєчника, для якої мутації Лейдена і в гені протромбіну є абсолютними протипоказаннями.

Отже, різноспрямовані зміни у плазмовому та судинно-тромбоцитарному компонентах гемостазу спостерігалися у гострий період апоплексії яєчника з переважним зсувом у бік гіперкоагуляції, що зберігалася й у віддаленій післяопераційній період. Однією з причин виявлених тромбофілічних порушень, ймовірно, було носійство тромбогенних мутацій, основна частина яких призводила до патологічних змін у фолатному циклі і гіпергомоцистеїнемії.

ВИСНОВКИ

1. У жінок, які перенесли апоплексію яєчника, тромбофілічні порушення у системі гемостазу спостерігаються як у гострий, так і віддалений післяопераційний період.

2. Дані, отримані у ході дослідження, підтверджують загальнопопуляційні показники щодо поширення у жінок з апоплексією яєчника генетичної тромбогенності, пов'язаної переважно з дефектом ферментів фолатного циклу.

3. Проведене динамічне дослідження системи гемостазу у гострий і віддалений післяопераційний періоди у хворих на апоплексію яєчника, а також отримані дані щодо поширеності генетичної тромбогенності в обстежуваних пацієнток, мають практичну значущість для розроблення реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивного здоров'я, запобігання рецидиву і профілактики можливих ускладнень реалізації репродуктивної функції у жінок даної групи ризику.

Відомості про автора

Ишак Олег Миколайович – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Information about the author

Ishak Oleg M. – Department of obstetrics, gynaecology and perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Сведения об авторе

Ишак Олег Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ventskiy BM, Ventskiy IB, Zhabitska IA, Zagorodnya OS, Narytnyk TT, Leush SS, etc. Emergencies in obstetrics and gynecology (handbook). K.: NMU. O.O. Worshippers. 2017:166.
- Ishchak OM, Vdovychenko YuP. Effects of ovarian apoplexy on women's reproductive health. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2018;2:48-51.
- Ishchak OM, Semkiv MR. Reproductive function in women with ovarian apoplexy. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2018;1:80-3.
- Gasparov AS, Ter-Ovakimyan AE, Khilkevich EG, Kosachenko AG. Ovarian apoplexy and rupture of ovarian cysts. M.: MIA. 2009:176.
- Fadeeva NI, Sirota OM, Zenkina NP. Ovarian apoplexy, complicated by massive intra-abdominal bleeding, against the background of initial disturbances in the hemostatic system. Bulletin of perinatology, obstetrics and gynecology. 2007;14:393-6.
- Duka UM. Maternal thrombophilia as a predictor of obstetric complications and perinatal losses in women with miscarriage depending on body weight. 2017;8(124):74-80.
- Makatsaria AD. Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: A guide for doctors. M.: MIA. 2011:1056.
- Bullough C, Meda N, Makowiecka K. Current strategies for the reduction of maternal mortality. B.J.O.G. 2005;112(9):1180-8.

Стаття надійшла до редакції 22.03.2021