

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГРИНЧУК ОКСАНА БОГДАНІВНА

УДК: 618.11-006-06:618.17/.5-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК
ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ**

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Оксана ГРИНЧУК

Науковий керівник: Жилка Надія Яківна, доктор медичних наук професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Гринчук О. Б. Відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2025.

Основним завданням дисертаційної роботи було удосконалення стратегії збереження фертильності у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників (ДНПЯ) у відповідності до МКХ-10 (шифр D-27 та D-28) шляхом впровадження персоналізованої діагностично-лікувальної моделі, що базується на стратифікації репродуктивного ризику.

Проведено системний аналіз літературних джерел за 2015–2025 роки, включаючи настанови ACOG, ESHRE, ESGO, а також вітчизняні діючі клінічні протоколи, який підтвердив патогенетичну значущість ДНПЯ як чинників зниження оваріального резерву, таким чином, негативного впливу на фертильність. Виявлено зв'язок між мікроциркуляторними порушеннями, локальним запаленням, підвищенням рівнів VEGF, TNF- α , IL-6 та зменшенням антимюллерового гормону (АМГ), навіть за відсутності малігнізації. Це обґрунтовує необхідність застосування персоналізованого методу в менеджменті з інноваційним клінічним підходом до пацієнтів із ДНПЯ.

Виявлено значні відхилення у клініко-лабораторному профілі у жінок основної групи: середній рівень АМГ становив $2,7 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,01$), КАФ – $10 \pm 0,36$ (в обох яєчниках), СА-125 перевищували референсні значення – 41,2 МО/мл, HE-4 – 36,6 пмоль/л. Такі зміни свідчать про наявність імунозапального синдрому, метаболічної дисфункції та раннє виснаження оваріального резерву..

Запропонована персоналізована стратегія лікування (комбінація хірургічного організберігаючого лікування, PRP-терапії, дієтогесту, метаболічної корекції) забезпечила менші втрати АМГ через 18 міс. у порівнянні з групами 2 і 3

(18,5; 42,3 і 56,7% відповідно), що свідчить про ефективність інтегрованого лікування у збереженні оваріального потенціалу.

Після застосування удосконаленої профілактичної терапії в групі 1 (основній) спостерігалось: зниження рівня ІЛ-6 з $1,8 \pm 0,4$ (до лікування) до $1,5 \pm 0,4$ пг/мл та СА-125 з $41,2 \pm 2,8$ до $20,5 \pm 5,2$ ОД/мл відповідно.

Частота настання клінічної вагітності в основній групі з персоналізованим підходом становила 47,2 проти 32,8% у групі порівняння ($p < 0,05$); частота рецидивів – 6,8 проти 14,5%; зниження рівня АМГ через 6 міс. – 7,4 проти 26,9% відповідно ($p < 0,01$), що доводить переваги стратифікованого репродуктивного менеджменту.

SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score), побудована на комбінації АМГ, КАФ, VEGF, TNF- α та НОМА-ІР, продемонструвала високий рівень точності (AUC = 0,84; 95% ДІ: 0,77–0,91) щодо прогнозування втрати АМГ понад 20%. Значення $SRR \geq 14$ було асоційовано з ризиком втрати оваріального резерву у понад 80% випадків.

Запропонований алгоритм ведення пацієток із ДНПЯ, який включає SRR-стратифікацію, органозберігаючі хірургічні втручання, протизапальну, метаболічну терапію, PRP та динамічний моніторинг оваріального резерву, довів свою ефективність: зростання частоти вагітностей до 47,2%, зменшення втрат АМГ на 18,5% через 18 міс., зниження потреби в повторному хірургічному втручанні у 6,8% пацієток основної групи.

Уперше розроблено SRR-Score як клініко-лабораторну шкалу оцінки ймовірності втрати оваріального резерву після хірургічного втручання. Встановлено, що біомаркери АМГ, VEGF, TNF- α , індекс НОМА-ІР та Ki-67 мають високу прогностичну значущість (AUC = 0,84). Запропоновано алгоритм ведення пацієток із ДНПЯ, який поєднує органозберігаючу хірургічну методику за лапароскопічним підходом з ад'ювантною протизапальною, антиоксидантною й гормональною терапією.

Результати проведеного дослідження мають суттєве практичне значення для сфери гінекології в частині лікувально-діагностичного процесу пухлин яєчника, репродуктивної медицини та органозберігаючої хірургії. Доведена необхідність використання мультифакторної моделі стратифікації репродуктивного ризику – SRR-Score дає можливість практичним спеціалістам вибудовувати репродуктивний прогноз за індивідуальною потребою. Цей інструмент дозволяє об'єктивно визначити ступінь ризику втрати оваріального резерву на основі восьми комплексних біоклінічних індикаторів. Вперше у практику акушерсько-гінекологічної допомоги запропоновано системний підхід у вирішенні проблем пацієнток з доброякісними пухлинами нез'ясованої етіології, зокрема у забезпеченні клінічно обґрунтованих рішень щодо доцільності застосування кріоконсервації гамет або ембріонів та проведення протективної терапії до оперативного втручання.

Модель SRR-Score продемонструвала високу прогностичну цінність: при значеннях ≥ 14 втрати антимюллерового гормону сягали $>20\%$ у понад 80% пацієнток без попереднього лікування, що підтверджує доцільність її використання у практиці для вибору оптимального обсягу і термінів хірургічного втручання.

Також було розроблено трирівневий персоналізований алгоритм клінічного менеджменту лікуванням жінок із ДНПЯ, що включає:

- стратифікаційний блок – на основі SRR-Score, клінічного анамнезу та репродуктивних планів;
- хірургічний блок – з урахуванням морфотипу пухлини, віку, оваріального резерву та репродуктивних планів;
- реабілітаційний блок – призначення дієтогесту, нутриціологічного супроводу, моніторингу АМГ і кількості антральних фолікулів у разі репродуктивної реалізації.

Цей алгоритм адаптивний, універсальний і придатний до впровадження у практику жіночих консультацій, гінекологічних стаціонарів та центрів допоміжних репродуктивних технологій.

На основі морфологічного та імуногістохімічного аналізу пухлин яєчників визначено ключові прогностичні маркери агресивності та проліферативної активності. Найбільш несприятливими характеристиками є висока експресія Ki-67, VEGF і НОМА-IR корелювали з вищим ризиком зниження фертильності. Отримані дані можуть бути використані як основа для формування маршруту пацієнтів з ДПНЯ щодо раннього втручання або профілактичного кріозбереження гамет. Рекомендовано включення морфологічного аналізу до стандартного післяопераційного аудиту для оцінки ризику рецидиву та формування довгострокової тактики спостереження.

Застосування SRR-орієнтованої стратегії та індивідуалізованого лікування дозволило значно покращити клінічні результати: частота настання клінічної вагітності сягала 47,2 проти 32,8% у групі без стратифікації ($p < 0,05$), а середнє зниження рівня АМГ через 18 міс. становило 18,5 проти 42,3%. Крім того, вдалося скоротити кількість необґрунтованих хірургічних втручань без втрати ефективності лікування.

Таким чином, результати дослідження створюють підґрунтя для впровадження персоналізованого, комплексного ефективного підходу до збереження фертильності у жінок з доброякісними пухлинами яєчників за рахунок елементів удосконалення медичної допомоги щодо відновлення їх фертильності.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше в Україні:

- 1) вивчено сучасні світові підходи щодо відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку із ДПНЯ;
- 2) встановлено прогностичну цінність біомаркерів VEGF, TNF- α , Ki-67, НОМА-IR у формуванні репродуктивного прогнозу після хірургічного лікування доброякісних пухлин яєчників;
- 3) доведено перевагу органозберігаючої лапароскопічної тактики у поєднанні з сучасними гемостатичними та гормональними методами у зниженні темпів втрати АМГ;

4) на основі поєднання клінічних, морфологічних, гормональних, імунних та метаболічних показників розроблено інтегральний стратифікаційний інструмент – SRR-Score, який дозволяє прогнозувати ризик зниження оваріального резерву та обирати індивідуалізовану тактику збереження фертильності;

5) удосконалено клінічний персоналізований алгоритм ведення жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників з урахуванням SRR-Score, гістотипу пухлини, оваріального резерву та репродуктивних планів.

Ключові слова: пухлини яєчника, органозберігаюче хірургічне лікування, алгоритм ведення, фертильність, реабілітація, онкоризики, антимюллерів гормон, стратифікація, безпіддя, репродуктивне здоров'я, допоміжні репродуктивні технології, імуносупресія, ендометріюїдноподібні пухлини.

ABSTRACT

Hrynychuk O. Restoration of reproductive function in women with benign non-specific ovarian tumors. Qualification research manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 «Healthcare» by Program Subject Area 222 «Medicine» («Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2025.

The main objective of the dissertation was to improve the strategy for preserving fertility in women with benign unspecified ovarian tumors (BUI) by implementing a personalized diagnostic and treatment model based on reproductive risk stratification.

A systematic analysis of literature sources for 2015–2025 was conducted, including ACOG, ESHRE, ESGO guidelines, as well as domestic current clinical protocols, which confirmed the pathogenetic significance of BUI as factors of reduced ovarian reserve, thus, a negative impact on fertility. A relationship was found between microcirculatory disorders, local inflammation, increased levels of VEGF, TNF- α , IL-6 and decreased anti-Mullerian hormone (AMH), even in the absence of malignancy. This justifies the need to use a personalized method in the management of patients with BUI.

Significant deviations in the clinical and laboratory profile of women in the main group were found: the average level of AMH was 2.7 ± 0.13 ng/ml ($p < 0.01$), AFC – 10 ± 0.36 (in both ovaries), CA-125 exceeded the reference values – 41.2 IU/ml, HE-4 – 36.6 pmol/l. Such changes indicate the presence of immunoinflammatory syndrome, metabolic dysfunction and early depletion of the ovarian reserve.

The proposed personalized treatment strategy (combination of surgical organ-preserving treatment, PRP therapy, dienogest, metabolic correction) provided lower losses after 18 months compared to groups 2 and 3 AMH (18.5%, 42.3%, 56.7%, respectively). This indicates the effectiveness of integrated treatment in preserving ovarian potential.

After the use of advanced preventive therapy in group 1 (main) there was a decrease in the level of IL-6 to 1.5 ± 0.4 pg/ml (before treatment – 1.8 ± 0.4) and CA-125 to 20.5 ± 5.2 U/ml (before treatment – 41.2 ± 2.8).

The frequency of clinical pregnancy in the main group with a personalized approach was 47.2 versus 32.8% in the comparison group ($p < 0.05$); the frequency of relapses was 6.8 vs 14.5%; the decrease in the level of AMH after 6 months was 7.4% vs 26.9%, respectively ($p < 0.01$), which proves the advantages of stratified reproductive management.

The SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score), built on a combination of AMG, AFC, VEGF, TNF- α and HOMA-IR, demonstrated a high level of accuracy (AUC = 0.84; 95% CI: 0.77–0.91) in predicting AMH loss by more than 20%. SRR value of ≥ 14 was associated with the risk of loss of ovarian reserve in more than 80% of cases.

The proposed algorithm for the management of patients with BNI, which includes SRR-stratification, organ-preserving surgical interventions, anti-inflammatory, metabolic therapy, PRP and dynamic monitoring of ovarian reserve, has proven its effectiveness: an increase in the pregnancy rate to 47.2%, a decrease in AMH loss by 18.5% after 18 months, a decrease in the need for repeated surgical intervention in 6.8% of patients in the main group.

The SRR-Score was first developed as a clinical and laboratory scale for assessing the probability of loss of ovarian reserve after surgical intervention. It was established that the biomarkers AMG, VEGF, TNF- α , HOMA-IR index and Ki-67 have high prognostic significance (AUC = 0.84). An algorithm for the management of patients with BNI is proposed, which combines organ-preserving surgical techniques using a laparoscopic approach with adjuvant anti-inflammatory, antioxidant and hormonal therapy.

The results of the study have significant practical significance for the field of gynecology in terms of the treatment and diagnostic process of ovarian tumors, reproductive medicine and organ-preserving surgery. The need for the use of a multifactorial reproductive risk stratification model has been proven – SRR-Score allows practitioners to build a reproductive prognosis based on individual needs. This tool allows objectively determining the degree of risk of loss of ovarian reserve based on eight complex bioclinical indicators. For the first time, a systematic approach to solving the problems of patients with benign tumors of unclear etiology has been proposed in the practice of obstetric and gynecological care, in particular in providing clinically substantiated decisions on the appropriateness of using cryopreservation of gametes or embryos and conducting protective therapy before surgery.

The SRR-Score model demonstrated high prognostic value: with values ≥ 14 , the loss of anti-Müllerian hormone reached more than 20% in more than 80% of patients without prior treatment, which confirms the appropriateness of its use in practice for choosing the optimal volume and timing of surgical intervention.

A three-level personalized algorithm for clinical management of the treatment of women with BNI was also developed, which includes:

- stratification block – based on SRR-Score, clinical history and reproductive plans;
- surgical block – taking into account the morphotype of the tumor, age, ovarian reserve and reproductive plans;
- rehabilitation block – dienogest, nutritional support, monitoring of AMH and the number of antral follicles in case of reproductive implementation.

This algorithm is adaptive, universal and suitable for implementation in the practice of women's consultations, gynecological hospitals and centers of assisted reproductive technologies.

Based on morphological and immunohistochemical analysis of ovarian tumors, key prognostic markers of aggressiveness and proliferative activity were identified. The most unfavorable characteristics are high expression of Ki-67, VEGF, HOMA-IR correlated with a higher risk of reduced fertility. The obtained data can be used as a basis for forming a route for patients with BNI for early intervention or prophylactic cryopreservation of gametes. It is recommended to include morphological analysis in the standard postoperative audit to assess the risk of recurrence and form long-term follow-up tactics.

The use of an SRR-oriented strategy and individualized treatment significantly improved clinical outcomes: the incidence of clinical pregnancy reached 47.2% vs 32.8% in the group without stratification ($p < 0.05$), and the average decrease in AMH levels was from 18.5 vs 42.3%. In addition, it was possible to reduce the number of unjustified surgical interventions without losing the effectiveness of treatment.

Thus, the results of the study create the basis for the implementation of a personalized, comprehensive effective approach to preserving fertility in women with benign ovarian tumors through elements of improving medical care for restoring their fertility.

The scientific novelty of the results obtained is that for the first time in Ukraine:

1) modern global approaches to restoring fertility in women of reproductive age with DPN have been studied;

2) the prognostic value of biomarkers VEGF, TNF- α , Ki-67, HOMA-IR in forming the reproductive prognosis after surgical treatment of benign ovarian tumors has been established;

3) the advantage of organ-preserving laparoscopic tactics in combination with modern hemostatic and hormonal methods in reducing the rate of AMH loss has been proven;

4) based on a combination of clinical, morphological, hormonal, immune and metabolic indicators, an integrated stratification tool has been developed - SRR-Score, which allows predicting the risk of decreased ovarian reserve and choosing an individualized fertility preservation tactic.

5) improved a clinical personalized algorithm for the management of women with benign unspecified ovarian tumors has been developed, taking into account SRR-Score, tumor histotype, ovarian reserve, and reproductive plans.

Keywords: ovarian tumors, organ-preserving surgical treatment, driving algorithm, fertility, rehabilitation, cancer risks, anti-Mullerian hormone, stratification, safety, individualized approach, reproductive health, assisted reproductive technologies, immunosuppression, endometrioid-like tumors.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гринчук ОБ. Адаптована лікувальна стратегія у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):80–6. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-12

2. Salmanov AG, Terekhov VA, Voloshynovych NS, Hrynychuk OB, Ischak OM, Rud VO, Kolesnyk AV. Medical-associated tubo-ovarian infections in Ukraine: Results of a multicenter study (2020–2022). Wiad Lek. 2022;75(8 p2):2003–9 DOI: 10.36740/WLek202208211 *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовлено матеріал до друку).*

3. Salmanov AG, Vitiuk AD, Bober AS, Hrynychuk OB, Berestooy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201. DOI:10.36740/WLek202102104 *(Здобувачем проведено клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовлено матеріал до друку).*

4. Гринчук ОБ, Жилка НЯ. Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;5(1-2),28–35. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.2-04 *(Дисертантом проведено літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, написано та підготовлено матеріал до друку).*

5. Вітюк АД, Гринчук ОБ. Доброякісні неуточнені пухлини яєчників: патоморфологія, біомаркери та вплив на оваріальний резерв. Український медичний часопис. 2025;4(170):93–7. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.266345 *(Дисертантом проведено літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, написано та підготовлено матеріал до друку).*

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ	23
1.1 Огляд загальнотеоретичних досліджень доброякісних неуточнених пухлин яєчників	23
1.2 Патогенез доброякісних неуточнених пухлин яєчників.....	28
1.3 Фізіологічний вплив доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію.....	29
1.4 Методи лікування доброякісних пухлин яєчників.....	30
1.5 Збереження репродуктивного здоров'я жінок із доброякісними пухлинами яєчників	35
Висновки до розділу 1	44
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1 Загальна характеристика дослідження	47
2.2 Методи дослідження	53
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-РЕПРОДУКТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ.....	72
Висновки до розділу 3	82
РОЗДІЛ 4	
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ДОБРОЯКІСНИХ НЕУТОЧНЕНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ	85

4.1 Аналіз особливостей і результатів хірургічного та нехірургічного лікування жінок із пухлиноподібними утвореннями яєчників.....	85
4.2 Проліферативні властивості ендометріюїдних, дермоїдних, серозних і муцинозних кіст яєчників: гістологічна та молекулярна характеристика.....	91
Висновки до розділу 4.....	109
РОЗДІЛ 5	
НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО АЛГОРИТМУ КЛІНІЧНОГО ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ ІЗ УРАХУВАННЯМ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ.....	112
5.1 Обґрунтування застосування SRR-Score як інтегрального стратифікаційного інструменту щодо вибору оптимальної тактики клінічного менеджменту ймовірністю настання клінічної вагітності у жінок із ДНПЯ.....	112
5.2 Алгоритм ведення жінок з ДНПЯ для відновлення фертильності.....	118
5.3 Комплексна лікувальна стратегія та аналіз ефективності з клінічною обґрунтованістю даного підходу	122
Висновки до розділу 5.....	123
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	134
ДОДАТКИ	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

аГнРг (aGnRH) – агоністи гонадотропін-рилізинг гормону

АМГ – антимюллерів гормон

ант-ГнРг – антагоністи гонадотропін-рилізинг гормону

ДНПЯ – доброякісні неуточнені пухлини яєчників

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

E₂ – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЕТ – ембріотрансфер

ЕТ-кріо – ембріотрансфер кріовідтанутих ембріонів

ЗІВ – запліднення in vitro

ІКСІ (ICSI) – інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (intracytoplasmic sperm injection)

ІМТ – індекс маси тіла

КАФ – кількість антральних фолікулів

КСО – контрольована стимуляція суперовуляції

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МРТ – магнітно резонансна томографія

ОМТ – органи малого таза

ПР – прогестеронові рецептори

ПРЛ – пролактин

Р – прогестерон

ТВ УЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження

ТОІ — тубооваріальні інфекції

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

AUC (Area Under the Curve) – площа під кривою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), яка показує, наскільки добре модель або діагностичний тест здатен відрізнити між двома показниками

CA-125– Cancer antigen 125 (раковий антиген 125)

ER – рецептори ендометрію до естрогенів (estrogen receptors)

ESGE – European Society for Gynaecological Endoscopy (Європейське товариство гінекологічної ендоскопії)

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology (Європейське товариство репродукції людини та ембріології)

FGF– Fibroblast growth factor (Фактор росту фібробластів)

HE-4 – Human epididymis protein 4 (білок епідидимісу людини 4)

IGF– Insulin-like growth factor (інсуліноподібний фактор росту)

IOTA– International Ovarian Tumor Analysis (Міжнародний аналіз пухлин яєчників)

IVF – запліднення *in vitro* (*in vitro* fertilisation)

PR – рецептори ендометрію до прогестерону (progesterone receptors)

SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score) – стратифікаційна шкала репродуктивних ризиків

TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа

USO (Unilateral Salpingo-Oophorectomy) – одностороння сальпінгоофоректомія

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок є одним із ключових напрямів сучасної гінекології та репродуктології. Особливої уваги потребує група пацієнток із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників, які, за останньою класифікацією ВООЗ (2020), становлять до 16% усіх епітеліальних новоутворень [47, 52, 218]. Попри морфологічну належність до доброякісних утворень, ці пухлини характеризуються ризиком рецидивів, проліферативної активності, компресійного впливу на суміжні структури малого таза, що істотно знижує репродуктивний потенціал [10, 28].

За результатами багатоцентрових досліджень та рекомендаціями провідних міжнародних організацій ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists – Американського коледжу акушерів та гінекологів), ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Європейського товариства репродукції людини та ембріології), ESGO (European Society of Gynaecological Oncology – Європейського товариства гінекологічної онкології), принцип ведення таких пацієнток має ґрунтуватися на органозберігаючому підході, з обов'язковим урахуванням оваріального резерву [170, 212]. Зокрема доведено, що хірургічні втручання, які не враховують персоналізовані ризики, можуть призводити до значного зниження рівня антимюллерова гормону, настання передчасної оваріальної недостатності та зменшення шансів на реалізацію репродуктивної функції, навіть, за умови застосування допоміжних репродуктивних технологій [23, 24, 66, 87].

Особливу складність становлять випадки відсутності умов встановлення гістотипу пухлини під час передопераційного обстеження, що унеможливорює оперативне застосування сучасних хірургічних втручань. Окрім цього, на тлі запальної активності, збільшується ризик активації імунного процесу, що негативно впливає на оваріальну тканину. В таких випадках доцільною вважається комбінована стратегія терапії [27, 33].

Згідно з даними вітчизняних науковців, відсутність уніфікованих клінічних протоколів щодо сучасного менеджменту лікуванням пацієнток репродуктивного віку з ДНПЯ, зокрема в умовах поєднаної патології істотно ускладнює методологію відновлення фертильності [27, 49, 52]. Метод хірургічного втручання має ключове прогностичне значення у відновленні фертильності у жінок з ДНПЯ, що не має на сьогодні широкого використання в ЗОЗ України, зокрема акцентуючи на тому, що цистектомія асоціюється з вищим ризиком рецидиву захворювання, а сальпінгоофоректомія – з втратою фолікулярного пулу [34, 99, 137, 150].

Отже, клінічна невизначеність, варіативність морфологічних характеристик, нестача довгострокових досліджень з акцентом на віддалені наслідки для фертильності, а також відсутність персоналізованого алгоритму клінічного ведення пацієнток з ДНПЯ для відновлення їх фертильності вказують на необхідність системного наукового дослідження. Розробка доказово обґрунтованих клінічних стратегій, що інтегрують анамнестичні, морфологічні, імунологічні та гормональні показники, дозволить підвищити ефективність лікування та відновлення репродуктивної функції у цієї категорії пацієнток.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планової наукової тематики кафедри акушерства і гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025).

Мета дослідження: удосконалення діагностично-лікувального алгоритму та персоналізованого підходу до збереження репродуктивної функції у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників на основі мультифакторної стратифікації ризиків та клініко-діагностичної оцінки оваріального резерву.

Для реалізації даної мети були поставлені такі **завдання**.

1. Провести систематизований аналіз літературних джерел щодо сучасного стану з вирішення проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників.

2. Охарактеризувати клінічні та морфофункціональні особливості жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників, стратифікованих за типом пухлини.

3. Оцінити гормональний, імунологічний та метаболічний статус (АМГ, КАФ, VEGF, TNF- α , Ki-67, НОМА-IR) до та після лікування у пацієнток різних груп.

4. Дослідити динаміку показників оваріального резерву в залежності від типу хірургічного втручання та терапії супровіду у трьох стратифікованих групах спостереження.

5. Порівняти репродуктивні результати (частота клінічної вагітності, рецидивів, зниження АМГ) між жінками, яким застосовано стандартну та персоналізовану стратегію лікування.

6. Розробити та впровадити SRR-Score як універсальний інструмент стратифікації репродуктивного ризику для вибору оптимальної тактики ведення пацієнток із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників.

7. Оцінити ефективність запропонованого алгоритму менеджменту лікуванням жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників за допомогою клініко-лабораторних показників і статистичних моделей (ROC-аналіз, логістична регресія, MANOVA).

Об'єкт дослідження: доброякісні неуточнені пухлини яєчників у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження: морфологічні характеристики доброякісних пухлин неясної етіології, функціональні параметри оваріального резерву, індивідуальні репродуктивні плани пацієнток з ДПНЯ.

Методи дослідження: бібліосемантичний, клінічні, гормональні, інструментальні, гістологічні, імуногістохімічні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше в Україні:

- вивчено сучасні світові підходи щодо відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку з ДНПЯ;

- встановлено прогностичну цінність біомаркерів VEGF, TNF- α , Ki-67, НОМА-IR у формуванні репродуктивного прогнозу після хірургічного лікування доброякісних пухлин яєчників;

- доведено перевагу органозберігаючої лапароскопічної тактики у поєднанні з сучасними гемостатичними та гормональними методами у зниженні темпів втрати АМГ;

- на основі поєднання клінічних, морфологічних, гормональних, імунних та метаболічних показників розроблено інтегральний стратифікаційний інструмент – SRR-Score, який дозволяє прогнозувати ризик зниження оваріального резерву та обирати індивідуалізовану тактику збереження фертильності;

- SRR-Score є ефективним скринінговим інструментом для стратифікації пацієнток із ДНПЯ на групи ризику втрати фертильності та дозволяє індивідуалізувати клінічні рішення;

- розроблений алгоритм ведення жінок з ДНПЯ для відновлення фертильності є сучасним інноваційним комплексним методом забезпечення жінок з ДНПЯ ефективним лікуванням, що базується на мультидисциплінарному та персоналізованому підходах, сприяє вирішенню проблеми як ДНПЯ зокрема, так і підвищення фертильності у цих жінок. Кінцевою метою є надання практичним лікарям інструменту для позитивного впливу на негативну демографічну ситуацію в Україні.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати мають високий рівень практичної значущості для вітчизняної гінекології, репродуктивної медицини та хірургії органозбереження. Основні аспекти реалізації практичної цінності дослідження включають: впровадження мультифакторного інструменту SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score). Вперше

в практику акушерсько-гінекологічної допомоги інтегровано модель, яка дозволяє об'єктивно стратифікувати жінок за рівнем репродуктивного ризику. SRR-Score дає можливість обґрунтовано прогнозувати втрату оваріального резерву, рекомендуючи, за потреби, кріоконсервацію ооцитів, ембріонів або протективну терапію до оперативного втручання. Модель забезпечує високу клінічну ефективність: при $SRR \geq 14$ втрати АМГ перевищували 20% у понад 80% пацієнток без превентивної терапії, що дозволяє приймати рішення про обсяг і терміни втручання на рівні доказової медицини.

Запропонований персоналізований трирівневий алгоритм клінічного ведення жінок із ДНПЯ з стратифікаційним, хірургічним та реабілітаційним блоками дозволяє максимально адаптувати лікування до клінічного стану пацієнтки, її репродуктивного плану. Алгоритм може бути інтегрований у стандартизовані клінічні маршрути пацієнток в жіночих консультаціях, відділеннях оперативної гінекології та центрах ДРТ. Застосування гормонотерапії, контроль АМГ і КАФ у динаміці, нутриціологічна підтримка формують комплексну систему відновлення репродуктивного потенціалу.

На основі порівняльного морфологічного та імуногістохімічного аналізу ДНПЯ розроблено критерії прогнозу агресивності, проліферації та запального навантаження. Встановлено, що найвищий ризик втрати фертильності спостерігається при наявності ДПНЯ із високим Ki-67, VEGF, HOMA-IR, що вказує на необхідність раннього оперативного втручання або превентивне заморожування гамет. Результати патоморфологічного аналізу рекомендовано включити до стандарту післяопераційного аудиту для оцінки прогнозу рецидиву захворювання й подальшої тактики ведення.

У пацієнток, які були стратифіковані за SRR-Score та пройшли комплексну терапію, частота настання клінічної вагітності становила 47,2%, що достовірно перевищувало показники групи без стратифікації (32,8%), при зниженні середніх втрат АМГ до 18,5% проти 42,3% без стратифікації. Застосування SRR-орієнтованого підходу дозволяє обґрунтовано зменшити кількість хірур-

гічних втручань, при цьому досягти кращих результатів вагітності з меншим рівнем ятрогенного пошкодження яєчника.

Дослідження має високу цінність для суміжних спеціальностей: спеціалістів загальної хірургії, репродуктивної медицини, лікарів-гінекологів, ендокринологів, які беруть участь у формуванні лікувального плану для жінок з пухлинами яєчників. Універсальність SRR-Score та алгоритму дозволяє їх застосування як у ЗОЗ різних форм власності та підпорядкування з адаптацією до можливостей наявної клініко-лабораторної діагностики. Результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри акушерства і гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Модель SRR може бути використана в рамках підготовки лікарів-інтернів, ведення циклів тематичного удосконалення і спеціалізації, а також для інформування пацієток у форматі індивідуального консультування з оцінкою рівня фертильності.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в доповненні теорії клінічної медицини в частині вчення про відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2026 роки (з урахуванням періоду перебування в академічній відпустці). Дисертантом самостійно виконано інформаційно-патентний пошук з поєднання проблеми доброякісних неуточнених пухлин яєчників та стану репродуктивної системи. Було сформовано алгоритм дослідження, створено карти обліку, згідно яких обстежувались пацієнтки. Автор самостійно провела основні дослідження, включаючи клініко-параклінічні обстеження, виконання малоінвазивних органозберігаючих оперативних втручань та забір біологічних матеріалів, статистичну обробку отриманих даних, заповнення індивідуальних карток пацієток. Дисертантом зібрано та систематизовано отримані результати, проаналізовано дані та підготовлено висновки, а також сформовано практичні рекомендації.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на засіданнях Асоціації акушерів-гінекологів України та Волинської області, Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10–11 травня 2019 р., Вінниця), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27–28 жовтня 2022 р., Київ), майстер-класі «Школа лікування запальних захворювань органів малого таза» (5–6 грудня 2023 року, м. Дніпро).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 2 статті у журналах, індексованих у базі даних SCOPUS, 3 статті у наукових фахових виданнях України категорії Б, 1 стаття одноосібна.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 162 сторіках друкованого тексту, з них 133 сторінок основного, складається із вступу, систематизованого аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який налічує 228 джерел кирилицею та латиною, додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ

1.1 Огляд загальнотеоретичних досліджень доброякісних неуточнених пухлин яєчників

У сучасній медичній практиці надзвичайної актуальності набуває проблематика збереження та відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними пухлинами яєчників, оскільки останні є одними з часто діагностованих захворювань жіночої репродуктивної системи і проблемою їх фертильності. За даними численних досліджень, такі захворювання, як доброякісні пухлини яєчників, чинять помітний вплив на оваріальний цикл та оваріальний резерв, що, відповідно, ускладнює можливість таких жінок до зачаття дитини та нормальної вагітності, особливо після оперативного лікування [3, 96, 111, 211].

Впродовж останніх десятиліть в області репродуктивної медицини відбулись помітні зрушення та досягнення, що дозволяє застосовувати сучасні інноваційні засоби та заходи діагностики і лікування жінок із доброякісними пухлинами яєчників. Одночасно з цим, проблема відновлення репродуктивної функції у таких пацієнток після лікування все ще залишається актуальною та потребує детального наукового дослідження. На особливу увагу заслуговують методи збереження оваріального резерву під час хірургічних втручань, застосування гормональної терапії, а також застосування допоміжних репродуктивних технологій, які дозволяють підвищити шанси на відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними пухлинами яєчників [6, 9, 42, 44, 59, 62, 225].

Вітчизняна та світова наукова література надзвичайно включає численні дослідження, які присвячені питанням діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників, проте на сьогодні залишаються нерозкритими окремі аспекти

проблематики відновлення репродуктивної функції жінок з цими захворюваннями після різних видів лікування, а також впливу віку та загального стану здоров'я цих жінок на результати лікування. Саме тому поглиблений огляд літератури за цією темою є надзвичайно важливим в аспекті удосконалення підходів до лікування та підвищення якості життя жінок з метою збереження їх репродуктивної функції.

Доброякісні пухлини яєчників є сьогодні однією із найістотніших проблем жінок репродуктивного віку. До них належить група захворювань, для якої характерне порушення проліферації та диференціації клітин яєчників, внаслідок чого відбувається надлишкове утворення тканин, яке й призводить до утворення пухлин. Спостерігається щорічне зростання частоти виявлення цього захворювання, і все частіше його діагностують у молодих жінок, а також дівчат-підлітків. Як свідчать дані різних досліджень, станом на сьогодні доброякісні пухлини яєчників займають другу позицію серед пухлин жіночих статевих органів та другу-третю позицію у структурі надання невідкладної медичної допомоги [9, 12, 45, 72, 88, 105, 115]. Одночасно з цим, у структурі загальних гінекологічних захворювань на доброякісні пухлини яєчників припадає близько 19-25%, що означає, що кожна четверта-п'ята жінка, яка має гінекологічні захворювання, стикається із цією проблемою [4, 8, 9, 17, 102, 107, 108, 124].

Доброякісні пухлини яєчників є надзвичайно важливою проблемою і в науковій, і у практичній площині, яка характеризується відсутністю специфічної симптоматики, тенденції до зростання, можливості малігнізації, що зумовлює необхідність встановлення факторів ризику їх виникнення, формування алгоритму діагностики та індивідуального підходу до вибору методики лікування [9, 109].

У науковій літературі можна зустріти різні групи класифікації доброякісних пухлин яєчників. Серед найбільш поширених слід назвати патогістологічну класифікацію, яка поділяє доброякісні пухлини яєчників на три групи:

епітеліальні, герміногенні та стромальні, інколи до них відносять також і фізіологічні доброякісні пухлини яєчників (функціональні кісти) [18]. Однак при цьому слід зазначити, що дана класифікація не є уніфікованою, а тому можна зустріти й інші класифікації доброякісних пухлин яєчників [69, 135, 149, 167], зокрема класифікація доброякісних пухлин яєчників Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), якій відводиться не менш важлива роль у науковій доктрині та практиці діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників.

Дослідженням кожної з груп доброякісних пухлин яєчників у жінок займались багато науковців. Зокрема, ряд досліджень епітеліальних доброякісних пухлин яєчників присвячувались вивченню наступних питань: клініко-анамнестичного аналізу перебігу та лікування [103]; їх консервативному лікуванню [52, 98, 152, 216] та передопераційній диференціації [9, 215]; післяопераційній реабілітації [20, 19, 33, 104, 205, 217]; можливостям та ризику їх малігнізації [9, 85, 104, 152] тощо. Наявні дослідження епітеліальних доброякісних пухлин свідчать, що вони є найбільш частими серед доброякісних новоутворень [43, 145]. До основних різновидів входять серозні цистаденоми, муцинозні цистаденоми та ендометріюїдні/ендометріюїдноподібні пухлини.

Особливим різновидом епітеліальних пухлин є граничні за морфологією пухлини. Граничні пухлини яєчників становлять 10–20% усіх епітеліальних пухлин яєчників, при цьому третина випадків діагностується у віці жінок до 40 років [51]. У 80% випадків діагностика цих пухлин ставиться на I стадії у жінок, які бажають зберегти дітородний потенціал [9]. Таким чином, питання хірургічного лікування, що зберігає фертильність набуває першочергового значення. На ранніх стадіях наведені методи лікування можуть варіюватися від монолатеральної цистектомії до двосторонньої сальпінгоофорекомії. Хоча цистектомія є кращим методом сприяння фертильності, вона може призвести до підвищеного ризику рецидиву, тому необхідна відповідна консультація щодо ризику рецидиву перед тим, як обрати таке лікування [53].

Цим пухлинам також присвячено чимало досліджень, які стосуються: клінічних особливостей перебігу захворювання [21], специфіки його лікування [53, 67], сучасному стану та перспективам розвитку діагностики, прогнозу та молекулярної патології граничних пухлин [187, 200], специфіці діагностування та тактики лікування граничних пухлин яєчників [53, 208], ризику переходу доброякісних пухлин у граничні [77], специфіки розвитку та лікування граничних пухлин у дітей та підлітків [208], виявлення факторів, які впливають на рецидив захворювання [136, 211], можливості збереження яєчників та фертильності у жінок з граничними пухлинами яєчників [116, 148, 213], проблемам лікування таких пухлин у жінок репродуктивного віку [46, 80, 134] тощо.

Отже з'ясовано, що граничні пухлини яєчників – це унікальна група новоутворень, яка характеризується обмеженою злоякісністю та посідає проміжну ланку між доброякісними та злоякісними пухлинами. Дана тема привертає значну увагу науковців, однак у вітчизняній науці вона все ще залишається маловивченою на відміну від зарубіжних досліджень. Особлива увага науковців до цієї тематики обумовлюється складністю діагностики граничних пухлин, їх лікування, попередження рецидиву та відновлення фертильності у жінок після оперативного лікування цих пухлин.

Серед наявних досліджень герміногенних доброякісних пухлин яєчників науковці звертають увагу на такі проблеми: загальні аспекти виникнення та розвитку хвороби [9, 150], особливості діагностики та лікування [174], специфіку її клінікопатології [153], особливості герміногенних доброякісних пухлин у дівчат-підлітків [163] та ряд інших. З аналізу наведених досліджень встановлено, що герміногенні доброякісні пухлини яєчників розвиваються із зародкових клітин, які за нормальних умов відповідають за утворення яйцеклітин. Одним із найбільш часто згадуваних випадків виступає так звана зріла тератома (дермоїдна кіста), що має складну будову та може вміщувати у собі різного походження людські тканини – шкіру, волосся тощо. Герміногенні пухлини часто виникають у дівчат-підлітків та молодих жінок, а їх вплив на репро-

дуктивну функцію залежить від місця розташування пухлини та її розміру. Внаслідок оперативного лікування герміногенних доброякісних пухлин яєчників у жінок часто виникає порушення оваріального резерву, що може негативно відобразитись на процесі відновлення фертильності [18, 62, 95, 150].

Досліджуючи стромальні доброякісні пухлини яєчників, науковці приділяють особливу увагу дослідженню наступних питань: загальній характеристиці захворювання та його перебігу [99], поширенню та специфіці розвитку у дівчат-підлітків [117], імітації доброякісною стромальною пухлиною яєчників злоякісної пухлини [183], інвазивному оваріозберігаючому підходу до лікування склерозуючої стромальної пухлини у дівчат-підлітків [163], клініко-патологічному дослідженню перебігу хвороби на конкретній вибірці пацієнтів [17], аналізу її різних підтипів [93], інноваційним підходам до визначення клінічних особливостей та лікування стромальних пухлин статевого канатика яєчників [198] тощо. З наведених вище досліджень можна констатувати, що стромальні доброякісні пухлини яєчників у жінок можуть бути наслідком виникнення гормональних дисбалансів, які призводять до виникнення ановуляторних циклів та тимчасового безпліддя, навіть, незважаючи на їх видалення. Однак, у дослідженнях дуже мало інформації стосовно відновлення репродуктивної функції у жінок, які мають стромальні доброякісні пухлини яєчників, зокрема й після їх видалення, що вказує на необхідність більш широкого вивчення цього питання.

Таким чином, з огляду загальнотеоретичних досліджень доброякісних пухлин яєчників у жінок можна відзначити, що ці питання є достатньо вивченими та деталізованими, проте окремі аспекти все ще потребують більш детального вивчення. Зокрема, на більшу увагу заслуговує класифікація доброякісних пухлин яєчників за відсутності єдиного підходу до цього. Також на увагу заслуговує вивчення поширення різних видів доброякісних пухлин яєчників у дітей, зважаючи на збільшення кількості захворювань у цій віковій категорії.

1.2 Патогенез доброякісних неуточнених пухлин яєчників

Дослідженням патогенезу доброякісних неуточнених пухлин яєчників хоч і займалось численна кількість науковців, однак, зважаючи на те, що патогенез цих захворювань є складним та багатофакторним, а також знаходиться в залежності від генетичних та гормональних змін, що відбуваються в яєчниках жінки, неуточнені доброякісні пухлини важко класифікувати та дослідити у зв'язку з тим, що кожен випадок може бути індивідуальним та не схожим на інші. Ці пухлини поводяться по-різному і, як правило, не виявляються, поки не досягнуть більшого розміру. Велике навантаження лікарі-гінекологи отримують при доброякісних пухлинах яєчників не тільки через складність анатомічного розташування, але й через те, що вони можуть залишатися непоміченими протягом тривалого часу. Більше того, вони часто мають подібний патогенез з іншими захворюваннями яєчників у жінок, через що вплив останніх на репродуктивну функцію також досі достеменно не вивчений [137].

Проблемою сьогодення є своєчасне виявлення хвороби пов'язане з тим, що симптомокомплекс доброякісної пухлини яєчника тривалий час залишається або відсутнім, або мінімально вираженим, поки починають з'являтися перші ознаки. Зі збільшенням розміру пухлини в організмі жінки відбуваються прояви основних симптомів та суміжних органів і систем. Відбувається прогресивне порушення функції яєчників. Численні наукові дослідження говорять про те, що до симптомів доброякісних пухлин яєчників належать: болі внизу живота чи поперековому відділі; непропорційний характер збільшення живота; порушення менструального циклу; виникнення різних патологічних виділень з піхви; безпідставне набрання ваги; порушення процесу сечовипускання; порушення дефекації; загальна слабкість та нездужання; безпліддя; різні прояви функціональних порушень органів малого таза [103, 196, 225].

У разі, якщо доброякісні пухлини на яєчниках жінки є гормонопродукуючими, то симптоматика може охоплювати розвиток різних ознак фемінізації (масивні маткові кровотечі, гіперплазія ендометрію) або призводити до зворот-

ного процесу – маскулінізації (посилення росту волосся, його поява у нетипових ділянках тіла, збільшення клітора, зміна голосу тощо). При цьому відбувається розвиток так званих гіперестрогенних, гіперандрогенних або кушингоїдних симптомів [7, 18, 29, 36, 91, 226].

Досліджуючи патогенез доброякісних пухлин, науковці наголошують на специфіці їх розвитку в організмі жінки та на їх відмінності від злоякісних пухлин, однак не відкидають можливості розвитку останніх в результаті доброякісних пухлин яєчників у жінок з груп ризику [77, 85]. Доброякісні пухлини яєчників чинять вплив на метаболічні та репродуктивні процеси в організмі жінки, що неминуче відображається на її здатності народити дитину у майбутньому [176]. Науково доведено, що загальними патогенозначущими ознаками порушення репродуктивної функції при доброякісних пухлинах яєчників, як правило, є: порушення менструального циклу, висока частота запальних захворювань органів малого таза, безплідність різного ґенезу тощо [7, 112].

Щодо граничних пухлин встановлено, що їх патогенез також свідчить про відсутність ранніх ознак або симптомів прояву: біль або набряк у животі; біль в області таза; шлунково-кишкові проблеми, такі як гази, здуття живота або закрепи.

1.3 Фізіологічний вплив доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію

Щоб розкрити актуальні аспекти фізіологічного впливу доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію, доцільно розглянути наявні дослідження впливу цих пухлин на менструальний цикл, оваріальний резерв та фертильність жінки. Науково доведено, що доброякісні пухлини яєчників негативно впливаючи на гормональний баланс призводять до порушення менструального циклу [163, 197]. Менструальний цикл є залежним від гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної вісі, а доброякісні пухлини можуть впливати на цю вісь, призводячи до ановуляції чи інших порушень. Зокрема, найбільш часто

зміни в організмі рівня естрогену та прогестерону, які доволі часто відбуваються за наявності доброякісних пухлин яєчників у жінок, призводять до гормонального дисбалансу та порушень менструального циклу [7, 29, 98, 154, 171].

Окремі результати досліджень доводять, що окремі різновиди доброякісних пухлин, зокрема стромальні пухлини яєчників суттєво впливають на зменшення оваріального резерву, особливо після хірургічних втручань, коли пошкоджуються тканини яєчника [126, 155, 164, 205]. Крім цього, окремі науковці досліджують наслідки оперативного лікування аноплексії яєчників, що відбувається внаслідок розриву доброякісних пухлин яєчників [17, 24, 25, 107, 183].

Дослідження доводять також, що доброякісні пухлини яєчників, залежно від їх виду та розміру, можуть чинити вплив на фертильність жінок. Зокрема, герміногенні пухлини найбільш впливають на фертильність, спричинюючи пошкодження фолікулярного резерву [9, 61, 78]. Вплив епітеліальних доброякісних пухлин яєчників на фертильність також може бути негативним: у залежності від їх розмірів та розташування вони можуть викликати спайки, що перешкоджають проходженню яйцеклітин до маткових труб [21, 33, 52, 76, 162].

Отже, доброякісні пухлини яєчників негативно впливають на менструальний цикл, оваріальний резерв та фертильність жінок. Це, в свою чергу, вимагає правильного підходу до відновлення їх репродуктивної функції.

1.4 Методи лікування доброякісних пухлин яєчників

Наявні наукові дослідження поділяють методи лікування доброякісних пухлин яєчників на хірургічні (оперативні) та консервативні [4, 9, 52]. Загалом обрання тактики та методу лікування пацієнтки з доброякісною пухлиною яєчників залежить від віку останньої, вираженості симптомів та тривалості хвороби, специфіки наявних порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, місця знаходження та рівня поширення патологічного процесу, фертильності

жінки, необхідності збереження та відновлення її репродуктивної функції, інших наявних у неї гінекологічних захворювань, загального стану здоров'я організму та окремих органів і систем, ефективності їх лікування [9, 12, 124]. Крім того, слід відзначити, що значна частка науковців стверджує, що на сьогодні під час лікування доброякісних пухлин яєчників доцільно здійснювати заходи щодо виключення малігнізації пухлини яєчника і, за відсутності потреби у невідкладному оперативному втручанні, консервативним методам терапії, особливо у дівчат-підлітків у період статевого дозрівання [9, 17, 127]. За даними численних досліджень, це може призвести до незворотної втрати функціонального резерву, що надалі спричиняє розвиток гіпофункції яєчників, ановуляції та безпліддя [188, 207].

Методи консервативного лікування включають заходи протизапального, протиспайкового характеру та гормональної корекції [53, 111].

У сучасних підходах оперативне лікування пухлин яєчників як пріоритет включає щадні методики зі збереженням здорової тканини яєчника. При підозрі на малігнізацію, може стати необхідним хірургічне видаленням всього яєчника. У такому випадку подальша терапія буде спрямована на підтримку другого функціонуючого яєчника, що дозволяє запобігти ранній менопаузі. У кожному такому випадку індивідуально підбирається комбінація методів з урахуванням віку, характеру патології, її поширеності та репродуктивних планів.

Хірургічні методи лікування доброякісних пухлин яєчників здійснюються за лапароскопічною та лапаротомічною методикою [9, 124, 188, 214]. Лапароскопічні втручання є менш інвазивними в контексті видалення доброякісних пухлин яєчників зі збереженням вищого рівня шансів збереження оваріального резерву та прискореного відновлення репродуктивної функції [221].

Лапароскопічні методи лікування доброякісних пухлин яєчників мають ряд переваг: можливість достатньої візуалізації з кратним збільшенням; покращений доступ до органів малого таза та верхньої порожнини живота; можливість здійснення прицільного гемостазу та здійснення менш руйнівного розрізу;

скорочення термінів перебування на госпіталізації [152]; більш короткий час для одужання пацієнтки в післяопераційному періоді; зниження ризику ускладнень у післяопераційному періоді [9, 42, 128].

До переваг лапароскопічних методів лікування для відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників відносяться: можливість збереження тканин яєчника завдяки незначній травматичності; скорочення ризику пошкодження здорових клітин; можливість скорочення спайкових процесів у порівнянні з лапаротомією. Ряд науковців також відзначає, що фертильність у результаті лапароскопії відновлюється швидше, ніж у випадку лапаротомічного хірургічного методу [83, 99]. Доведено, що у випадках застосування лапароскопічного втручання з метою видалення доброякісних пухлин яєчників у порівнянні з лапаротомічним підходом, спостерігається краще збереження та більш швидке відновлення оваріального резерву [148, 204, 216].

Серед недоліків використання лапароскопічних методів лікування жінок із доброякісними пухлинами яєчників слід виділити: необхідність більш тривалої підготовки спеціаліста для її проведення; більш тривалий час здійснення операційного втручання [148]; доволі висока вартість такого втручання; ускладнене видалення великих пухлин [105]; протипоказання зка умови наявності судинних чи легневих ушкоджень; можливі ускладнення (пошкодження сечового міхура, сечоводу, великих судин, кишківника) [12, 22, 93].

Незважаючи на високу частоту використання лапароскопічних методів лікування доброякісних пухлин яєчників, значна увага науковців також приділяється дослідженню лапаротомічних методів лікування таких пухлин, застосування яких має місце у випадках великих розмірів пухлин [53, 74] чи за наявності підозри на злоякісні утворення в яєчниках [225].

Згідно з дослідженням японських вчених, близько 70,1% пухлин яєчників, передопераційно діагностованих як доброякісні, видаляють лапароскопічно, однак 0,4% пухлин, діагностованих перед операцією як доброякісні, після

операції виявилися злоякісними [9, 106]. Складність лапароскопічного лікування великих пухлин яєчників пов'язана з обмеженим тазовим простором, що збільшує тривалість операції та крововтрату з більшою ймовірністю переходу до лапаротомії [118]. При лапароскопічній цистектомії яєчника з приводу великих кіст частота конверсії до лапаротомії становила 0,45 і 2,6% відповідно, а периопераційні ускладнення були зареєстровані в 1,3 і 1,6% [89].

Одночасно з цим слід відзначити, що у зв'язку із їх вищою інвазивністю, лапаротомічні методи лікування є більш ризикованими та більш негативно відображаються на пошкодженні оваріального резерву [115], зокрема у дівчат-підлітків [17]. У результаті лікування з використанням лапаротомічних методів пацієнтки часто стикаються із проблемами оваріальної недостатності, що є ускладнюючим фактором у контексті відновлення репродуктивної функції жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників [172]. Завдяки інноваційним методикам лікування медики часто вдаються до всебічної підтримки функції яєчників [18, 24, 65, 115].

Великомасштабне міжнародне дослідження щодо лікувальних технологій пухлин яєчників, проведене групою «Міжнародний аналіз пухлин яєчників» (ЮТА), було опубліковано The Lancet Oncology (у дослідженні спостерігали за 1919 пацієнтами в 19 лікарнях у дев'яти країнах). Пацієнтки, 823 з яких були в постменопаузі, страждали від доброякісних пухлин яєчників і перебували під наглядом протягом двох років після встановлення діагнозу. За цей час 20,2% пацієнтів одужали спонтанно. У 16,1% випадків пухлина була видалена під час операції. Відмічено низький рівень ускладнень із доброякісними пухлинами (злоякісні пухлини, граничні пухлини, скручування або розрив кіст): від 0,2 до 0,4% [98]. Це дослідження показує, що в окремих випадках застосування вичікувального підходу щодо доброякісних пухлин яєчників є безпечним.

Консервативне лікування доброякісних пухлин яєчників проводять лише за наявності пухлиноподібних утворень невеликого розміру, включаючи гормо-

нальні та протизапальні препарати [18, 114, 228]. Як правило, ці методи використовуються за умови ранньої діагностики доброякісної пухлини яєчників (тривалість захворювання не більше трьох місяців), наявності за результатами ультразвукового дослідження тонкостінного однокамерного утворення, що має розмір не більше 5 см, за результатами КДК відсутній внутрішньопухлинний кровотік, низькошвидкісний, середньо- і високорезистентний кровотік, не перевищені значення онкомаркерів дискримінаційних показників [35, 46].

Гормональна терапія може використовуватись з метою лікування невеликих за розміром чи функціональних пухлин, які не вимагають оперативного втручання. Серед арсеналу сучасних гормональних препаратів перевага надається сучасним низькодозованим комбінованим оральним контрацептивам (КОК), синтетичним прогестинам, агоністам гонадотропін-рилізінг-гормонів (АгРГ) [112, 151, 224]. За такого підходу можна досягти зменшення розмірів пухлини та збереження репродуктивної функції жінки, не пошкоджуючи структури яєчника. Крім цього, прийом гормональних препаратів може сприяти стабілізації менструального циклу та скороченню гормонального дисбалансу, що є важливим в аспекті збереження репродуктивної функції жінки. Хоча ефективність застосування гормонотерапії залежить від типу доброякісної пухлини і її підбір має бути індивідуальним.

Вчені відзначають, що за консервативного лікування доброякісних пухлин яєчників доцільно провадити регулярний моніторинг стану такої пухлини з використання ультразвукової діагностики для оцінки її розміру та динаміки росту [35, 124]. У ряді випадків невеликі та безсимптомні пухлини не потребують негайного оперативного втручання, а лише спостереження та контролю. Однак, не всі науковці погоджуються із позицією щодо можливості повної відмови від оперативного втручання та доцільності використання гормональної терапії в лікуванні цієї патології. Існують принципово протилежні думки щодо використання гормональних препаратів як монотерапії та можливості їх застосування перед хірургічним втручанням, у післяопераційному періоді [12, 124].

При консервативному лікуванні доброякісних пухлин яєчників також використовуються нестероїдні протизапальні препарати з метою зниження больового синдрому. Такі дії дозволяють зменшити дискомфорт від наявності пухлини водночас з протизапальним ефектом. Однак, слід визнати й той факт, що їх загальний лікувальний вплив на пухлину є обмеженим, а тому не може бути застосованим до всіх жінок. Його ефективність залежить від типу пухлини, гормонального фону жінки та інших супутніх факторів.

Загалом більшість вчених стверджують, що оптимальним варіантом для жінок із доброякісними пухлинами яєчників, які бажають зберегти фертильність, є лапароскопічний метод лікування, однак застосування цього методу підходить лише за наявності пухлин невеликого розміру та відсутності в останніх будь-яких проявів злоякісності [76, 172]. Консервативне лікування є менш ефективним у випадках великих або рецидивуючих пухлин, проте воно мінімально впливає на репродуктивну функцію, що робить його бажаним варіантом для молодих жінок.

Таким чином, огляд досліджень патогенезу та методів лікування доброякісних пухлин яєчників свідчить про те, що патогенез цього захворювання є складним та багатофакторним і потребує додаткового вивчення. У сучасній медицині використовуються хірургічні та консервативні методи лікування доброякісних пухлин яєчників, однак різноманітність доброякісних пухлин та індивідуальні особливості кожної пацієнтки не дозволяють в повній мірі сформулювати єдину методику лікування, яка буде однаково ефективною для всіх жінок з доброякісними пухлинами. Це є свідченням того, що дана сфера потребує подальших досліджень та вирішення окремих питань.

1.5 Збереження репродуктивного здоров'я жінок із доброякісними пухлинами яєчників

Загальнотеоретичні аспекти збереження репродуктивного здоров'я жінок з доброякісними пухлинами яєчників досліджувались різними науковцями

[9, 70, 131, 192], зокрема ступінь негативного впливу хірургічних методів лікування доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію жінок [130, 194]. Вивчення впливу органозберігаючих технологій хірургічних втручань на репродуктивну функцію жінок із доброякісними пухлинами яєчників стало більш актуальним останніми роками [214, 227]. Питанню реабілітації репродуктивної функції жінок після хірургічних методів лікування доброякісних пухлин яєчників також присвячено ряд досліджень [4, 194], зокрема поетапній тактиці відновлення репродуктивної функції у жінок [139, 196], проблемі обґрунтування реабілітаційних заходів щодо відновлення репродуктивної функції у пацієнток [70, 75, 95] та оцінці її ефективності [25, 29, 84].

Деякі вчені розглядають збереження репродуктивної функції у жінок із застосуванням кріоконсервації ооцитів та ембріонів [79, 186, 194, 202]; кріоконсервації тканин яєчників [67, 71, 91, 122, 135, 168, 175, 193]; допоміжних репродуктивних технологій [22, 24, 39, 59, 65, 14, 153]. Тому вибір оптимального методу залежить від багатьох чинників, таких як вік, тип гонадотоксичного лікування, наявність постійного статевого партнера, технічні характеристики методу тощо. Консультування з приводу збереження фертильності має бути адаптованим індивідуально для кожної пацієнтки на основі всебічно зваженої оцінки ефективності, можливих ризиків, технічних аспектів кожного методу та з урахуванням запланованого спеціального лікування.

Певна частка наукових досліджень свідчать, що після діагностування доброякісних пухлин яєчників у жінок, основним способом збереження фертильності жінки є кріоконсервація ооцитів та ембріонів, якщо при оперативному лікуванні є ризик пошкодження тканин яєчників. Термін «кріоконсервація ооцитів та ембріонів» використовується для пояснення процесу заморожування клітин і їх зберігання при дуже низькій температурі в рідкому азоті (-196°C) [79]. В останнє десятиліття технологія кріоконсервації стала надзвичайно важливою як варіант збереження фертильності у жінок з доброякісними пухлинами яєчників, оскільки антипухлинна терапія може сприяти передчасній

недостатності яєчників і негативно вплинути на репродуктивний результат. Нещодавно було запропоновано новий підхід – вітрифікацію, яка дозволила зробити прорив у цій сфері [60]. Успішно збережені яйцеклітини можуть бути використані для екстракорпорального запліднення у майбутньому.

За результатами наукових досліджень, жінки, які зберегли свої ооцити перед лікуванням доброякісних пухлин яєчників, мають доволі високий рівень настання вагітності після використання цих матеріалів. Як свідчать результати дослідження, проведеного колективом англійських дослідників упродовж 2016–2022 рр., за цей період 167 жінок пройшли 184 цикли кріоконсервації яйцеклітин. Середній вік жінок на момент заморожування становив 37,1 року і було заморожено, в середньому, 9,5 яйцеклітин за один раз. 16% жінок повернулися до використання своїх заморожених яйцеклітин, середня виживаність яких після розморожування становила 74%. Середній рівень запліднення яйцеклітин склав 67%. Рівень вагітності, досягнутий за перенесення ембріонів, становив 48%, а рівень живонароджених на перенесення ембріонів становив 35%. Вони також відзначили, що, незалежно від віку пацієнтки, значно вищий рівень живонароджуваності був досягнутий, коли кількість заморожених яйцеклітин на пацієнта становила 15 або більше [102]. Необхідно відмітити, що стимуляція овуляції не має впливу на ефективність лікування доброякісних пухлин та не призводить до додаткових ускладнень, при цьому стимуляція яєчників для збереження фертильності у цих пацієнток вимагає уваги та її важко стандартизувати [95, 185].

Дослідження також свідчать про те, що кріоконсервація тканини людського яєчника все частіше застосовується в усьому світі для збереження фертильності у хворих з доброякісними пухлинами яєчників, особливо у молодих дівчат і жінок. При цьому кріоконсервація тканини яєчника є єдиною технікою, яка може бути застосована до дівчат підліткового віку, однак її також часто застосовують у випадку видалення здорової тканини яєчника одночасно з видаленням доброякісних пухлин у жінки репродуктивного віку [95].

Наукові дослідження свідчать, що станом на 2019 рік було зареєстровано понад 130 успішно народжених дітей після трансплантації кріоконсервованої тканини яєчника, і майже всі пацієнтки відновили функцію яєчників після реімплантації тканини [60]. Згідно з мета-аналізом, проведеним у 2017 році, після ауто трансплантації показники успіху є високими щодо відновлення активності яєчників (63,9%) і природних дітонароджень (57,5%), при цьому половина жінок завагітніли природним шляхом, а інша половина – у результаті застосування екстракорпорального запліднення. Це є свідченням того, що кріоконсервація тканин яєчника є ще одним перспективним методом відновлення фертильності у жінок з доброякісними пухлинами яєчників, використання якого може мати місце після видалення доброякісних утворень. Проте, переважна більшість дослідників визнає той факт, що навіть за дотримання всіх умов кріоконсервації, зберігання та розморожування біологічного матеріалу, існує ймовірність пошкодження клітин або тканин, тобто неможливо гарантувати стовідсоткову придатність замороженого матеріалу для подальшого використання [67, 71, 91, 122, 135].

За даними досліджень, ще одним важливим методом відновлення фертильності у жінок з доброякісними пухлинами яєчників є застосування репродуктивних технологій. Репродуктивні технології – це ціла низка методик, спрямованих на підвищення ймовірності запліднення. Серед них у контексті відновлення фертильності жінок з доброякісними пухлинами яєчників найбільш часто використовуються:

- екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ);
- запліднення донорською яйцеклітиною;
- сурогатне материнство.

На сьогодні ЕКЗ є однією із найбільш поширених методик репродуктивних технологій, що використовується для відновлення фертильності у жінок із доброякісними пухлинами яєчників [59, 83, 200]. Застосування цієї методики може мати місце у випадках збереження функції яєчників після лікування

доброякісної пухлини чи у випадках кріокоонсервації ооцитів та ембріонів до початку такого лікування, що після завершення лікування доброякісної пухлини дає репродуктивної реалізації.

Стимуляція овуляції може мати безліч варіантів, на вибір яких прямо впливають стан яєчників після лікування доброякісних пухлин яєчників, їх активністю, віком пацієнтки, наявністю або відсутністю патології органів малого таза тощо [60, 65, 218]. Як свідчать наукові дослідження, запліднення донорською яйцеклітиною має застосування у тих випадках, коли внаслідок пошкоджень чи виникнення післяопераційних ускладнень в результаті лікування доброякісних пухлин яєчників використання власних клітин жінки для запліднення є неможливим. Метод сурогатного материнства використовується у випадках, коли виношування вагітності жінкою після лікування доброякісних пухлин яєчників стає неможливим через медичні протипоказання. Використання таких методик дозволяє зберегти чи відновити репродуктивну функцію жінок. Ефективність застосування репродуктивних технологій серед жінок, які пройшли лікування з приводу доброякісних пухлин, є високою, якщо тканини яєчників хоч частково збережені [4, 9, 52].

Значна частка досліджень присвячується також рекомендаціям стосовно діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників. Зокрема, рекомендації Французького коледжу гінекологів і акушерів щодо діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників рекомендують вагінальне ультразвукове дослідження органів малого таза як візуалізаційним обстеженням першої лінії у випадку доброякісних пухлин яєчників у дорослих жінок. У разі однорідної маси чистої рідини розміром менше 7 см, ультразвукового дослідження достатньо для характеристики маси. МРТ рекомендується як друга лінія для дослідження невизначених утворень або утворень понад 7 см. Аналіз СА125 у сироватці крові не рекомендується як діагностика першої лінії у дорослих жінок. У жінок із чистою однокамерною рідкою кістою гормональна терапія як неефективна і не рекомендована. Пункція під контролем УЗД не рекомендована. У дорослих

жінок без онкологічних захворювань в анамнезі можливе утримання від лікування у разі безсимптомної чистої одноокулярної кісти розміром менше 10 см. Якщо симптоми розвиваються, лапароскопія є еталонним підходом до хірургічного лікування доброякісних пухлин яєчників [17, 77, 134].

Необхідно відзначити французькі рекомендації щодо діагностики та лікування граничних пухлин. Зокрема, проведене дослідження свідчить, що захворюваність (коефіцієнт на 100 000) граничних пухлин яєчників прогресивно зростає з віком, починаючи з 15–19 років і досягає піку приблизно в 4,5 випадків на 100 000 у віці 55–59 років із середнім віком 46 років. П'ятирічна виживаність при I, II, III і IV стадіях FIGO становить 99,7% (95% ДІ: 96,2–100%), 99,6% (95% ДІ: 92,6–100%), 95,3% (95% ДІ: 91,8–97,4%) і 77,1% (95% ДІ: 58,0–88,3%) відповідно. Існує епідеміологічний зв'язок між індивідуальним ризиком виникнення граничних пухлин та сімейним анамнезом цих пухлин та деяких інших видів раку (підшлункової залози, легенів, кісток, лейкемії), особистим анамнезом доброякісної кісти яєчника, особистим анамнезом тубооваріальної інфекції, використанням внутрішньоматкової спіралі з левоноргестрелом, використанням оральних контрацептивів, багатоплідністю, гормональною замісною терапією, великим споживанням куместролу, лікуванням безпліддя прогестероном і використанням нестероїдних протизапальних препаратів. Загальний ризик рецидиву граничних пухлин коливається від 2,0 до 24,0%, із загальною виживаністю понад 94,0% через 10 років, а ризик інвазивного рецидиву межових пухлин коливається від 0,5 до 3,8% [117]. Існує й ряд інших рекомендаційних досліджень щодо діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників [28, 46, 107, 146, 201]. Прогнозування лікування доброякісних пухлин яєчників залежить від ряду факторів: вік пацієнтки, тип пухлини, вибір методів лікування, а також наявність будь-яких інших супутніх захворювань. Відновлення фертильності залежить здебільшого від обраних методів лікування та рівня збереженості тканин яєчників після такого лікування. За умови граничної пухлини прогноз та лікування залежать від: стадії захворювання (незалежно від

того, чи вражає воно частину яєчника, весь яєчник та поширюється на інші частини тіла); з якого типу клітин складається пухлина; розміру новоутворення; загального стану здоров'я пацієнтки [187]. При цьому пацієнтки, в яких діагностовано граничні пухлини яєчників, мають сприятливий прогноз до одужання та відновлення репродуктивної функції за умови, що оперативне втручання було проведене на ранній стадії. Зокрема, як свідчать дослідження, граничні пухлини яєчників мають відмінний загальний рівень виживаності (I стадія за FIGO: 95%, стадії II–IV за FIGO: 70–85%), з частотою рецидивів 11,0% і абсолютним ризиком розвитку інвазивного захворювання (тобто злоякісної трансформації) – 2-4% (тобто 33,3% усіх рецидивів) [19, 51, 55, 161].

Прогноз щодо застосування цистектомії є більш позитивним у контексті збереження фертильності жінки. Зокрема, дає змогу зберегти більшу частку здорової тканини яєчників, що в кінцевому підсумку є більш сприятливим варіантом для зачаття [150]. Однак, одночасно з цим, граничні пухлини яєчників, є предметом балансу між ризиками рецидиву захворювання та прогресуванням до летального злоякісного новоутворення, зберігаючи при цьому фертильність. Відсутність чітких стандартизованих рекомендацій є головним недоліком, який часто призводить до того, що лікування граничних пухлин є надмірним та неадекватним [36, 51, 98].

Прогностичні дослідження лікування доброякісних пухлин яєчників вказують на те, що чим молодшим є вік пацієнтки, у якої виявлено доброякісну пухлину яєчників, тим більш сприятливим буде прогноз щодо її лікування та збереження репродуктивної функції. Це пояснюється тим, що жінки молодшого віку мають більший резерв яйцеклітин, а також їх тканинам характерна значно краща спроможність регенерації. Крім того, прогноз лікування доброякісних пухлин яєчників залежить від гістологічного типу клітин пухлини. Зокрема, серозні та муцинозні цистаденоми в більшості випадків не переходять у фазу активного росту та не зачіпають сусідні клітини так, як це можуть робити інші новоутворення [8, 46, 53, 88].

Дослідження свідчать про те, що наявність супутніх захворювань у жінок, може негативно відобразитись на повному відновленні фертильності такої жінки після лікування [22, 54]. Прогноз лікування доброякісних пухлин яєчників буде більш успішним за умови поєднання оперативних методів лікування з консервативними [212], а також з урахуванням індивідуальних особливостей кожної пацієнтки.

У ході огляду наукової літератури також було встановлено, що у різних країнах сформувались різні підходи до лікування доброякісних пухлин яєчників та відновлення репродуктивної функції. Лікування доброякісних пухлин яєчників у клініках Німеччини залежить від того, на якій стадії перебіг хвороби, а також від репродуктивного статусу пацієнтки [103]. Німецькі фахівці намагаються зберегти тканини яєчника для тих пацієток, які перебувають у репродуктивному віці та хочуть у майбутньому ще мати дітей. Для пацієток, які перебувають у стадії менопаузи, підбирається оптимальне радикальне лікування, що забезпечує неможливість рецидивів доброякісної пухлини яєчника, а також високу якість життя. Лікарі німецьких клінік поділяють перебіг хвороби на кілька стадій, від яких залежить вибір терапії. Залежно від типу доброякісної пухлини яєчника та її розміру підбирається відповідне лікування.

1. Прості кісти яєчника розміром менше 50 мм. Пацієнткам із таким діагнозом у клініках Німеччини рекомендується через 3 місяці після першого виявлення пройти обстеження УЗД. Німецькі лікарі зазначають, що такі кісти є нормальним явищем фізіологічної природи жінки та протягом трьох менструальних циклів практично завжди зникають.

2. Прості кісти яєчника завбільшки від 50 до 70 мм. Лікарі Німеччини рекомендують контроль за допомогою УЗД, а також більш детальне обстеження із застосуванням МРТ або лапароскопічної операції.

3. Кісти яєчника є життестійкими та збільшуються у розмірах. У цьому випадку, швидше за все, кіста не має функціональної природи. За такого розвитку доброякісної пухлини яєчника потрібне оперативне лікування.

Якщо консервативне лікування доброякісної пухлини яєчників є нецільним чи безуспішним, німецькими клініками рекомендується оперативне втручання. Майже всі операції з видалення доброякісних пухлин яєчників проводяться лапароскопічними методами, що дозволяє скоротити термін післяопераційного відновлення та реабілітації. Така техніка зменшує ризики, які мають місце при звичайних порожнинних операціях. Після видалення доброякісної пухлини яєчників німецькі медичні фахівці здійснюють лабораторний гістологічний контроль. Його метою є підтвердження того, що новоутворення не має жодної патогенної природи [103].

Не менш високим рівнем професіоналізму характеризується і лікування доброякісних пухлин яєчників у Ізраїлі. Крім цього, підхід даної країни до лікування доброякісних пухлин яєчників вирізняється широким застосуванням сучасних технологій та комплексними рішеннями в обранні методики лікування. Основні особливості лікування цих пухлин в Ізраїлі відображаються у наступному: високопрофесійному обладнанні для діагностики доброякісних пухлин яєчників; злагодженій роботі ізраїльських лікарів у мультидисциплінарних командах, що надає змогу всебічно оцінити кожен випадок захворювання; лікування підбирається із врахуванням індивідуальних особливостей кожної пацієнтки, виходячи із віку, наявності супутніх захворювань та інших факторів; хірургічне втручання зазвичай відбувається із використанням лапароскопії, адже вона має менше негативних наслідків (саме тому майже 95% пацієнток, у яких була діагностована доброякісна пухлина яєчників і які скористалися послугами ізраїльських лікарів, зберегли фертильність); першочерговим завданням у ході лікування доброякісних пухлин яєчників є збереження репродуктивної функції у жінок; використання новітніх технологій, зокрема хірургічних роботизованих систем, які дозволяють забезпечити високоточне проведення оперативного втручання та мінімізують ризик пошкодження навколишніх тканин. В Ізраїлі посилена увага приділяється не тільки діагностиці та лікуванню доброякісних пухлин, а й реабілітації та підтримці жінок в післяопераційному періоді. Клініки Ізраїлю вважаються провідними у цій сфері,

адже гарантують високий рівень надання медичних послуг та є клієнт-орієнтованими [144].

Таким чином, виходячи із світового досвіду лікування доброякісних пухлин яєчників, важливого значення у контексті сучасних наукових досліджень та практики лікування цих пухлин набувають персоналізовані підходи та новітні методи лікування, які спрямовуються не тільки на покращення якості життя жінок, а й на збереження репродуктивної функції останніх.

Зважаючи на вище викладений огляд літератури, вважаємо за доцільне відзначити наявність наступних прогалин у дослідженні доброякісних пухлин яєчників у жінок, а також відновлення їх репродуктивної функції.

1. Недостатність наукових досліджень щодо довгострокового відновлення репродуктивної функції у жінок після застосування хірургічних методів лікування доброякісних пухлин яєчників. Крім цього, спостерігається також відсутність широких клінічних досліджень з цього питання;

2. Наявність суперечностей у підходах до лікування окремих різновидів доброякісних пухлин яєчників у різних країнах та клініках. Крім того, різні дослідники по-різному підходять до практики застосування органозберігаючих операцій: коли одні з них відстоюють застосування менш інвазивних підходів для досягнення мінімальної втрати тканин яєчників, інші – навпаки відстоюють необхідність повного видалення, щоб мінімізувати ризики виникнення рецидиву. На нашу думку, жоден науковець на сьогодні не навів достатньої сукупності доказів стосовно того, який з цих підходів є більш правильним та ефективним, зокрема і в контексті лікування, і в контексті відновлення репродуктивної функції у жінок.

Висновки до розділу 1

1. Стромальні доброякісні пухлини яєчників у жінок можуть бути наслідком виникнення гормональних дисбалансів, які призводять до виникнення ановуляторних циклів та тимчасового безпліддя, навіть, незважаючи на їх видалення.

2. Патогенез доброякісних пухлин яєчників є багатфакторним, а також знаходиться в залежності від генетичних та гормональних змін, що відбуваються в яєчниках жінки. Неуточнені доброякісні пухлини діагностуються несвоєчасно у зв'язку з прихованим симптомокомплексом перебігу до набуття великого розміру.

3. Окремі різновиди доброякісних пухлин, зокрема стромальні пухлини яєчників суттєво впливають на зменшення оваріального резерву, особливо після хірургічних втручань, коли пошкоджуються тканини яєчника. Герміногенні пухлини найбільш впливають фертильність, спричинюючи пошкодження фолікулярного резерву.

4. Обрання тактики та методу лікування пацієнтки з доброякісною пухлиною яєчників залежить від її віку, вираженості симптомів та тривалості хвороби, специфіки наявних порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, місця знаходження та рівня поширення патологічного процесу, фертильності жінки, необхідності збереження та відновлення її репродуктивної функції, інших наявних у неї гінекологічних захворювань, загального стану здоров'я організму та окремих органів і систем, ефективності їх лікування та виключенням малігнізації пухлини.

5. Лапароскопічні методи лікування доброякісних пухлин яєчників мають ряд переваг: можливість достатньої візуалізації з кратним збільшенням; покращений доступ до органів малого таза та верхньої порожнини живота; можливість здійснення прицільного гемостазу та здійснення менш руйнівного розрізу; скорочення термінів перебування на госпіталізації; більш короткий час для одужання пацієнтки в післяопераційному періоді; зниження ризику ускладнень у післяопераційному періоді.

6. Прогностичні дослідження щодо лікування доброякісних пухлин яєчників вказують на те, що чим молодшим є вік пацієнтки, у якої виявлено доброякісну пухлину яєчників, тим більш сприятливим буде прогноз щодо її лікування та збереження репродуктивної функції. Прогноз лікування добро-

якісних пухлин яєчників залежить також від гістологічного типу клітин пухлини.

7. Персоналізовані підходи та новітні органозберігаючі методи лікування доброякісних пухлин яєчників спрямовуються не тільки на покращення якості життя жінок, а й на збереження їх репродуктивної функції.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах.

1. Гринчук ОБ, Жилка НЯ. Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;5(1-2),28–35. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.2-04.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідження

Даний розділ присвячений детальному опису організації та методології клінічного дослідження, спрямованого на оцінку ефективності реалізації репродуктивного потенціалу у жінок після органозберігаючого лікування доброякісних неуточнених пухлин яєчників (ДНПЯ) у відповідності до МКХ-10 (шифр D-27 та D-28).

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика в межах виконання науково-дослідної роботи «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації: 0117U006095 термін виконання 2017–2025 роки).

Усі етапи дослідження виконувалися відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації (2013), принципів належної клінічної практики (GCP) та чинного законодавства України. Протокол дослідження був попередньо схвалений комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Усі учасниці надали письмову поінформовану згоду на участь, були обізнані щодо мети, методів, можливих ризиків та переваг участі в дослідженні.

Загальна характеристика дослідження

Дослідження мало проспективно-ретроспективний дизайн і тривало з 2018 по 2024 рік, включаючи жінок репродуктивного віку (від 20 до 40 років), які проходили лікування з приводу ДНПЯ. Дослідження спрямоване на вивчення взаємозв'язку між типом лікування, змінами оваріального резерву та ефективністю реалізації репродуктивної функції.

Дослідження здійснювалося в декілька послідовних етапів, кожен з яких відображав ключові фази реалізації клінічного протоколу та наукової концепції:

1. Підготовчий етап (2018–2019): аналіз літературних джерел та протоколів ESHRE, ESGO, AAGL, NICE; формулювання робочої гіпотези щодо ролі патогенетичних факторів у формуванні ризику втрати оваріального резерву; етичне схвалення дослідження SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score) як стратифікаційного інструменту для прогнозування репродуктивного ризику для визначення прогнозу відновлення оваріального резерву і потенціалу фертильності після лапароскопічного видалення доброякісних пухлин яєчників з урахуванням морфологічних, гормональних і ультразвукових показників. SRR-Score надає кількісну оцінку функціонального стану яєчників після втручання і дозволяє порівнювати ефективність різних хірургічних методів, **може** бути використана для прогнозування фертильності та вибору тактики ДРТ.

Оцінювання проводиться за сукупністю восьми критеріїв, кожен із яких відображає окремий аспект репродуктивної функції (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Критерії оцінювання репродуктивної функції за SRR-Score [80]

№ з/п	Критерії	Оцінюваний показник
1	Вік пацієнтки	молодший / старший за 35 років
2	Тип пухлини	серозна, муциозна
3	Обсяг резекції	ендометріюїдна, дермоїдна
4	Стан контрлатерального яєчника	інтактний / уражений
5	Кількість антральних фолікулів (КАФ) після оперативного втручання	0–5 / 6–10 / >10
6	Рівень АМГ через 3–6 міс. після оперативного втручання	<1,2 / 1,2–2,5 / > 2,5 нг/м
7	Настання спонтанної овуляції	ні / частково / так
8	Настання вагітності протягом 12 міс.	ні / так

Кожен показник оцінюється у балах (від 0 до 2), залежно від ступеня збереження функції:

- 0 балів – відсутність відновлення або виражене зниження функції;
- 1 бал – часткове відновлення;
- 2 бали – повне або оптимальне відновлення.

Максимальна сума – 16 балів.

Інтерпретація результатів проводиться за наступною шкалою:

- 13–16 балів – високий потенціл відновлення фертильності;
- 9–12 балів – помірний (частковий) рівень відновлення;
- ≤ 8 балів – низький потенціал відновлення, ризик оваріальної недостатності.

2. Скринінгово-діагностичний етап (2019–2021): відбір жінок віком 20–40 років із підтвердженим діагнозом ДНПЯ (за даними УЗД, МРТ, онко-маркерів); клініко-лабораторне обстеження, включаючи: АМГ, КАФ, VEGF, Ki-67, НОМА-IR; первинна стратифікація пацієнток за SRR-Score (з урахуванням віку, типу пухлини, метаболічного статусу та репродуктивних намірів); формування трьох груп спостереження відповідно до застосованої методики лікування.

3. Лікувально-інтервенційний етап (2021–2023): проведення органо-зберігаючих лапароскопічних втручань відповідно до стратифікованої тактики у пацієнток першої групи (із стратифікацією); стандартні методи хірургічного втручання у групі пацієнток без стратифікації; динамічне спостереження пацієнток групи без застосування хірургічного лікування або виконання пункцій/спостереження при низькому ризику за SRR.

4. Реабілітаційно-моніторинговий етап (до 12 міс. після лікування): призначення гормонотерапії; нутриціологічна та психоемоційна підтримка пацієнток; контроль АМГ та КАФ через 3 і 6 місяців після хірургічного втручання; оцінка частоти вагітностей (природних або після ДРТ), рецидивів, повторних втручань.

5. Аналітико-прогностичний етап (2023–2024): порівняння клінічних результатів між групами з/без застосування SRR-Score; ROC-аналіз чутливості

моделі щодо прогнозування втрати АМГ >20%: AUC = 0,84 (95% ДІ: 0,77–0,91); побудова клінічного алгоритму менеджменту лікуванням пацієнток на основі мультифакторного підходу; оцінка ефективності за критеріями: клінічна вагітність, втрати АМГ, частота рецидивів.

Групи спостереження

Усього до дослідження було включено 120 жінок репродуктивного віку (20–40 роки), які відповідали визначеним критеріям включення та надали письмову інформовану згоду на участь. Залежно від типу проведеного лікування, рівня репродуктивного ризику за шкалою SRR-Score та застосованої тактики, пацієнтки були стратифіковані на три групи.

Група 1 (основна, n=60) – жінки, яким було проведено комплексне органозберігаюче лікування з персоналізованим реабілітаційним супроводом. Усі пацієнтки цієї групи мали SRR-Score ≥ 10 , що свідчило про середній або високий ризик втрати оваріального резерву. Лікування включало, ураховуючи принцип інноваційного хірургічного втручання, спрямованого на те, що у сучасній гінекології лікування доброякісних пухлин яєчників з неясною етіологією спрямоване не лише на безпечне видалення новоутворення, а й на збереження або відновлення репродуктивної функції. Органозберігаюче лапароскопічне хірургічне втручання як золотий стандарт для більшості доброякісних пухлин у відповідності переваг цієї тактики: мінімальна травматизація тканини яєчника, краща збереженість оваріального резерву, швидше відновлення. Передопераційна підготовка: клініко-лабораторне обстеження (онкомаркери СА-125, HE-4, ROMA), гормональний профіль (АМГ, ФСГ), індекс інсулінорезистентності НОМА-IR); виключення злоякісної природи за допомогою УЗД/МРТ; оцінка оваріального резерву (АМГ, КАФ); консультація репродуктолога: у пацієнток з високим ризиком зниження резерву – розгляд питання кріоконсервації ооцитів/ембріонів/тканини яєчника; профілактика ускладнень – санація вогнищ інфекції, профілактика тромбозів, антибіотикопрофілактика. Анестезіологічне забезпечення: загальна ендотрахеальна анестезія; профілактика нудоти/блювання, контроль глікемії при інсулінорезистентності. Хірургічний доступ: метод вибору –

лапароскопія (3–4 порти, залежно від розміру пухлини); інтраопераційна діагностика включала огляд органів малого таза, виявлення пухлини, оцінка обох яєчників і маткових труб, при підозрі на граничний чи злоякісний процес – інтраопераційне гістологічне дослідження (frozen section); техніка органозберігаючого втручання (етапи лапароскопічної цистектомії): фіксація яєчника атравматичним інструментом для уникнення натягу, розтин капсули кісти (кортикального шару яєчника) по аваскулярній зоні, виділення капсули пухлини методом тупої/гострої дисекції з мінімальним ушкодженням здорової тканини, видалення капсули повністю, без залишкових фрагментів (для профілактики рецидиву), гемостаз проводився максимально щадний (біполярна коагуляція низької потужності, плазмовий коагулятор, фібриноутворюючі засоби) з уникненням тривалої коагуляції для профілактики пошкодження коркового шару і зниження оваріального резерву; реконструкція яєчника: відновлення анатомічної форми шляхом накладання атравматичних швів або коагуляції по лінії розтину, забезпечення адекватного кровопостачання, видалення пухлини та екстракція її до ендобагу через троакар, щоб уникнути імплантації клітин у черевну порожнину; завершальний етап: огляд операційної зони, контроль гемостазу, промивання черевної порожнини фізіологічним розчином, евакуація CO₂, накладення косметичних швів. Післяопераційний період включав: рання активізація пацієнтки, контроль гемоглобіну та запальних показників; збереження функції яєчника оцінювалось за рівнем АМГ через 3–6 місяців. Реабілітаційна терапія включала гормональну підтримку за показаннями, антиоксиданти (коензим Q10, мелатонін, вітамін D), метаболічну корекцію (контроль НОМА-IR, метформін). Для пацієнток цієї групи використана молекулярно-орієнтована тактика: врахування молекулярного та імуні-гістохімічного профілю пухлини (наприклад, маркер Ki-67), що дозволяє прогнозувати ризик рецидиву та малігнізації, а також визначати обсяг операції. А також використані фертиліті-зберігаючі підходи: кріоконсервація ооцитів/ембріонів/тканини яєчника перед оперативним втручанням у пацієнток репро-

дуктивного віку з ризиком втрати оваріального резерву ($SRR \geq 14$). Таким чином технологія органозберігаючої операції при доброякісних пухлинах яєчника з неясною етіологією у пацієнток групи 1 базувалась на лапароскопії, щадній цистектомії, мінімізації термічного пошкодження та реконструкції яєчника, що у комплексі дозволяє максимально зберегти фертильність.

Група 2 (порівняння, $n=30$) – жінки, яким проводилося стандартне хірургічне лікування (лапароскопічна цистектомія або оофоректомія) без додаткових індивідуалізованих реабілітаційних заходів. Стратифікація за SRR не проводилася. Ця група відображає типову клінічну практику без персоналізованого супроводу.

Група 3 (контрольна, $n=30$) – пацієнтки з низьким ризиком за $SRR (<7)$, у яких було обрано консервативне спостереження без хірургічного втручання. Усі жінки перебували під динамічним контролем протягом 12 місяців з проведенням щоквартально УЗД, моніторингу АМГ, оцінка клінічного стану. У разі прогресування розмірів утворення чи зниження оваріального резерву приймалося рішення про хірургічне втручання.

Середній вік учасниць становив $28,9 \pm 3,29$ років, показники індексу маси тіла коливалися у межах $20,5\text{--}27,8$ кг/м². Усі пацієнтки мали збережений менструальний цикл, відсутність тяжкої супутньої патології та підтверджене бажання реалізувати репродуктивну функцію в найближчі 2–3 роки.

У межах груп проводилась диференційована оцінка: рівнів АМГ, КАФ, біомаркерів запалення (VEGF, TNF- α), метаболічних індикаторів (НОМА-IR), гістологічної структури пухлин, частоти настання вагітності, рецидивів та повторних хірургічних втручань.

Критерії включення та виключення

Для забезпечення репрезентативності вибірки, достовірності результатів та відповідності дизайну дослідження були чітко визначені критерії включення та виключення учасниць.

Критерії включення: жінки репродуктивного віку (20–40 років); підтверджений діагноз доброякісної неуточненої пухлини яєчника за даними УЗД,

МРТ або КТ з морфологічними ознаками, характерними для серозних, муцинозних; збережений менструальний цикл або наявність овуляторної активності; бажання реалізувати репродуктивну функцію у найближчі 2–3 роки; згода на проведення діагностичних, хірургічних і реабілітаційних процедур, включених у протокол дослідження; підписана письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: підозра на злоякісний процес за результатами клініко-інструментальних досліджень (високий рівень онкомаркерів СА-125/HE-4, ознаки за O-RADS ≥ 4 , IOTA «М»-критерії, патологічні результати доплерометрії); супутні тяжкі соматичні або ендокринні захворювання, що можуть впливати на оваріальний резерв або репродуктивну функцію (неконтрольований гіпотиреоз, гіперпролактинемія, цукровий діабет I типу, системні васкуліти); наявність інших встановлених факторів безпліддя (трубного, маткового, важкий чоловічий фактор за даними спермограми партнера); перенесені операції з резекцією обох яєчників або аднексектомія; вік понад 40 років або менопаузальний статус; наявність аутоімунних або генетичних синдромів, що можуть впливати на результати дослідження; вагітність на момент включення у дослідження.

2.2 Методи обстеження

Комплексне обстеження пацієнток здійснювалося з урахуванням сучасних стандартів European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE – Європейське товариство репродукції людини та ембріології), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO – Європейське товариство гінекологічної онкології), National Institute for Health and Care Excellence (NICE — Національний інститут здоров'я та досконалості в медичній допомозі, Велика Британія), Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE – Удосконалення звітності про спостережні епідеміологічні дослідження та вимог доказової гінекології). Протокол передбачав багаторівневу діагностику з вико-

ристанням клінічних, лабораторних, морфологічних, імуногістохімічних та інструментальних методів.

Клінічне обстеження

Усі жінки проходили первинне клініко-гінекологічне обстеження, яке включало: розширене анкетування (репродуктивна історія, тривалість безпліддя, менструальний цикл, інтенсивність болю, наявність диспареунії, спадковість); оцінку алергологічного анамнезу та супутніх екстрагенітальних захворювань; гінекологічний огляд: стан зовнішніх статевих органів, візуалізація шийки матки та піхви, бімануальне вагінальне дослідження з визначенням розмірів, положення і чутливості матки та придатків; детальний огляд заднього склепіння піхви та зони крижово-маткових зв'язок для виключення глибокого інфільтративного ендометріозу за загальноприйнятими методиками [9, 40].

Лабораторні методи

Обстеження включало: загальний клінічний аналіз крові, коагулограму, біохімічний профіль; серологічне тестування на TORCH-інфекції (ВІЛ, гепатити В і С, сифіліс); визначення онкомаркерів СА-125 і HE-4 з розрахунком індексу ROMA для оцінки ризику малігнізації. HE-4 (Human Epididymis Protein 4) – відносно новий пухлинний маркер, рівень якого значно підвищується при наявності злоякісних новоутворень яєчників, порівняно з жінками із нормальними яєчниками або доброякісними утвореннями. Поєднання СА-125 та HE-4 у формулі індексу ROMA дозволяє підвищити діагностичну точність. Зокрема, індекс ROMA виявляє рак яєчника з чутливістю до 100% та специфічністю 74,2% серед жінок перменопаузального віку. Пороговим значенням індексу для оцінки низького ризику раку яєчника є показник нижче 11,4%; гормональна панель: ФСТГ, ЛГ, естрадіол, пролактин, ТТГ, вільний Т4; визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ) як ключового маркера оваріального резерву – на 3–5-й день менструального циклу, методом ECLIA (Cobas 6000); метаболічний профіль: глюкоза натще, інсулін, розрахунок індексу HOMA-IR; запальні маркери та ангиогенез: VEGF, IL-6, TNF- α – імуноферментний аналіз (ELISA) за загальноприйнятими методиками [26, 32, 66].

Крім того, у всіх пацієнток перед хірургічним втручанням проводили оцінку онконастороженості щодо злоякісних новоутворень яєчників, шляхом комплексного аналізу біомаркерів із подальшим розрахунком індексу ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) за загальноприйнятою методикою [56], що дозволяло об'єктивізувати ризики та оптимізувати тактику лікування.

СА-125, один із ключових маркерів для діагностики епітеліального раку яєчників, є глікопротеїном, що експресується у тканинах мезотеліального походження. Підвищення рівня цього маркера спостерігається у близько 85% випадків епітеліального раку яєчників, при пороговому значенні 35 Од/мл. Проте чутливість СА-125 як скринінгового індикатора залишається обмеженою (30–50%), що зумовлює необхідність його комбінування з іншими методами діагностики та математичними моделями оцінки ризику.

HE-4 (Human Epididymis Protein 4) – відносно новий пухлинний маркер, рівень якого значно підвищується при наявності злоякісних новоутворень яєчників, порівняно з жінками із нормальними яєчниками або доброякісними утвореннями. Поєднання СА-125 та HE-4 у формулі індексу ROMA дозволяє підвищити діагностичну точність. Зокрема, індекс ROMA виявляє рак яєчника з чутливістю до 100% та специфічністю 74,2% серед жінок перименопаузального віку. Пороговим значенням індексу для оцінки низького ризику раку яєчника є показник нижче 11,4%.

Особлива увага в дослідженні приділялася оцінці оваріального резерву шляхом визначення рівня АМГ, що є важливим предиктором репродуктивної функції. Антимюллеровий гормон, синтезований гранульозними клітинами преантральних і малих антральних фолікулів, належить до сімейства трансформуючих факторів росту і відіграє ключову роль у регуляції процесу росту й дозрівання фолікулів. Його рівень безпосередньо корелює з кількістю доступних для розвитку фолікулів, що дозволяє об'єктивно оцінити функціональний стан яєчників та прогнозувати репродуктивний потенціал жінки [2, 3, 18, 66].

Визначення рівня АМГ проводили на 3–5-й день менструального циклу, в лабораторіях «Діла» та «Сінево», методом електрохемілюмінесцентного імуно-

аналізу (ECLIA) на платформі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія). Діапазон вимірювання становив 0,1–23,0 нг/мл; нормальні значення для жінок віком до 40 років вважалися у межах 1,5–6,8 нг/мл [26].

Забір крові для аналізу АМГ здійснювався у передопераційний період, а також через 3 та 6 місяців після проведення операції, що дозволяло відслідковувати динаміку оваріального резерву й оцінювати вплив лікування на репродуктивний потенціал. Визначення рівня АМГ було вирішальним етапом при плануванні лікувальної тактики, оскільки цей показник слугував основою для індивідуалізації алгоритму диференційованого лікування та підбору методів репродуктивної підтримки.

Такий підхід забезпечував комплексне поєднання ефективності лікування із максимальним збереженням фертильності, адаптуючи стратегію відповідно до потреб кожної пацієнтки й враховуючи індивідуальні особливості її оваріального резерву.

Усі лабораторні дослідження проводились у сертифікованій лабораторіїх «Сінево» та «Діла» із застосуванням сучасних автоматичних аналізаторів Sysmex та Cobas. Результати досліджень перебували в межах референтних значень, що дозволяло включити всіх пацієнток до подальшого етапу лікування без обмежень за біохімічними чи клінічними показниками.

Інструментальні методи

Основним методом інструментальної діагностики у цьому дослідженні виступав трансвагінальний ультразвуковий огляд (ТВ УЗД) органів малого таза. Обстеження проводили всім пацієнткам під час первинного візиту, переважно на 2–7-й день менструального циклу, використовуючи апаратуру експертного класу – ультразвукову систему Voluson E8 (GE Healthcare), оснащену мультичастотним трансвагінальним датчиком (7–12 МГц) за загальноприйнятою методикою [35, 174].

Під час проведення ТВ УЗД здійснювали всебічну оцінку структур репродуктивної системи, що включала детальний огляд шийки матки, тіла матки,

міометрію, ендометрію, яєчників та фолікулярного апарату. Особливу увагу приділяли визначенню розмірів, форми, контурів, ехоструктури матки і міометрію, товщини ендометрію, а також характеристикам яєчників: їх локалізації, розмірам, об'єму, ехогенності й стану фолікулярного резерву.

Ключовим компонентом дослідження було підрахування кількості антральних фолікулів (КАФ) перед хірургічним лікуванням. Антральні фолікули, як важлива фаза розвитку фолікулярного апарату, чітко візуалізуються на УЗД і мають особливе клінічне значення, оскільки саме на цьому етапі можливо впливати екзогенними гонадотропінами для стимуляції росту домінантного фолікула і дозрівання ооцита.

Оцінка КАФ проводилася як неінвазивний інструментальний маркер оваріального резерву – рахували всі фолікули розміром 2–10 мм в обох яєчниках, переважно на 2–4-й день менструального циклу, що забезпечувало важливу інформацію про потенціал фертильності жінки. Повторна оцінка КАФ через 3 та 6 місяців після оперативного втручання дозволяла відстежувати динаміку відновлення оваріальної функції та ефективність обраної лікувальної стратегії [35].

Крім того, під час ультразвукового дослідження детально оцінювали вираженість ендометріюїдного ураження, що дозволяло ідентифікувати наявність ендометріюїдноподібних кіст, визначати їх кількість, розташування, розміри, що мало критичне значення для подальшого лікування.

Типові сонографічні характеристики ендометріюїом включали: однокамерну, чітко окреслену, округлу структуру діаметром до 6 см; локалізацію кісти позаду або збоку від матки; потовщену стінку з подвійним контуром; однорідний вміст середньої ехогенності з «ефектом матового скла».

Для виключення злоякісної природи пухлини застосовували алгоритми ІОТА та O-RADS [98]. Серед злоякісних маркерів (М-ознаки ІОТА) відзначали: солідну пухлину з неправильною формою та неоднорідною структурою; наявність асцити; чотири й більше папілярних розростань; багатокамерно-солідну пухлину >100 мм із неправильною формою; високий рівень васкуляризації за даними кольорового доплерівського картування.

Виявлені кісти відповідали доброякісним ультразвуковим критеріям IOTA, серед яких: однокамерна структура; максимальний розмір солідного компонента <7 мм; наявність акустичних тіней; багатокамерна пухлина <100 мм із гладкою поверхнею; відсутність кольорового потоку (аваскулярність) на доплері. Для оцінки ризику злоякісності також використовували класифікацію O-RADS, що дозволяла стандартизувати інтерпретацію результатів і підвищити прогностичну точність.

Окрему увагу під час інструментальної діагностики було приділено доброякісним неуточненим пухлинам яєчників, які є поширеною патологією серед жінок репродуктивного віку. Ця група включає новоутворення, які за даними ультразвукових, лабораторних та клінічних досліджень мають ознаки доброякісного процесу, але без чіткої гістологічної верифікації підтипу на момент діагностики.

Основним методом візуалізації виступало трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВ УЗД) проводилося на 2–7-й день циклу апаратом Voluson E8 (GE Healthcare, США), оцінювали розміри і структуру матки, товщину ендометрію, стан яєчників, наявність утворень, кількість антральних фолікулів (КАФ); характеристика утворень проводилась за критеріями IOTA Simple Rules та класифікацією O-RADS v2022; доплерометрія з визначенням судинного профілю утворення.

За літературними даними, доброякісні неуточнені пухлини яєчників зустрічаються у 17–24% жінок репродуктивного віку [9, 218], при цьому найбільш типовими серед них є серозні та муцинозні цистаденоми. Такі пухлини часто клінічно протікають безсимптомно та виявляються випадково під час профілактичного огляду або обстеження з приводу іншої патології.

Сонографічні характеристики доброякісної неуточненої пухлини яєчника включають: наявність однокамерної або багатокамерної тонкостінної кісти; чіткі, рівні контури без ознак інфільтрації навколишніх тканин; однорідний або слабо гетерогенний вміст без солідних компонентів; відсутність васкуляризації в стінці або внутрішніх елементах під час доплерографії; розмір новоутво-

рення до 10 см у діаметрі без тенденції до швидкого росту; відсутність асцитів та інших вторинних ознак злоякісності.

Згідно з алгоритмами IOTA та O-RADS, більшість доброякісних неуточнених пухлин яєчника за ультразвуковими критеріями класифікуються як низькоризикові утворення, що дозволяє застосовувати консервативний підхід з динамічним моніторингом або органозберігаюче хірургічне лікування, залежно від клінічних показань і репродуктивних планів пацієнтки. Незважаючи на доброякісний характер, такі пухлини можуть впливати на оваріальний резерв через компресію здорової тканини яєчника, що потребує ретельного ультразвукового та гормонального контролю, особливо у пацієнток, які планують вагітність.

Таким чином, доброякісна неуточнена пухлина яєчника є клінічно важливою знахідкою, що потребує індивідуалізованої тактики ведення з урахуванням віку, репродуктивних планів та даних інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Для об'єктивізації оцінки пухлин яєчників та стандартизації сонографічної діагностики використовували класифікаційні системи IOTA-SR (Simple Rules) та O-RADS US v2022, рекомендовані ESHRE та ACR. Їх використання дозволяло виявляти ознаки злоякісності, приймати рішення щодо тактики ведення та підвищити діагностичну точність.

IOTA Simple Rules дозволяли проводити початкову стратифікацію пухлин на доброякісні й потенційно злоякісні навіть у звичайній клінічній практиці. Ключові ознаки: однокамерна структура, наявність акустичної тіні, гладка стінка, відсутність кровотоку – розглядалися як сприятливі для органозберігаючої тактики. O-RADS v2022 стандартизувала опис ультразвукових знахідок із чіткою диференціацією між O-RADS 2–4: O-RADS 2 – найпоширеніша категорія у пацієнток з дермоїдними кістами, неускладненими ендометріомами та двокамерними серозними цистаденомами; O-RADS 3 застосовувалась для контролю при слабких ознаках сумнівного характеру; O-RADS 4 (виявлено лише у трьох пацієнток, виключені зі спостереження) – показання до направлення в онкогінекологічні центри (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Критерії O-RADS та IOTA для характеристики утворень
яєчників [98]**

Категорія / ознака	Опис (за O-RADS US v2022 та IOTA-SR)	Ризик злоякіс- ності	Рекомендоване ведення
O-RADS 1	Фізіологічна кіста (фолікулярна, жовтого тіла), нормальний яєчник	Практично 0%	Без подальших дій
O-RADS 2	Типові доброякісні утворення: проста кіста, дермоїдна кіста, ендометріома з «матовим склом», двокамерна кіста з гладкими стінками, солідне аваскулярне утворення з акустичною тінню	<1%	Спостереження або контроль
O-RADS 3	Утворення з переважно добро- якісними ознаками, але з міні- мальними невизначеними рисами	1–10%	Консультація гінеколога- онколога або повторне УЗД
O-RADS 4	Утворення з однією або більше «ознак малігнізації», без підтверджених інвазивних ознак	10–50%	Хірургія, онконагляд
IOTA- Benign Features	Однокамерна кіста, акустична тінь, гладка стінка, аваскулярність	—	Проста кіста: спостереження; складна – оперативне лікування при зростанні
IOTA- Malignant Features	Солідна пухлина, ≥ 4 папілярних вирости, асцит, багатокамерна з нерівними стінками, підвищена васкуляризація	—	Високий ризик малігнізації

Усі дані ультразвукової оцінки узгоджувались із результатами морфологічного та імуногістохімічного аналізу [5, 35, 58, 191, 192], що дозволяло підтвердити доброякісний характер утворень та оптимізувати тактику спостереження або втручання відповідно до клінічних ризиків та SRR-Score.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження

Морфологічний аналіз видалених пухлин яєчників є ключовим етапом верифікації діагнозу, стратифікації пухлин за типом і прогнозом, а також обґрунтування обсягу подальшої терапії та моніторингу. Усі зразки, отримані під час лапароскопічного втручання, підлягали патогістологічному та імуногістохімічному дослідженню в умовах сертифікованої лабораторії (CSD, Україна) за загальноприйнятими методиками [58].

Методи підготовки матеріалу. Для стандартного морфологічного аналізу застосовували фарбування гематоксиліном та еозином (H&E) загальноприйнятою методикою [5], що забезпечує візуалізацію клітинної та тканинної структури. Фіксація в 10% нейтральному формаліні, депарафінізація, фарбування в кілька етапів, закриття препаратів бальзамом Dako Mounting Medium. Для виявлення муцинів у муцинозних цистаденомах використовували додаткові гістохімічні методи: PAS-реакція, альціановий синій.

Морфологічна характеристика пухлин. *Ендометріюїдноподібні кісти* (n=86): виявлено епітелій ендометріюїдного типу та стромальні клітини, у частині випадків – фіброз, ознаки запалення та гемосидерофаги. *Дермоїдні кісти* (n=18): багатошаровий зроговілий епітелій, строма з фолікулами, сальними залозами, кістковими або хрящовими включеннями. *Серозні кісти* (n=10): вистелені одношаровим плоским або кубічним епітелієм; стінка капсули тонка, фіброзна. *Муцинозні кісти* (n=6): багатокамерна структура, циліндричний епітелій з муцинозною цитоплазмою, відсутність атипії.

У всіх випадках ознак малігнізації (анаплазії, інвазії, проліферативної активності >10% за Ki-67) не виявлено.

Імуногістохімічне дослідження. Для уточнення діагнозу та виключення межових (граничних) форм застосовували ІГХ-маркерну панель: CD10 – для підтвердження ендометріюїдної природи тканини; Ki-67 – маркер проліферативної активності (визначався у відсотках ядрової експресії); WT1, CK7, p53 – для диференціації з прикордонними серозними пухлинами; MUC2, CK20 – при підозрі на муцинозний компонент з гастроінтестинальною диференціацією.

Експресія Ki-67 > 8,2% вказувала на вищу проліферативну активність при ендометріюїдноподібних кістах, що обґрунтовувало необхідність персоналізованого спостереження.

Цитологічне дослідження. У пацієнток з великими (>5 см) або складними за структурою кістами проводився цитологічний аналіз аспірату. Усі зразки були негативні на атипію, що підтвердило відсутність злоякісної трансформації.

Клінічне значення. Морфологічна та ІГХ-верифікація дозволила: підтвердити доброякісний характер пухлин, уникнути гіпердіагностики; стратифікувати ризик втрати оваріального резерву (через ступінь запалення, проліферації); обґрунтувати вибір обсягу хірургічного втручання (цистектомія, а не резекція або USO); рекомендовано включати оцінку Ki-67, VEGF, НОМА до стандартної післяопераційної панелі у пацієнток з ДНПЯ репродуктивного віку.

У межах третього етапу нашого дослідження всі капсули, видалені під час лапароскопічних операцій, було піддано ретельному гістологічному вивченню у лабораторії CSD, що дало можливість отримати підтвердження діагнозу на тканинному рівні.

Для проведення морфологічного аналізу застосовували стандартний метод фарбування гематоксиліном та еозином, що є загальноприйнятим у патоморфологічній практиці для оцінки клітинної та тканинної архітекτονіки. У процесі фарбування використовували наступні реагенти: ксилол, замінники ксилолу, етанол, розчин гематоксиліну Майєра, 0,5% спиртовий розчин еозину, етиловий спирт та бальзам Dako Mounting Medium для фінального закріплення зрізів [5].

Протокол забарвлення складався з таких етапів: депарафінізація гістологічних зрізів (по 5 хвилин у ксилолі, заміннику ксилолу та етанолі, далі промивання у проточній воді); занурення скелець у розчин гематоксиліну Майєра на 10 хвилин; промивання під проточною водою та витримування у чистій воді протягом 5 хвилин; експозиція у 0,5% спиртовому розчині еозину протягом 30 секунд; дворазове промивання в етиловому спирті; висушування за допомогою серветки та сушарки; нанесення монтажного середовища Dako Mounting Medium і накриття покривним скельцем.

Для виконання імуногістохімічного дослідження препарати розміщували на адгезивних скельцях Histobond +M. Антигенну детекцію проводили в системі Dako PT Module із використанням буферу High pH, що забезпечувало оптимальну підготовку тканин для фарбування первинними антитілами, зокрема для виявлення білка CD10. Детекцію здійснювали за допомогою системи DAKO FLEX+ (DAKO, Данія), а зрізи контрастували гематоксиліном Майєра (Biognost). Фінальне укріття препаратів виконувалось у покривному середовищі Histofluid (Marienfeld, Німеччина).

У випадках, коли на первинних зрізах ендометріюїдна тканина не ідентифікувалась, дослідження повторювали на трьох додаткових рівнях парафінового блоку із використанням імуногістохімічного забарвлення CD10, що дозволяло достовірно візуалізувати ендометріальні залози та стромальні елементи. Наявність одночасно залозистих і стромальних компонентів підтверджувала діагноз ендометріозу.

Крім того, у межах дослідження проводився цитологічний аналіз аспіратів, отриманих під час пункцій ендометріюїдноподібних кіст. Метою цього дослідження було виявлення атипових клітин, які могли б вказувати на потенційну малігнізацію. Для цитологічного аналізу застосовували стандартні методи фіксації та фарбування, що забезпечували високу якість візуалізації клітинних структур. Аспірати розподіляли на предметні скельця, після чого здійснювали їх фіксацію і фарбування за протоколом гематоксилін-еозину. Цей метод дозво-

ляв детально оцінити морфологічні характеристики клітин, зокрема форму ядер, цитоплазматичні особливості, наявність атипових змін.

Оцінку цитологічних препаратів проводили досвідчені морфологи, які аналізували кожен препарат на предмет наявності клітинної атипії та інших патологічних змін, що могли свідчити про ризик злоякісної трансформації. Варто зазначити, що в усіх випадках дослідження атипові клітини в аспіратах не були виявлені, що свідчило про відсутність ознак малігнізації ендометріальноподібних кіст у спостережуваних пацієнток.

Морфологічне дослідження *серозних та муцинозних цистаденом яєчника* є важливим етапом діагностичного процесу, що дозволяє підтвердити доброякісний характер пухлини, встановити гістогенез та оцінити ризики рецидиву або малігнізації. У межах дослідження всі видалені під час хірургічного втручання пухлинні капсули підлягали ретельному патоморфологічному аналізу в умовах спеціалізованої лабораторії.

Гістологічне дослідження серозної цистаденоми виявляло тонкостінну капсулу, вистелену одношаровим плоским або кубічним епітелієм серозного типу, подібним до покривного епітелію маткової труби. У деяких ділянках можлива метаплазія епітелію або наявність мікропапілярних структур без атипії. Строма капсули зазвичай помірно щільна, фіброзна, місцями з наявністю окремих інфільтратів лімфоцитів або плазматичних клітин. У серозних цистаденомах не виявлялися ознаки інвазії, клітинної атипії чи проліферативної активності, що підтверджувало їх доброякісну природу.

Фарбування зрізів здійснювалося методом гематоксилін-еозину, із застосуванням стандартних протоколів: депарафінізація, дегідратація, фарбування гематоксиліном Майєра, промивання, контрастування еозином, дегідратація та монтування під покривне скельце. У разі сумнівних ділянок застосовували додаткове імуногістохімічне фарбування для маркерів WT1, p53, CK7, що дозволяло виключити граничний або злоякісний потенціал пухлини.

Морфологічне дослідження муцинозної цистаденоми характеризувалося наявністю багатокамерної тонкостінної капсули, вистеленої одношаровим висо-

ким циліндричним епітелієм, багатим на муцини. Епітеліальні клітини мали чітко виражену полярність, базально розташовані ядра та світлу муцинозну цитоплазму. У частині зразків спостерігалися дрібновогнищеві псевдопапілярні вирости, без ознак клітинної атипії.

Стромальний компонент був представлений фіброзною тканиною, місцями із вогнищами мікрокальцифікацій або хронічного запалення. При фарбуванні зрізів застосовували спеціальні гістохімічні методи для виявлення муцинів (PAS-реакція, альціановий синій), що підтверджувало присутність кислих та нейтральних мукополісахаридів у цитоплазмі епітеліальних клітин.

У разі підозри на проліферативні зміни додатково проводили імуногістохімічне дослідження з маркерами Ki-67, CK20, MUC2, що дозволяло диференціювати доброякісну пухлину від граничної або малігнізованої форми.

Жодного зразка серозної чи муцинозної цистаденоми в межах дослідження не характеризували ознаки інвазії, проліферації або клітинної атипії, що остаточно підтверджувало їх доброякісний характер.

Таким чином, морфологічне дослідження є «золотим стандартом» діагностики доброякісних епітеліальних пухлин яєчника, забезпечуючи точне визначення їх гістологічної природи, виключення злоякісного потенціалу та формування обґрунтованої тактики подальшого клінічного спостереження.

Лапароскопічне малоінвазивне оперативне лікування та діагностика

Лапароскопія є загальновизнаним «золотим стандартом» хірургічного лікування ДНПЯ, що дозволяє не лише підтвердити діагноз, але й оцінити поширеність патологічного процесу та визначити тактику лікування [9, 148, 160, 172]. У межах дослідження лапароскопічні втручання проводилися із застосуванням ендоскопічної системи Karl Storz (Німеччина), хірургічних інструментів Aescular (Німеччина) та електрохірургічного блоку Erbe VIO 300 D (Німеччина), що забезпечувало високу якість візуалізації, безпеку та ефективність маніпуляцій.

Усі хірургічні втручання в дослідженні проводилися лапароскопічним доступом із фокусом на максимальне збереження оваріального резерву та онко-

логічну безпеку, відповідно до клінічного статусу пацієнтки, типу пухлини, показників SRR-Score і репродуктивних планів. Вибір тактики втручання визначався індивідуально на основі біомаркерів, морфології, УЗ-діагностики (IOTA, O-RADS) та клінічної картини.

Перед втручанням проводився комплексний клініко-лабораторний скринінг, включаючи: визначення рівня АМГ, КАФ; оцінку біомаркерів (VEGF, TNF- α , Ki-67, HOMA-IR); стратифікацію пацієнток за SRR-Score; рекомендації щодо кріоконсервації ооцитів/ембріонів при SRR ≥ 14 ; антиоксидантна терапія (вітамін Е, коензим Q10), нутритивна корекція, психоемоційна підготовка; підписання поінформованої згоди з детальним роз'ясненням про вплив втручання на репродуктивний прогноз. На належному рівні підтримувалось анестезіологічне та інструментальне забезпечення, проводилась загальна комбінована анестезія з інтубацією та штучною вентиляцією легень, пацієнтка – у положенні Тренделенбурга (30°), руки фіксовані, забезпечувалось створення карбоксиперитонеуму CO₂ 14–12 мм рт. ст., із моніторингом внутрішньочеревного тиску. Схема лапароскопічного доступу була наступна: порт № 1 (10 мм) – пупковий: оптика-порт № 2 (5 мм) – надлобковий: аспірація та електроінструмент. порти №№ 3 і 4 (5 мм) – латеральні: маніпуляційні інструменти (затискачі, дисектор). Виконувалась поетапна ревізія черевної порожнини з оцінкою: печінки, сальника, кишечника, діафрагми; органів малого таза – матки, придатків, очеревини, прямокишково-маткового заглиблення, ступеня спайкового процесу, залучення інших органів, ознак ендометріїдного ураження.

У нашому дослідженні ми дотримувались певних етапів видалення пухлин залежно від їх типу. Муцинозні цистаденоми: попередня аспірація вмісту лише всередині пакету ендобаг, без контакту з черевною порожниною; мультилокулярна структура потребує окремого контролю кожної камери; уникнення розриву: тракція з однієї точки, інструментальний захист; у разі розриву – санація теплим розчином Рінгера, ретельне висушування. Серозні цистаденоми:

однокамерна, тонкостінна структура – видалення через мішок без попередньої пункції; візуальна оцінка внутрішнього вмісту, стінки на ознаки проліферації; післяопераційна ревізія для виключення залишкових вогнищ. Дермоїдні кісти: часто містять волосся, жир, кальцинати – високий ризик хімічного перитоніту при розриві; видалення в пакет ендобэг обов'язкове; у разі пошкодження – обробка ложа 3-кратним промиванням, аспірація залишків. Проводилась хромогідротубація 1% метиленовим синім для оцінки прохідності труб; адгезіолізис у випадках вираженого спайкового процесу; інтраопераційна оцінка оваріального резерву – візуалізація КАФ та оцінка судинного кровоплину в яєчника. Онкологічна безпека полягала у видаленні всіх пухлин в герметичних контейнерах (endobag); уникнення контакту внутрішнього вмісту кісти з черевною порожниною; при підозрі на злоякісний процес – відмова від розтину, перенаправлення до онкологічного центру. Ми дотримувались наступних критеріїв завершення втручання: візуальний контроль гемостазу в місці втручання, контроль відсутності активної кровотечі або серозної ексудації, аспірації рідини; зняття пневмоперитонеуму, контроль місця входження троакарів та косметичне закриття дефекту черевної стінки.

Під час лапароскопії здійснювали поетапну ревізію черевної порожнини та органів малого таза: огляд парієтальної очеревини, діафрагми, печінки, кишечника, а також послідовний огляд органів малого таза – матки, міхурово-маткового простору, крижово-маткових і широких зв'язок, яєчників. Особливу увагу приділяли виявленню ендометріюїдних гетеротопій (кількість, розміри, локалізація, глибина інвазії) та стану очеревини яєчникової ямки, спайкового процесу, залученню маткових труб і кишечника.

Яєчники оглядали з усіх боків за допомогою затискачів, визначаючи їхню структуру, розміри, наявність новоутворень. У випадку виявлення пухлиноподібних утворень (серозної чи муцинозної цистаденоми) здійснювали їх видалення у спеціальному контейнері (endobag). Такий підхід давав змогу запобігти

розповсюдженню вмісту кісти в черевну порожнину та мінімізувати ризик післяопераційних ускладнень.

Серозна цистаденома проявлялася як тонкостінна однокамерна кіста із прозорим серозним вмістом, гладкою поверхнею, без ознак інфільтрації оточуючих тканин. Муцинозна цистаденома мала вигляд багатокамерної пухлини з густим слизовим (муцинозним) вмістом. У разі видалення муцинозної цистаденоми особливо суворо дотримувалися принципів онконастороженості, оскільки розрив такої кісти призводить до ризику розвитку псевдоміксоми очеревини.

Видалення здійснювали лише у герметичному лапароскопічному контейнері, щоб уникнути проливу вмісту, особливо у випадках підозри на складну структуру чи недиагностовані злоякісні компоненти.

Після видалення новоутворення в пакет endobag здійснювали ретельну санацію черевної порожнини з аспірацією рідини, огляд місця резекції та контроль гемостау. Використання пакету endobag при лапароскопічному видаленні пухлиноподібних утворень є сучасним стандартом, що забезпечує онкологічну безпеку, профілактику імплантаційного поширення та попередження ускладнень.

Крім того, під час лапароскопії оцінювали стадію ендометріозу за ASRM та, за потреби, виконували хромогідротубацію розчином метиленового синього для оцінки прохідності маткових труб.

Таким чином, застосування лапароскопії в поєднанні з високотехнологічним обладнанням Karl Storz, Aesculap, Erbe та методикою видалення пухлиноподібних утворень у контейнері забезпечувало максимальну безпеку, збереження репродуктивного потенціалу та мінімізацію післяопераційних ускладнень.

Оперативне втручання виконувалося за стандартною методикою із застосуванням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина), під загальною анестезією зі штучною вентиляцією легень у положенні Тренделенбурга. Створювали

карбоксиперитонеум об'ємом до 3–4-х літрів, підтримуючи тиск у черевній порожнині на рівні 12 мм рт. ст., із автоматичним регулюванням параметрів інсуфляції за допомогою лапарофлатора «Karl Storz».

У черевну порожнину встановлювали 4 троакари: 10 мм – у ділянці пупкового кільця (для лапароскопа) та по 5 мм – у правій, лівій і надлобковій ділянках (для інструментів). Гемостаз забезпечували біполярним коагулятором [95].

Під час оперативного втручання особливу увагу приділяли діагностиці та видаленню інших доброякісних пухлиноподібних утворень яєчника.

Серозна цистаденома мала вигляд тонкостінної, однокамерної кісти з прозорим серозним вмістом та гладкою капсулою. Муциозна цистаденома характеризувалася багатокамерною структурою з товстішою стінкою та вмістом слизової консистенції (муцином). У випадку муцинозної цистаденоми видалення також проводили у контейнері (endobag), через ризик розвитку псевдоміксоми очеревини у разі випадкового розриву кісти під час операції.

Видалення утворень з використанням пакету endobag дозволяло забезпечити онкологічну безпеку, профілактику імплантаційного поширення клітин, попередження виливу вмісту кісти в черевну порожнину та мінімізувати ризик післяопераційних ускладнень.

Після вилучення утворень у контейнер здійснювали ретельну санацію черевної порожнини, огляд ділянки резекції, аспірацію рідини, контроль гемостазу. У місцях видалення пухлини контролювали наявність кровоточивих судин під струменем фізіологічного розчину та, за потреби, виконували точкову біполярну коагуляцію у режимі 40 Вт.

В усіх випадках лапароскопія доповнювалася хромогідротубацією метиленовим синім для оцінки прохідності маткових труб, що дозволяло одночасно оцінити стан черевної порожнини, поширеність спайок та репродуктивний прогноз відповідно до стандартів МОЗ України [40].

Таким чином, використання високотехнологічного обладнання Karl Storz, Aesculap, Erbe, застосування пакету endobag для видалення дермоїдної кісти,

серозної та муцинозної цистаденом, а також точна хірургічна техніка забезпечували максимальну ефективність і безпеку лапароскопічних втручань, із мінімізацією ризиків для репродуктивного здоров'я жінки.

Статистична обробка отриманих результатів

Обробку результатів дослідження виконували з використанням ліцензійних програм: IBM SPSS Statistics v.27 (IBM, США), R v.4.3.1 (The R Foundation, Австрія), Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), що забезпечувало точність аналізу та відповідність сучасним вимогам біостатистики.

Для описової статистики розраховували середнє (M), стандартне відхилення (SD), медіану (Me), квартилі ($Q1$, $Q3$), 95% довірчий інтервал (95% ДІ: або СІ англійською). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Уїлка.

При підтвердженні нормального розподілу порівняння двох незалежних вибірок здійснювали за t -критерієм Стюдента, трьох і більше груп – за дисперсійним аналізом (ANOVA). Якщо дані не відповідали нормальному розподілу, застосовували U -критерій Манна–Уїтні (для двох груп) або тест Краскела–Уолліса (для трьох і більше груп) із post-hoc аналізом Dunn's-test і корекцією Бонферроні.

Для аналізу зв'язків між категоріальними змінними використовували χ^2 -критерій Пірсона або точний тест Фішера (при $n < 5$ у клітинках таблиць). Зв'язки між числовими показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу: коефіцієнт Спірмена (ρ) – для непараметричних даних, коефіцієнт Пірсона (r) – для даних із нормальним розподілом.

Критичний рівень значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$; за потреби вказували $p < 0,01$ та $p < 0,001$ для підвищення точності.

Для аналізу впливу кількох незалежних змінних на залежну використовували багатофакторний дисперсійний аналіз (MANOVA), що дозволяв досліджувати ефекти взаємодії факторів (наприклад, метод лікування $\times$ вік $\times$ тривалість захворювання). Для бінарних залежних змінних застосовували

логістичну регресію для оцінки ймовірності настання вагітності залежно від клінічних і лабораторних параметрів.

Застосовані методи відповідали міжнародним рекомендаціям CONSORT (2022), STROBE (2022), ESHRE Guidelines (2022), International Statistical Institute (2021) [38, 133]. Результати наведені у вигляді середніх значень $\pm$ стандартної похибки, 95% довірчих інтервалів, р-значень із зазначенням використаних методів.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-РЕПРОДУКТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ

До дослідження було залучено 120 жінок віком від 20 до 40 років. Середній вік пацієнток становив $28,9 \pm 3,26$ років, що відповідає репродуктивному віку, коли реалізація фертильного потенціалу має особливу клінічну значущість. За групами середні показники віку розподілились наступним чином: $29,6 \pm 3,13$ років у групі 1 ($n=60$), $28,8 \pm 3,53$ років у групі 2 ($n=30$), $28,2 \pm 3,12$ років у групі 3 ($n=30$); статистично значущих відмінностей між групами за віком не виявлено ($p > 0,05$). Ці дані свідчать про порівнянність вибірок, що важливо для забезпечення валідності результатів [38, 137, 212, 228].

Розподіл за віковими категоріями показав, що переважали жінки 26–30 років – 57,5% ($n=69$) та 31–40 років – 25,0% ($n=30$), а найменшу частку становили молодші жінки 20–25 років – 17,5% ($n=21$), що відповідає меті нашої роботи (максимальне збереження репродуктивної функції у жінок із ДНПЯ) та урахуванню у віковому розподілі зростання частоти доброякісних пухлин яєчників у жінок віком понад 30 років [9].

Індекс маси тіла (ІМТ) також не мав статистично значущих відмінностей: $24,5 \pm 0,28$ кг/м² у групі 1, $23,3 \pm 0,41$ кг/м² у групі 2, $22,9 \pm 0,45$ кг/м² у групі 3 ($p_{1-2}=0,24$; $p_{1-K}=0,18$; $p_{2-K}=0,46$).

Всі показники ІМТ знаходилися у межах норми, що виключає вплив надмірної маси тіла на оваріальний резерв і результати лікування, як це описують М. М. Dolmans та J. Donnez (2021) [91].

Вік менархе був схожим у всіх групах, медіана 13,0 років ($p=0,24$), що відповідає середнім даним для європейської популяції [164]. Усі учасниці зазначили регулярність менструального циклу ($p < 0,001$). Тривалість циклу та тривалість менструацій також статистично не відрізнялися ($p=0,43$; $p=0,2$), що наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Показники менструальної функції

Показник	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Менархе, років	13,4	13,2	13,3
Тривалість циклу, днів	28,5	30,1	29,7
Тривалість менструації, днів	5,8	6,2	6,3

Інтенсивність менструацій не мала статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про переважання помірної інтенсивності менструальних кровотеч серед пацієток усіх груп [7, 126]. Відсутність статистично значущих відмінностей вказує на подібність клінічної картини кровотеч у різних підходах до лікування, як показано в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Інтенсивність менструацій, абс. (%)

Характер менструацій	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Помірні, n (%)	54 (90,0%)	26 (86,7%)	24 (80,0%)
Рясні, n (%)	6 (10,0%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)

Примітка. $p_{1-2}=0,815$; $p_{1-K}=0,470$; $p_{2-K}=0,862$ (χ^2 з поправкою Єйтса).

Больовий синдром під час менструацій відзначили 54,8% (95% ДІ: 44,2–61,9%) пацієток, що відповідає даним літератури [36, 54], статистичних відмінностей між групами не виявлено ($p=0,967$). Слабкий біль – у 23%, помірний – у 20%, сильний – у 10%. Виражена дисменорея спостерігалась у 10,0% жінок, диспареунія (біль під час статевого акту) зафіксована у 70,9% (95% ДІ: 60,6–79,9%) жінок, відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,5$). Дисхезія (болючість під час дефекації) виявлена у 9,7% (95% ДІ: 4,5–17,6%): 6,7% – у групі 1, 9,1% – у групі 2, 13,3% – у групі 3; статистично значущих відмінностей не зафіксовано ($p > 0,05$). Дизурія була рідкісною – 1 (1,7%) випадок у групі 1.

Безпліддя виявлено у 90,4% пацієнток, причому у 100% жінок груп 1 і 2, у 70% групи 3. Первинне безпліддя становило 64,3% випадків, що співпадає з даними сучасних авторів, які вказують на значний негативний вплив доброякісних пухлин яєчників на реалізацію репродуктивної функції. Ці дані підкреслюють, що безпліддя є найчастішим ускладненням у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників [9, 217]. Проте, частота безпліддя була суттєво нижчою у жінок групи 3.

Серед досліджуваних пацієнток у 62 жінок (51,7% вибірки) виявлено в анамнезі тубооваріальні інфекції (ТОІ): 32 (53,3%) – у групі 1 (n=60), 18 (30,0%) – у групі 2 (n=30), 12 (20,0%) – у групі 3 (n=30). Поширеність клінічних форм ТОІ у вибірці відповідала структурі, описаній у національному дослідженні: сальпінгіт – 47,5%, оофорит – 34,0%, тубооваріальний абсцес – 18,5% [180]. Більшість випадків (74,7%) діагностовано після виписки зі стаціонару, що узгоджується з результатами досліджень авторів, які вказують на недооцінку післяопераційного моніторингу [9, 33, 52, 66, 149, 199].

Серед 62 учасниць, які мали ТОІ, було виділено 188 бактеріальних ізолятів, з яких 74,5% становили грамнегативні бактерії, 25,5% – грампозитивні коки. Найбільш частими були *E. coli* (29,0%), *Enterobacter spp.* (11,3%), *Klebsiella pneumoniae* (9,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,1%) – аналогічно даним національної епідеміології (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл ізолятів у групах, абс. (%)

Мікроорганізми	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=18)	Група 3 (n=12)
<i>E. coli</i>	10 (31,3%)	5 (27,8%)	3 (25,0%)
<i>Enterobacter spp.</i>	4 (12,5%)	2 (11,1%)	1 (8,3%)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (9,4%)	2 (11,1%)	1 (8,3%)
<i>S. aureus</i>	3 (9,4%)	1 (5,6%)	1 (8,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (9,4%)	1 (5,6%)	1 (8,3%)
Інші	9 (28,0%)	7 (38,8%)	5 (41,8%)

Отримані результати свідчать про схожість етіологічного профілю наших пацієнток із загальнонаціональною структурою, що підтверджує роль грамнегативних бактерій як основних збудників. Такий склад мікрофлори потребує урахування при виборі емпіричної антибіотикотерапії, з огляду на високий рівень резистентності. Дані дослідження показали високу резистентність *E. coli* до амоксициліну (65,0%), цефуроксиму (58,0%), левофлоксацину (62,0%), де серед ізолятів *E. coli* продукція ESBL спостерігалась у 28,6% випадків. *S. aureus* проявив резистентність до пеніциліну (75,7%), еритроміцину (53,5%), MRSA – 16,8%, без виявленої резистентності до ванкоміцину, лінезоліду, тигецикліну. Інтеграція даних щодо ТОІ у структуру нашого дослідження продемонструвала, що наявність тубооваріальної інфекції в анамнезі асоціюється зі зниженням оваріального резерву (АМГ у пацієнток із ТОІ: $2,1 \pm 0,3$ проти $2,8 \pm 0,4$ нг/мл у пацієнток без ТОІ, $p=0,034$, зважуючи на дані конкретних лабораторій) та меншою частотою природної вагітності (43,5 проти 68,4%, $p=0,041$).

При цьому у групі 1 після органозберігаючого втручання, спостерігалось статистично значуще поліпшення оваріального резерву та підвищення частоти настання вагітності навіть у пацієнток із перенесеною ТОІ, що свідчить про ефективність комплексного лікування з урахуванням регенеративних підходів.

Додатковий аналіз нашого дослідження дозволив встановити, що 43 із 120 жінок (35,8%) мали в анамнезі післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення. Розподіл цих випадків між групами виглядав так: група 1 ($n=60$) – 23 жінки (38,3%), група 2 ($n=30$) – 12 жінок (40,0%), група 3 ($n=30$) – 8 жінок (26,7%). Ми спостерігали перенесення мікроорганізмів зі шкіри у зону операційного втручання і розвиток інфекцій у післяопераційному періоді при гінекологічних хірургічних втручаннях, включно з лапароскопією чи лапаротомією, що співпадає з даними сучасних публікацій [12, 180, 199]. У нашій вибірці більшість таких інфекцій мали полімікробний характер (84,9%), з переважанням грамнегативних бацил (67,7%) над грампозитивними коками (32,3%).

Основними збудниками у наших пацієнток були *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Proteus spp.*,

спектр мікроорганізмів відрізнявся залежно від типу операції: після вагінальної гістеректомії частіше виділяли *E. coli* та *Streptococcus spp.*, тоді як після абдомінальної гістеректомії – *K. pneumoniae* та *Enterobacter spp.* Аналіз чутливості мікроорганізмів продемонстрував високий рівень резистентності: ESBL-продукуючі *Enterobacteriaceae* – 22,7%; серед *E. coli* – 32,6%, серед *K. pneumoniae* – 12,3%; резистентність до цефалоспоринов третього покоління: *E. coli* – 11,9%, *K. pneumoniae* – 8,9%; резистентність *P. aeruginosa* до карбапенемів – 7,3%; метицилін-резистентний *S. aureus* (MRSA) – 12,9%. Ці результати підтверджують високу клінічну значущість резистентності мікрофлори післяопераційних інфекцій, що співпадає з даними досліджень L. Spaggiari та співавторів (2022) [199].

Аналіз показав, що пацієнтки з анамнезом післяопераційних інфекцій мали зниження оваріального резерву (АМГ $2,0 \pm 0,3$ нг/мл). Застосування гемостатичної тактики у групі 1 продемонструвало покращення оваріального резерву (АМГ $2,3 \pm 0,4$ нг/мл) [12, 57, 227, 160, 208, 212].

У нашому дослідженні було проведено порівняльний аналіз тривалості періоду безпліддя серед учасниць, розподілених на три клінічні групи. Згідно з отриманими нами результатами (табл. 3.4), загальна медіана тривалості безпліддя становила 2,5 роки, із варіацією від двох до трьох років. Мінімальний період безпліддя складав один рік, максимальний – 7 років, що підкреслює тривалість очікування вагітності до звернення за медичною допомогою.

Таблиця 3.4

Тривалість безпліддя в учасниць дослідження, абс. (%)

Тривалість безпліддя	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Від одного до двох років	24 (40,0%)	14 (46,7%)	13 (43,3%)
Більше двох років	36 (60,0%)	16 (53,3%)	17 (56,7%)

Примітка. $p_{1-2}=0,673$; $p_{1-k}=1,0$; $p_{2-k}=0,876$ (χ^2 з поправкою Сйтса).

Як видно з даних таблиці, частота безпліддя до двох років була приблизно однаковою у всіх групах, без статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Серед пацієнток із тривалістю безпліддя понад два роки також не було виявлено істотних міжгрупових розбіжностей ($p>0,05$), що свідчить про подібний характер клінічної проблеми серед усіх учасниць. Також відзначена висока поширеність тривалого безпліддя серед жінок із доброякісними пухлинами яєчників, що співпадає з даними сучасної наукової літератури з даної тематики [180, 194, 218].

Аналіз акушерського анамнезу виявив, що 40,8% пацієнток (95% ДІ: 30,8–51,5%) мали в анамнезі вагітності. Серед них у 13,9% жінок у групах 2 і 3 спостерігалися ускладнення попередніх вагітностей (мимовільні аборти до 8 тижнів), після яких настали нормальні вагітності та пологи ($p<0,05$). 22,6% жінок мали в анамнезі штучні аборти до 12 тижнів, при цьому статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p_{1-2}=0,62$; $p_{1-k}=0,13$; $p_{2-k}=0,43$).

Аналіз медичної документації дозволив встановити наявність екстрагенітальної патології у значної частини пацієнток (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Екстрагенітальна патологія в анамнезі, абс. (%)

Патологія	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Дитячі інфекції	34 (56,7%)	14 (46,7%)	18 (60,0%)
Варикозне розширення вен	6 (10,0%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Захворювання сечовидільної системи	12 (20,0%)	6 (20,0%)	7 (23,3%)
Захворювання травної системи	14 (23,3%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)
Захворювання дихальної системи	4 (6,7%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)
Залізодефіцитна анемія	10 (16,7%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)

Примітка. $p_{1-2}=0,331$; $p_{1-k}=1,0$; $p_{2-k}=0,189$ (χ^2 з поправкою Єйтса).

У структурі екстрагенітальної патології не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за більшістю показників ($p>0,05$). Частота залізодефіцитної анемії була вищою в групі 2 (33,3%), проте ця різниця не досягла статистичної значущості. Захворювання дихальної системи різниця також не досягла статистичної значущості.

Зібрані дані підкреслюють наявність супутніх екстрагенітальних захворювань у значної частини пацієток із доброякісними пухлинами яєчників, що має важливе значення при виборі лікувальної тактики та формуванні індивідуальної програми реабілітації.

Ультразвукове дослідження (УЗД) було основним методом передопераційної діагностики пухлиноподібних утворень яєчників. Обстеження проводили на 5–7-й день менструального циклу. Під час дослідження оцінювали розміри, структурні особливості матки (міометрій, ендометрій), стан здорового яєчника, кількість антральних фолікулів, локалізацію та характеристику утворень, їхній об'єм.

Загальна структура пухлиноподібних утворень за видами на цьому етапі дослідження (до морфологічного уточнення під час операції) виглядала так: ендометріюїдноподібні кісти – 86 (71,7%), дермоїдноподібні кісти – 18 (15,0%), серозоподібні цистаденоми – 10 (8,3%), муцинозоподібні цистаденоми – 6 (5,0%) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Розподіл доброякісних неуточнених кістоподібних утворень
по групах, абс. (%)**

Тип утворення	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Ендометріюїдноподібні кісти	46 (76,7%)	24 (80,0%)	16 (53,3%)
Дермоїдноподібні кісти	6 (10,0%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)
Серозоподібні цистаденоми	5 (8,3%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)
Муцинозоподібні цистаденоми	3 (5,0%)	0 (0%)	3 (10,0%)

Ендоетріюїднопоіібіні кісти. Візуалізувались як однокамерні утворення із гомогенним «матовим склом», аваскулярні, з чіткими контурами. Розміри 30–85 мм, медіана: група 1 – 46 мм; група 2 – 40 мм; група 3 – 40 мм. Об'єм: група 1 – 49,3 см³; група 2 – 33,5 см³; група 3 – 33,5 см³.

Дермоїднопоіібіні кісти (тератоми): УЗД-характеристики – гіперехогенне утворення з акустичними тінями, ехонегативними ділянками, кальцифікатами (зуби, волосся), розміри 25–60 мм, медіана: група 1 – 40 мм; група 2 – 35 мм; група 3 – 45 мм. Частіше локалізувалися в правому яєчнику (61,1%), рідше – лівому (27,8%) та білатерально (11,1%).

Серозопоіібіні цистаденоми: однокамерні, анехогенні, тонкостінні, із чіткими контурами, без септ. Розміри 40–85 мм, медіана: група 1 – 55 мм; група 3 – 50 мм.

Муцинозопоіібіні цистаденоми: багатокамерні, товстостінні, із септами, неоднорідної ехоструктури, помірно васкуляризовані. Розміри 60–100 мм, медіана: група 1 – 65 мм; група 3 – 70 мм.

Монолатеральне розташування було у 75 (62,5%) пацієнток, білатеральне – у 45 (37,5%) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розташування доброякісних неуточнених пухлин яєчників, абс. (%)

Локалізація	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Лівий яєчник	22 (36,7%)	10 (33,3%)	10 (33,3%)
Правий яєчник	16 (26,7%)	6 (20,0%)	11 (36,7%)
Білатерально	22 (36,7%)	14 (46,7%)	9 (30,0%)

Отримані дані свідчать, що ендометріюїднопоіібіні кісти домінували у групах хірургічного лікування (1 та 2), тоді як дермоїднопоіібіні кісти, серозні та муцинозні цистаденоми частіше зустрічались у групі 3, що може свідчити про різницю у клінічному відборі пацієнток на оперативне та консервативне лікування.

Наявність білатеральних кіст частіше реєстрували у групах 1 та 2, що відповідає відомим патогенетичним моделям поширення ендометріозу [8, 73, 90].

Важливо зазначити, що муцинозоподібні цистаденоми мали найбільші розміри, що підкреслює необхідність ретельного ультразвукового моніторингу та хірургічного видалення через ризик зростання і розриву.

Урахування різних типів пухлиноподібних утворень яєчників має важливе значення для стратифікації ризиків, вибору тактики лікування та прогнозу репродуктивної функції. Наші результати свідчать, що пацієнтки з дермоїдно-подібними кістами та цистаденомами частіше підлягали консервативному спостереженню, тоді як ендометріюїдноподібні кісти потребували оперативного втручання, що співпадає з рекомендаціями сучасних дослідників [28, 125].

На етапі первинного обстеження всі пацієнтки проходили лабораторну діагностику, що включала визначення рівнів онкомаркерів СА-125, HE-4 із розрахунком індексу ROMA для оцінки ризику малігнізації пухлин яєчників, за загальноприйнятими рекомендаціями [56].

Аналіз результатів у групах показав (табл. 3.8), що рівні СА-125 перевищували референсні значення (30 МО/мл) у всіх групах: група 1 – 41,2 (39,8–42,6) МО/мл, група 2 – 35,3 (33,6–36,9) МО/мл, група 3 – 37,0 (35,8–38,2) МО/мл ($p < 0,5$).

Таблиця 3.8

Показники онкомаркерів яєчника у жінок із ДНПЯ

Показник	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
СА-125, МО/мл (95% ДІ)	41,2 (39,8–42,6)	35,3 (33,6–36,9)	37,0 (35,8–38,2)
HE-4, пмоль/л (95% ДІ)	36,6 (36,1–37,1)	37,0 (36,6–37,4)	38,9 (38,3–39,4)
ROMA, % (95% ДІ)	4,0 (3,8–4,1)	4,1 (3,9–4,2)	4,5 (4,3–4,6)

При цьому, підвищення СА-125 було більш вираженим у пацієнток з ендометріюїдноподібними кістами (групи 1 і 2), тоді як у пацієнток із дермоїними кістами та цистаденомами рівні онкомаркерів залишались ближчими до межі референсного значення, що співпадає з даними літератури [9, 31]. Рівень HE-4 не перевищував 70 пмоль/л у жодної пацієнтки, що вказує на низький ризик малігнізації пухлиноподібних утворень: група 1 – 36,6 (36,1–37,1) пмоль/л, група 2 – 37,0 (36,6–37,4) пмоль/л, група 3 – 38,9 (38,3–39,4) пмоль/л ($p < 0,5$). Індекс ROMA також залишався низьким, що свідчить про доброякісну природу виявлених утворень: група 1 – 4,0% (3,8–4,1%), група 2 – 4,1% (3,9–4,2%), група 3 – 4,5% (4,3–4,6%), $p < 0,5$.

Таким чином, ендометріюїдноподібні кісти асоціювались з помірним підвищенням СА-125, тоді як дермоїдноподібні кісти, серозноподібні та муцинозноподібні цистаденоми рідко проявлялися значним підвищенням цього маркера. Водночас, індекс ROMA підтверджує низький ризик малігнізації у всіх типах доброякісних утворень.

Для оцінки оваріального резерву використовували КАФ (кількість антральних фолікулів) та рівень антимюллерового гормону (АМГ).

За результатами ультразвукового дослідження, загальна кількість антральних фолікулів (КАФ) була дещо вищою у жінок групи 3, порівняно з групами 1 та 2 (7 [6; 8] проти 6 [6; 7] і 7 [6; 7] відповідно; $p = 0,18$), проте ця різниця не досягла статистичної значущості. Водночас уражений ендометріюїдноподібною кістою яєчник характеризувався зниженням КАФ у всіх групах: 4 [2; 5] у групі 1, 5 [4; 5] у групі 2 та 5 [4; 6] у групі 3 ($p < 0,05$), що свідчить про виражене зменшення фолікулярного резерву в зоні патологічного ураження. Загальний КАФ (сума для обох яєчників) зростав у напрямку від групи 1 до групи 3: 10 [9; 10], 10 [9; 11] і 11 [10; 13] відповідно, що є статистично значущим ($p < 0,001$). Таким чином, зниження КАФ було характерним саме для яєчників з ендометріюїдноподібними утвореннями, тоді як при дермоїдноподібних кістах та цистаденомах подібний ефект не спостерігався, що підкреслює патогенетичну специфічність ендометріюїдних процесів щодо пошкодження оваріальної тканини.

Рівень антимюлерового гормону (АМГ) також демонстрував тенденцію до зниження у групах 1 і 2 — 2,7 (1,6–3,1) нг/мл та 2,6 (2,1–2,9) нг/мл відповідно, у порівнянні з 3,0 (2,6–3,5) нг/мл у групі 3 ($p < 0,05$). Це вказує на пригнічення оваріального резерву при ендометріїдноподібних кістах, що, ймовірно, зумовлено місцевим запаленням, фіброзом та деструкцією фолікулярного апарату. Натомість, дермоїдноподібні кісти та серозноподібні цистаденоми не справляли вираженого негативного впливу на функціональний стан яєчника, що підтверджується стабільнішими показниками КАФ та АМГ у групі 3. Важливо, що при наявності серозноподібних і муцинозноподібних цистаденом рівні КАФ та АМГ не знижувались істотно, що свідчить про відносно збережений оваріальний резерв у цих пацієнток, що співпадає з даними літератури [1, 2, 99, 150].

Отримані результати підтверджують, що ендометріїдноподібні кісти мають більш виражений негативний вплив на оваріальний резерв порівняно з дермоїдними кістами та цистаденомами. Це підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу при виборі тактики лікування залежно від типу пухлиноподібного утворення, з особливою увагою до збереження репродуктивної функції.

У даному розділі ми провели комплексну вікову належність із ДНПЯ та гінекологічну характеристику жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників, дослідили поширеність та особливості больового синдрому, менструальної функції та супутньої патології серед обстежених пацієнток, проаналізували частоту безпліддя, його тривалість та характер серед жінок різних клінічних груп, визначили частоту та структуру перенесених тубооваріальних інфекцій (ТОІ) і післяопераційних ускладнень, оцінили їх вплив на оваріальний резерв та частоту вагітності, систематизували морфологічні типи пухлин (ендометріїдноподібні, дермоїдноподібні, серозноподібні, муцинозноподібні), їхню локалізацію та розподіл по групах, а також провели ультразвукову, лабораторну та біомаркерну оцінку функціонального стану яєчників (АМГ, КАФ, СА-125, HE-4, ROMA) та встановили взаємозв'язок між клінічними параметрами, перенесеними інфекційними ураженнями, морфотипом пухлин та зниженням репродуктивного потенціалу.

Висновки до розділу 3

1. Контингент дослідження представлений жінками репродуктивного віку (20–40 років), із середнім віком $28,9 \pm 3,29$ років, без статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,14$). Переважну частину становили жінки віком 26–30 років (57,5%) та 31–34 років (25,0%). Індекс маси тіла в усіх групах був у межах норми: $24,5 \pm 0,28$ кг/м² (група 1), $23,3 \pm 0,41$ кг/м² (група 2), $22,9 \pm 0,45$ кг/м² (група 3); $p>0,05$.

2. Гінекологічний аналіз вказує на збережений менструальний цикл у більшості жінок (менархе ~ 13 років), відмічалися помірні менструації у 86,7% усіх пацієнток, відсутність значимих міжгрупових відмінностей за характеристиками менструальної функції ($p>0,4$). Виражена дисменорея спостерігалась у 10,0% жінок, диспареунія – у 71,0%, дисхезія – у 9,7%, що підтверджує високу частоту ендометріїдного ураження.

3. Безпліддя зафіксовано у 90,4% загальної вибірки, з чітким переважанням у групах хірургічного втручання (100% у групах 1 і 2 проти 70,0% у групі 3, $p<0,001$). Первинне безпліддя виявлено у 64,3% випадків. Частка пацієнток з тривалістю безпліддя понад два роки становила 57,5%, без значущих міжгрупових розбіжностей ($p>0,05$).

4. Тубооваріальні інфекції (ТОІ) діагностовано у 62 жінок (51,7%), з переважанням у групі 1 (53,3%). ТОІ асоціювались із зниженим рівнем АМГ ($2,1 \pm 0,3$ проти $2,8 \pm 0,4$ нг/мл у жінок без ТОІ, $p=0,034$) та нижчою частотою настання вагітності протягом 12 міс. (43,5 проти 68,4%, $p=0,041$). Бактеріологічно переважали *E. coli* (29,0%), *Enterobacter spp.* (11,3%) та *Klebsiella pneumoniae* (9,7%).

5. Морфотип пухлин: ендометріїдноподібні кісти – 71,7% загальної структури, з медіаною розмірів 46 мм у групі 1, 40 мм у групах 2 та 3, вони домінували у групах хірургічного лікування (76,7 і 80,0%). Дермоїдні кісти – 15,0%, частіше в групі 3 (23,3%). Серозноподібні та муцинозноподібні цистаденоми – сумарно 13,3%, з найбільшими об'ємами (муцинозні – до 100 мм).

7. Онкомаркери: СА-125 був підвищений у всіх групах (група 1 – 41,2 МО/мл; $p=0,44$); НЕ-4 не перевищував 70,0 пмоль/л у жодної пацієнтки; ROMA-індекс залишався низьким: $<5\%$ у всіх групах ($p=0,47$), що підтверджує доброякісний характер утворень.

9. Оваріальний резерв: зниження КАФ було характерним саме для яєчників з ендометріїдноподібними утвореннями, тоді як при дермоїдноподібних кістах та цистаденомах подібний ефект не спостерігався, що підкреслює патогенетичну специфічність ендометріїдних процесів щодо пошкодження оваріальної тканини. Загальний КАФ (сума для обох яєчників) зростав у напрямку від групи 1 до групи 3: 10 [9; 10], 10 [9; 11] і 11 [10; 13] відповідно, що є статистично значущим ($p<0,001$).

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах.

1. Salmanov AG, Vitiuk AD, Bober AS, Hrynychuk OB, Berestoooy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201. DOI:10.36740/WLek202102104

2. Гринчук ОБ. Адаптована лікувальна стратегія у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):80–6. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-12

РОЗДІЛ 4

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ДОБРОЯКІСНИХ НЕУТОЧНЕНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

4.1 Аналіз особливостей і результатів хірургічного та нехірургічного лікування жінок із пухлиноподібними утвореннями яєчників

Аналізувалися дані пацієнток усіх трьох груп, що дозволило провести комплексне порівняння ефективності методів лікування за інтраопераційним морфологічним визначенням видів пухлин.

У проведеному дослідженні було проаналізовано типи пухлинних утворень яєчників серед 120 пацієнток репродуктивного віку (див. табл. 3.6). У загальній вибірці переважали ендометріюїдні кісти – 86 випадків (71,7%), що підкреслює значну поширеність цієї патології серед молодих жінок репродуктивного віку. Меншою мірою діагностовано дермоїдні кісти – 18 випадків (15,0%), серозні цистаденоми – 10 випадків (8,3%) та муцинозні цистаденоми – 6 (5,0%) випадків. Такий профіль розподілу корелює з даними сучасної літератури, згідно з якими ендометріюїдноподібні кісти є найчастішим типом доброякісних пухлин яєчників у молодих жінок, особливо за наявності ендометріозу [9, 90, 100].

Аналіз структури патології по групах показав, що частота ендометріюїдних кіст була найбільшою у групі 2 (80,0%) та групі 1 (76,7%), тоді як у групі 3 цей показник був істотно нижчим (53,3%). Такий розподіл відображає тенденцію до більшої поширеності ендометріоз-асоційованих утворень серед пацієнток, яким було показане оперативне лікування, що узгоджується з даними літератури. Це пояснюється селективністю відбору пацієнток, яким призначено оперативне втручання через симптомний перебіг хвороби або неефективність медикаментозної терапії.

Частота серозних цистаденом була вищою у групі 3 (13,3%), що, ймовірно, пояснюється консервативною тактикою ведення менш агресивних

пухлин у цій когорті. Муцинозні цистаденоми мали схожу частоту в усіх групах, без достовірних відмінностей. (рис. 4.1). Дермоїдні кісти були представлені у 10,0–23,3% випадків у всіх групах, що відповідає середньостатистичним даним [98].

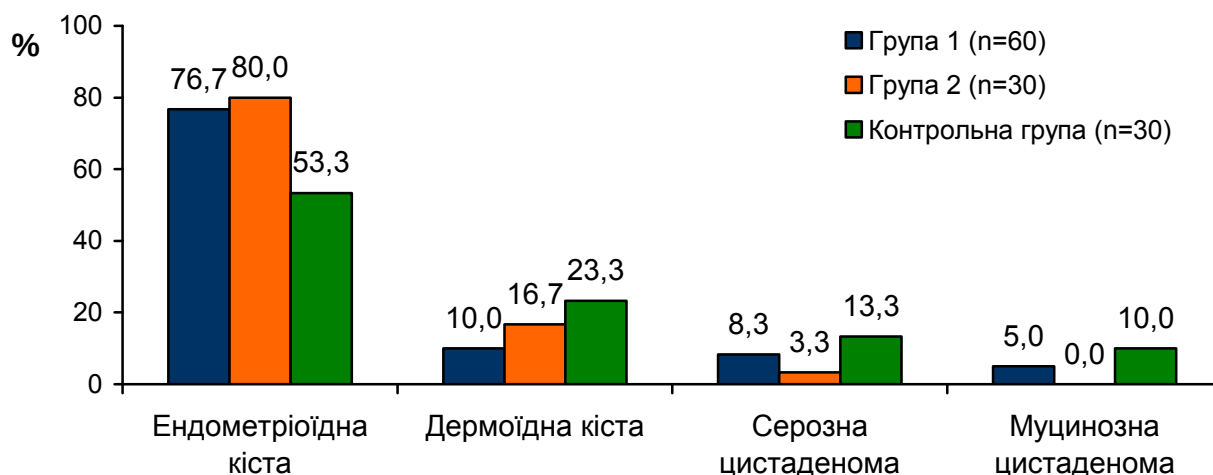


Рис. 4.1. Розподіл утворень яєчників за типами, %.

Статистичний аналіз (χ^2 -тест) не виявив достовірних відмінностей у розподілі типів пухлин між групами ($p=0,11$), що свідчить про гомогенність груп за морфологічними характеристиками пухлин. Це є важливим методологічним аспектом, що дозволяє виключити вплив різних типів пухлин на основні клініко-лабораторні показники [4, 70, 81, 158, 224].

Більш висока частота серозних цистаденом у групі 3 може вказувати на більш сприятливий прогноз щодо оваріального резерву, оскільки серозні утворення менш інвазивні щодо тканини яєчника.

Розподіл типів пухлинних утворень свідчить про відносну гомогенність вибірки та дозволяє обґрунтувати порівняння клінічних результатів між групами.

Розподіл типів пухлин має важливе значення для прогнозування довготривалого збереження оваріального резерву, частоти настання вагітності та ризику рецидиву захворювання. Збереження оваріального резерву у жінок репродуктивного віку, що підлягають оперативному лікуванню з приводу

доброякісних пухлин яєчників, є одним з ключових завдань сучасної репродуктивної медицини. Лікувальна тактика повинна поєднувати ефективність видалення патологічного утворення з мінімальним впливом на функціональний стан яєчників, особливо у пацієнток, зацікавлених у майбутній фертильності.

Поділ на групи та застосовані лікувальні технології детально описані в розділі 2.

До початку лікування рівень антимюллерового гормону (АМГ) – основного маркера оваріального резерву – був достовірно вищим в групі 1 основній ($2,7 \pm 0,5$ нг/мл), ніж у групі 2 порівняння ($2,6 \pm 0,6$ нг/мл, $p < 0,001$) та групі 3 ($3,0 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$). Така клінічно-лабораторна картина може відображати як вихідну перевагу, так і результат більш ретельного відбору пацієнток для лікування. Рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) показав обернену залежність: $6,2 \pm 1,1$ мМО/мл в основній групі, $7,8 \pm 1,3$ мМО/мл у групі порівняння та $9,4 \pm 1,5$ мМО/мл у групі 3 ($p < 0,001$), що свідчило про кращий функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі в основній групі. Ключовим аспектом дослідження була оцінка динаміки оваріального резерву не лише в короткотерміновій перспективі, але й протягом тривалого періоду. Спостереження проводилося через 6, 12 та 18 місяців після лікування (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка рівня АМГ протягом 18 місяців, $M \pm m$

Часовий період	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
До лікування	$2,7 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,4$
Після лікування:			
6 місяців	$2,5 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,6$
12 місяців	$2,3 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,7$
18 місяців	$2,2 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,5$

Група 1: рівень АМГ залишався стабільно високим протягом усього періоду: $2,5 \pm 0,4$ нг/мл через 6 міс., $2,3 \pm 0,4$ нг/мл через 12 міс., $2,2 \pm 0,5$ нг/мл через 18 міс. (зниження на 18,5%). Ця стабільність свідчить про ефективний захист оваріальної тканини завдяки застосованій інноваційній лікувальній методиці, яка поєднувала органозберігаючі, гемостатичні та реабілітаційні методики (див. розділ 2). Фактично, зниження рівня АМГ протягом 1,5 років становило 18,5% від вихідного показника.

Група 2: спостерігалось поступове, але достовірне зниження рівня АМГ: $1,9 \pm 0,3$ нг/мл через 6 міс., $1,7 \pm 0,5$ нг/мл через 12 міс., $1,5 \pm 0,4$ нг/мл через 18 міс. Втрата оваріального резерву в цій групі за 1,5 роки становила 42,3% від вихідного рівня, що вказує на недостатню ефективність традиційно застосовуваного хірургічного втручання без додаткового захисту в Україні у порівнянні з інноваційною тактикою у пацієнток групи 1.

У групі 3 відзначалося ще більш виражене падіння рівня АМГ: $1,7 \pm 0,6$ нг/мл через 6 міс., $1,5 \pm 0,7$ нг/мл через 12 міс., $1,3 \pm 0,5$ нг/мл через 18 міс. Загальне зниження склало 56,7% за півтора року, що може свідчити як про природне старіння оваріального резерву, так і про недостатність терапевтичних заходів для його підтримки.

Аналіз дисперсії (ANOVA) показав статистично значущу різницю між групами у всі часові періоди ($p < 0,001$). Додаткові парні порівняння із застосуванням поправки Бонферроні виявили достовірні відмінності між основною групою та іншими групами на всіх етапах спостереження ($p < 0,001$). Різниця між групою 2 та групою 3 втрачала статистичну значущість через 12 та 18 місяців ($p = 0,07$; $p = 0,09$ відповідно), що свідчить про наближення траєкторій зниження оваріального резерву в цих групах.

Отримані результати мають важливе клінічне значення. Вони підкреслюють, що застосування удосконаленої профілактичної стратегії у пацієнток 1 групи здатне суттєво уповільнити втрату оваріального резерву, зберігаючи його на вихідному рівні протягом щонайменше 1,5 року після операції. Збереження стабільного рівня АМГ тісно корелює з вищою частотою настання вагітності, яка в основній групі становила 70,0% протягом першого року ($p < 0,001$).

Збереження оваріального резерву в групі 1 (основній) можна пояснити органозберігаючими хірургічними технологіями, антиоксидантною та проти-запальною дією комплексної терапії, застосування яких знижує рівень оксидативного стресу, покращує мікроциркуляцію та мінімізує ушкодження гранульозних клітин. Це підтверджується супутнім зниженням важливих біохімічних параметрів, що відображають запальний стан та активність патологічного процесу в яєчниках – рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та СА-125. Ці маркери мають клінічне значення як непрямі індикатори вираженості локального запалення, перитонеального подразнення та активності ендометріюїдного процесу.

Результати дослідження продемонстрували, що після застосування удосконаленої профілактичної терапії в групі 1 (основній) спостерігалось: зниження рівня ІЛ-6 до $1,5 \pm 0,4$ пг/мл та СА-125 до $20,5 \pm 5,2$ ОД/мл (табл. 4.2). Для порівняння, у групі 2 (стандартного лікування) та групі 3 (консервативного лікування) ці показники залишалися підвищеними: ІЛ-6 – $2,4 \pm 0,5$ та $2,6 \pm 0,5$ пг/мл, СА-125 – $25,3 \pm 6,1$ та $30,7 \pm 7,4$ ОД/мл, відповідно у групах 2 і 3.

Таблиця 4.2

**Показники запального стану та активності патологічного процесу
в яєчниках по групах, $M \pm m$**

Показник	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
ІЛ-6, пгмл			
- до лікування	$1,8 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,6$
- після лікування	$1,5 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,5$
СА-125, ОД/мл			
- до лікування	$41,2 \pm 2,8$	$35,3 \pm 3,3$	$37,0 \pm 2,4$
- після лікування	$20,5 \pm 5,2$	$25,3 \pm 6,1$	$30,7 \pm 7,4$

Примітка. Дані представлені як середнє±стандартне відхилення.

Зниження рівня ІЛ-6 вказує на зменшення активності цитокінового каскаду, що, згідно з дослідженнями J. A. Garcia-Velasco та співавторів (2025) і Y. Zhang

та співавторів (2020) корелює з менш вираженим оксидативним стресом та нижчим ризиком втрати фолікулярного резерву [100, 226]. Зниження рівня СА-125 відображає позитивну динаміку в контексті зменшення перитонеального запалення та подразнення ендометріюїдними гетеротопіями, що має не лише діагностичну, але й прогностичну цінність щодо ефективності лікування [70], рівень зниження на 50,2% у групі 1 (основній) підтверджує, що комплексна терапія (органозберігаючі хірургічні та гемостатичні технології, антиоксиданти, проти-запальні та фізіотерапевтичні методи) не лише зменшує запальний фон, а й створює сприятливі умови для відновлення мікрооточення фолікулів, що сприяє кращому відновленню фертильності.

Таким чином, отримані дані свідчать про багатофакторний позитивний ефект застосованої стратегії: зниження запального навантаження, збереження гормонального балансу, стабілізацію оваріального резерву та потенційне підвищення репродуктивної здатності.

Дане дослідження переконливо доводить, що удосконалена профілактична стратегія, яка включає антиоксидантну терапію, фізіотерапевтичні методи та органозберігаючі хірургічні втручання, ефективно захищає оваріальний резерв протягом щонайменше 18 місяців після лікування. Це супроводжується підвищенням частоти настання вагітності та зниженням частоти ускладнень, що робить даний підхід клінічно обґрунтованим і перспективним для впровадження у широку практику.

Результати дослідження можуть бути основою для перегляду клінічних рекомендацій щодо менеджменту лікуванням жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників, особливо серед пацієнок, зацікавлених у збереженні фертильності.

Отримані нами результати гістологічної структури окремих видів пухлин дозволяють зробити також прогноз фертильності.

Дермоїдні кісти (тератоми) представляли собою кістозні утворення, заповнені жироподібними масами, волоссям, рідше зубоподібними структу-

рами, вистелені багат шаровим плоским епітелієм. У їх стромі виявляли осередки хрящової, кісткової, нервової тканини, що свідчить про походження з тотипотентних клітин зародкового листка. Ці кісти, зазвичай, мають низький проліферативний потенціал, не виявляють експресії Ki-67 та мають мінімальний ризик рецидиву або малігнізації.

4.2 Проліферативні властивості ендометріюїдних, дермоїдних, серозних і муцинозних кіст яєчників: гістологічна та молекулярна характеристика

Морфологічні дані слугують складовою персоніфікованого розрахунку прогнозу фертильності за методикою SRR-Score.

Окремої уваги заслуговують ендометріюїдні кісти, що становили 73,3% вибірки у дослідженні. Їх гістологічна структура характеризувалася наявністю ендометріюїдного епітелію та стромі, а також гемосидерофагів, що відображає хронічний запальний процес із повторними крововиливами. Цей тип кіст асоційований з вираженим оксидативним стресом, високою концентрацією прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) у перитонеальній рідині, що створює умови для зниження оваріального резерву та фіброзу яєчникової тканини [100].

Ендометріюїдна кіста (також відома як «шоколадна кіста» через темно-коричневий вміст, що є гемосидерином) формується внаслідок гетеротопічного розташування ендометріюїдної тканини на поверхні яєчника або в його паренхімі. При гістологічному дослідженні стінка кісти представлена фіброзною капсулою, яка вистелена залозистим епітелієм, схожим з ендометрієм матки, що може мати однорядну або багаторядну структуру.

Цей епітелій часто знаходиться у стані циклічної активності: можна виявити мітози, секреторну трансформацію, децидуалізацію під впливом прогестерону. Під епітеліальним шаром зазвичай спостерігається строма, багата на фібробласти, макрофаги з гемосидерином (гемосидерофаги), лімфоцити та плазматичні клітини, що вказує на хронічний запальний процес.

Гістологічно важливою ознакою є наявність гемосидерину у стромі та фагоцитуючих клітинах, що є наслідком повторних внутрішньокістозних крововиливів. Саме ці крововиливи зумовлюють характерний колір вмісту кісти (рис. 4.2).

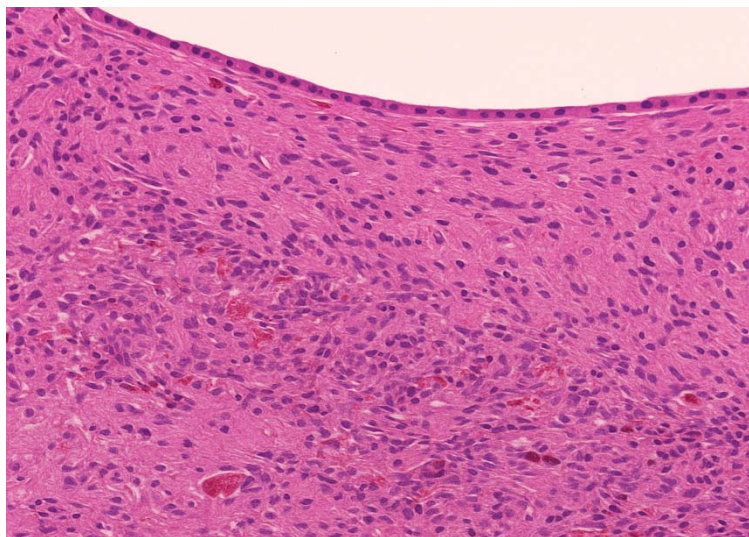


Рис. 4.2. Ендоетріюїдна кіста з кубічним одношаровим епітелієм, фіброзною стромою, кровоносними судинами і вогнищами гемосидерозу пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми: на зображенні представлено гістологічний зріз ендометріюїдної кісти, пофарбований гематоксиліном і еозином, із акцентом на залозистий епітелій, схожий на ендометрій, а також осередок гемосидерофагів (пофарбованих у бурий колір) у стромі. Ці макрофаги, що накопичили гемосидерин, є маркером хронічних внутрішньокістозних крововиливів.

Епітелій має гіперхромні ядра, помірну пролиферативну активність, що видно за підвищеною клітинністю та активністю ядра. У стромі виявляється помірне запальне інфільтративне тло.

Це зображення підкреслює морфологічний та молекулярний портрет ендометріюїдної кісти, де хронічний запальний процес, активація макрофагів та фіброз є ключовими патогенетичними механізмами, що можуть знижувати оваріальний резерв.

У частини випадків у стромі можуть формуватися гіалінові або фіброзні ділянки, що свідчать про довготривалість процесу та прогресуюче фіброзування оваріальної тканини. Це важливо, оскільки такі зміни є морфологічною основою зниження оваріального резерву (рис. 4.3).

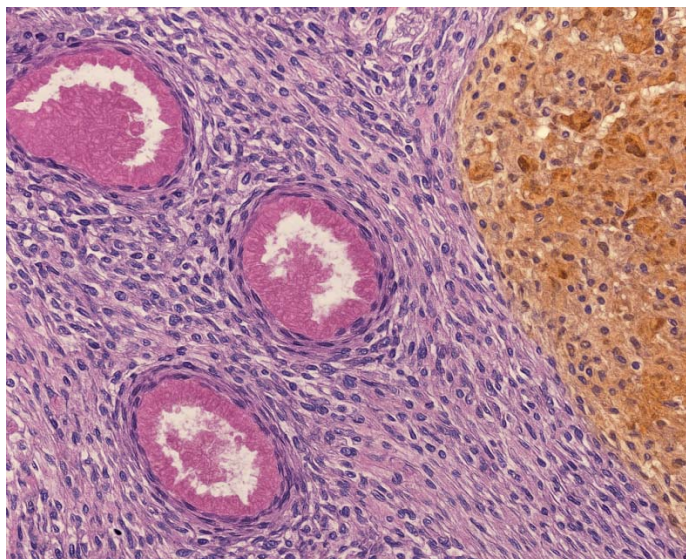


Рис. 4.3. Ендоетріюїдна кіста з кубічним одношаровим епітелієм, щільною фіброзованою стромою, кровоносними судинами і вогнищами гемосидерозу пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми: зображення демонструє щільну фіброзовану стромальну тканину з поодинокими кровоносними судинами та вогнищами гемосидерозу. Епітеліальне вистелення представлено кубічним епітелієм, що утворює одношаровий шар без вираженої секреторної активності.

Фіброзна строма характеризується щільним розташуванням колагенових волокон та помірною кількістю фібробластів, що свідчить про хронічність процесу та розвиток фіброзу. Наявність гемосидерину в тканинах є морфологічним маркером повторних мікрокрововиливів у порожнину кісти. Таке гістологічне зображення відповідає фазі хронізації ендометріюїдної кісти, коли епітелій стає менш активним, а строма – фіброзованою, що має прогностичне значення щодо зниження оваріальної функції. Імуногістохімічно ендометріюїдний епітелій експресує рецептори естрогенів і прогестерону, CD10 (маркери строми ендометрію), а також помірну експресію Ki-67, що свідчить про низький рівень

проліферації в порівнянні з атиповими формами. У деяких випадках відзначають локальну експресію СА-125 у стінці кісти.

Клінічно ендометріюїдна кіста часто асоціюється з хронічним тазовим болем, дисменореєю, безпліддям, а також підвищеними рівнями ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α у перитонеальній рідині, що вказує на імунозапальну природу процесу та його вплив на оваріальне мікрооточення. Ендометріюїдна кіста (ендометріома) є морфологічним проявом оваріального ендометріозу. Її стінка складається з ендометріюподібного епітелію та строми, що зазнають циклічних гормональних змін, супроводжуються локальними крововиливами, гемосидерозом, фіброзом.

Із молекулярної точки зору ендометріюїдні кісти характеризуються підвищеною експресією прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α), підвищеним рівнем VEGF (фактору ангіогенезу) та схильністю до оксидативного стресу. Це призводить до активації NF- κ B, HIF-1 α , що підтримує хронічне запалення та гіпоксію у мікрооточенні кісти (рис. 4.5). Генетичні дослідження показали, що у частини ендометріюїдних кіст може виявлятися мутація в ARID1A, PTEN та PIK3CA (особливо при атипових формах), що свідчить про потенційний зв'язок із ендометріюїдною карциномою яєчника при прогресуванні. Проте в більшості доброякісних форм мутацій TP53, KRAS не виявлено.

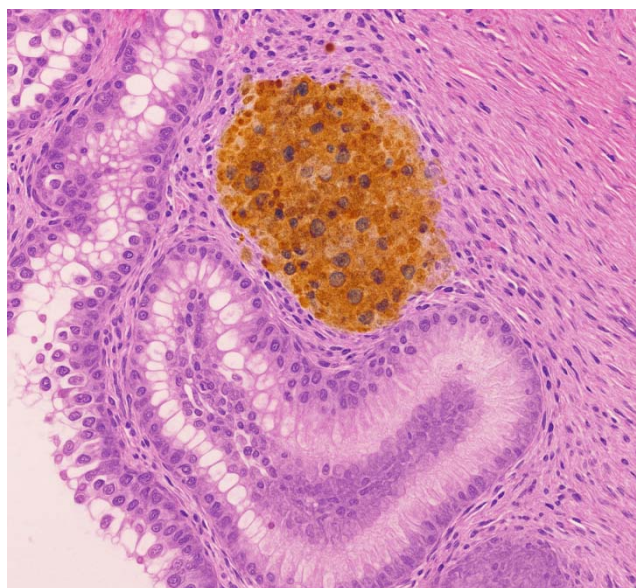


Рис 4.4. Ендометріюїдна кіста із залозистими структурами, фіброзною стромою та гемосидерофагами пофарбована гематоксиліном та еозином. 36. $\times$ 200.

Коментар до гістограми: на цьому зображенні представлені залозисті структури з ендометріоподібним епітелієм, оточені щільною стромою, а також осередок гемосидерофагів (збоку). Залози мають нерівномірні контури, секреторний матеріал у просвіті, що свідчить про функціональну активність епітелію.

Фібозна строма з щільно розташованими веретеноподібними клітинами і судинами, що живлять залози, створює умови для підтримки гетеротопічної ендометріїдної тканини. Гемосидерофаги з великим вмістом гемосидерину (окисленого заліза) демонструють фагоцитарну активність макрофагів у відповідь на повторні мікрокрововиливи, що є характерною рисою патогенезу ендометріозу. Це зображення підкреслює патогенетичний механізм хронічного запалення, крововиливів, фіброзу та активації макрофагів, що лежить в основі клінічної картини ендометріїдної кісти і її впливу на репродуктивну функцію.

Імуногістохімічно ендометріїдний епітелій експресує ER, PR, CD10 (строма), CA-125, а також слабку або помірну експресію Ki-67 ($\leq 5\%$), що вказує на низький проліферативний індекс у звичайних формах. У мікрооточенні кісти виявлено підвищену активність матриксних металопротеїназ (MMP-2, MMP-9), що сприяє деградації базальної мембрани та фіброзуванню. Також описано епітеліально-мезенхімальну трансформацію (EMT) ендометріїдного епітелію як частину патогенетичного механізму прогресування.

Клінічне значення: ці молекулярні зміни пояснюють зниження оваріального резерву навіть без хірургічного втручання, а також підвищену реактивність на пошкодження під час операції. Вони обґрунтовують використання антиоксидантної, протизапальної та антиангіогенної терапії як ад'ювантного підходу.

Дермоїдна кіста (зріла тератома) є доброякісною пухлиною гермінативного походження, яка морфологічно складається з тканин ектодермального, мезодермального та ентодермального походження. Гістологічно стінка кісти представлена щільною фіброзною капсулою, вистеленою багат шаровим плоским зроговілим епітелієм, який нагадує шкіру, часто з наявністю придатків: сальних залоз, потових залоз, волосяних фолікулів.

У просвіті кісти зазвичай спостерігається акумуляція шкірного сала, кератину, волосся, що утворюють характерні щільні конгломерати. Під епітелієм можна виявити дермальний шар з волосяними фолікулами, сальними залозами, ділянками хрящової, кісткової, рідше – нервової тканини (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Дермоїдна кіста (зріла тератома), пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми. У верхній частині видно багат шаровий плоский зроговілий епітелій, що нагадує шкіру, з чітко вираженим зернистим та роговим шарами. Під епітелієм знаходиться дермоподібна строма, що включає волосяний фолікул (зліва), сальні залози та судини. Праворуч від фолікула видно жирову тканину (адипоцити) з типовими оптичними «порожнинами» через вилучення ліпідів під час підготовки зрізу. Ключові елементи зображення: багат шаровий епітелій з кератинізацією; фолікулярні структури (волосяні фолікули); сальні залози; підепітеліальна жирова тканина; відсутність ознак атипії чи проліферативної активності.

Ця морфологічна картина є типовою для зрілої дермоїдної кісти та свідчить про доброякісний характер пухлини без ризику малігнізації. Комбінація ектодермальних (епітелій, волосся), мезодермальних (сполучна, жирова тканини) елементів підкреслює тотипотентне походження пухлини. В окремих випадках зустрічаються гладком'язові пучки, фіброзна тканина, жирові клітини, що є морфологічним свідченням тотипотентності клітин-попередників пухлини.

На відміну від серозних та муцинозних цистаденом, епітеліальний вистіл дермоїдної кісти не експресує Ki-67 або інші проліфераційні маркери у значущих кількостях, що вказує на мінімальний проліферативний потенціал (рис. 4.6).

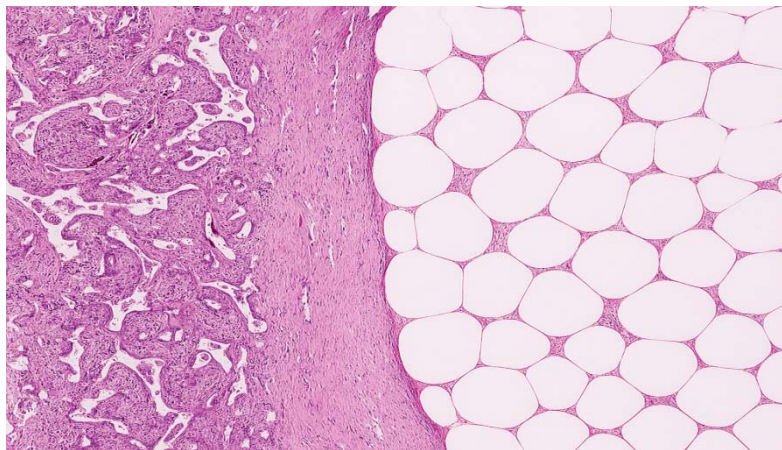


Рис. 4.6. Дермоїдна кіста (зріла тератома), пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми. На лівій частині зображення представлено кісткову тканину з характерними трабекулами губчастої кістки, що оточені сполучною тканиною. Помітні кісткові лакуни із остеоцитами та міжтрабекулярний простір, що імітує кістковий мозок. Права частина зображення містить жирову тканину (адипоцити) – великі клітини із світлим центром (вилучені ліпіди під час гістологічної підготовки) та тонкою цитоплазматичною обвідкою. Адипоцити формують щільно розташовані кластери, що є типовими для жирової тканини в структурі тератоми. Ключові елементи зображення: кістковий компонент: трабекули губчастої кістки, остеоцити в лакунах; жировий компонент: множинні адипоцити, чітко окреслені порожнини; сполучнотканинна строма, що розділяє кістковий і жировий компоненти.

Ця картина є класичною для дермоїдної кісти з диференціацією за ектодермальним та мезодермальним напрямками, що підтверджує зрілий характер пухлини та її доброякісну природу. Наявність кісткової тканини не свідчить про малігнізацію, а є результатом тканинної диференціації гіпотентних клітин зародкового листка. Клінічне значення: поєднання кісткових і жирових компо-

нентів у дермоїдній кістці може ускладнити хірургічне видалення через щільність тканин, але не потребує додаткової терапії після видалення за відсутності атипії.

Імуногістохімічно епітелій свідчить про експресію цитокератинів (СК), епітеліальної мембранної антигенності (ЕМА), відсутність експресії маркерів атипії (p53, Ki-67), що підтверджує доброякісний характер пухлини.

Клінічно дермоїдні кісти зазвичай є асимптомними, проте при великих розмірах можуть спричиняти дискомфорт, симптоми компресії, перекут яєчника. Малігнізація спостерігається менш ніж у 1% випадків і найчастіше асоціюється з епітеліальною складовою (плоскоклітинна карцинома).

На молекулярному рівні зрілі тератоми не мають активних мутаційних драйверів, характерних для злоякісних герміногенних пухлин. Генетичний профіль представлений нормальною каріотипічною формулою (46XX), із відсутністю делецій, ампліфікацій та мутацій у TP53, KRAS, NRAS, BRAF.

Молекулярно-генетичні дослідження показали, що клінічна поведінка дермоїдних кіст залишається інертною, з дуже низькою частотою проліферації [75]. Імуногістохімічно епітелій експресує СК5/6, СК14, ЕМА, але не експресує Ki-67 понад 1–2%, що підтверджує відсутність активного клітинного поділу. Клінічне значення: молекулярна стабільність пояснює низький ризик малігнізації ($\leq 1\%$), відсутність схильності до рецидиву після видалення, що дозволяє обмежитись хірургічним лікуванням без необхідності додаткової терапії.

Дермоїдна кіста характеризується генетичною стабільністю, відсутністю драйверних мутацій, відсутністю молекулярних маркерів проліферації (Ki-67 $\leq 2\%$), експресією СК5/6, ЕМА, клінічно інертним перебігом і низьким ризиком малігнізації. Це дозволяє обмежитись хірургічним лікуванням без додаткової терапії.

У гістологічному дослідженні серозних цистаденом було встановлено, що ці пухлинні утворення формуються за рахунок сполучнотканинної строми, вистеленої однорядним циліндричним або кубічним епітелієм трубного типу, який характеризується різним ступенем функціональної активності [5]. В окремих випадках спостерігалось сплюснення епітелію аж до його повного або част-

кового зникнення, що супроводжувалося редукцією секреторної функції. У підлеглий стромі виявляли виражену проліферативну активність фібробластів або домінування зрілих колагенових волокон із поодинокими фіброцитами, залежно від активності пухлинного процесу.

Варто зазначити, що у третини (32,3%) серозних цистаденом виявлено папілярні утворення різної морфології, локалізовані на внутрішній поверхні капсули у вигляді поодиноких або множинних пристінкових структур, що відповідає даним дослідників [145]. Ці папілярні розростання асоціюються з підвищеним проліферативним потенціалом та ризиком переходу у граничні форми (рис. 4.7).

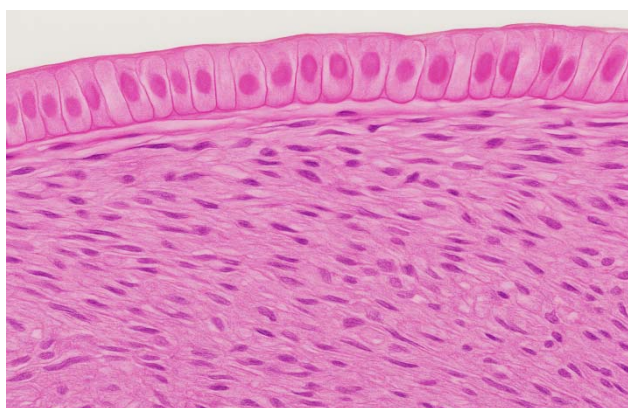


Рис. 4.7. Серозна цистаденома з високим циліндричним епітелієм та фіброзною стромою пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми. На зображенні представлено гістологічний зріз серозної цистаденоми яєчника, пофарбований гематоксиліном та еозином (Н&Е) при збільшенні $\times 200$. Морфологічно кіста складається з високого одношарового циліндричного епітелію, що вистилає внутрішню поверхню капсули, а під епітелієм знаходиться щільна фіброзна строма. Епітеліальні клітини мають витягнуті гіперхромні ядра, базально розташовані, цитопlasма помірно еозинофільна. Таке клітинне вистелення відповідає трубному типу епітелію, що є характерною ознакою серозних цистаденом. Фіброзна строма, що підтримує епітелій, містить щільно розташовані веретеноподібні клітини фібробластичного ряду, поодинокі судини, невеликі ділянки колагенізації. Запального інфільтрату або атипових клітин у стромі не виявлено. Ключові особливості

цього зображення: високе циліндричне епітеліальне вистелення однорядного типу; відсутність папілярних розростань або багатошарового епітелію; фіброзна сполучнотканинна основа без проліферативних утворів; відсутність атипії чи диспластичних змін.

Ця морфологічна картина відповідає типовій доброякісній серозній цистаденомі без ознак проліферативної або граничної (borderline) активності. Відсутність багатошаровості епітелію, клітинної атипії, мітотичної активності, а також папілярних структур підтверджує доброякісний характер процесу.

Такий гістологічний варіант пов'язаний із повільним ростом, низькою проліферативною активністю (підтверджується низькою експресією Ki-67 у клінічних дослідженнях, $\approx 6\%$) та мінімальним ризиком рецидиву після хірургічного видалення.

У клінічній практиці важливо враховувати, що серозні цистаденоми рідко супроводжуються системною запальною відповіддю (низькі IL-6, TNF- α), однак можуть викликати компресійний синдром при великих розмірах.

Зображення на рис. 4.7 свідчить про класичну морфологічну будову серозної цистаденоми, що підтверджує: доброякісність утворення; відсутність проліферативних чи малігнізаційних змін, необхідність лише хірургічного лікування без ад'ювантної терапії при повній резекції.

Муцинозні цистаденоми характеризувалися наявністю щільнішої сполучнотканинної основи та високим циліндричним епітелієм із світлою цитоплазмою, багатою на муцин, що надає характерного світлого забарвлення при гістологічному дослідженні. Ядра епітеліальних клітин були гіперхромними, подекуди із тенденцією до плеоморфізму, хоча ознак злоякісності не виявляли. Внутрішня поверхня муцинозних цистаденом у більшості випадків (83,3%) була гладкою, однак у 16,7% спостерігали папілярні вирости на епітеліальному шарі. Останнє може бути морфологічним маркером підвищеного ризику проліферативної активності, що потребує динамічного моніторингу.

Ключовою морфологічною особливістю муцинозних цистаденом є багатокамерна будова з товщиною капсули та перетинок від 1 до 2 мм, наявність

дрібних супутніх кістозних утворень навколо основної камери. Це створює складнощі при хірургічному видаленні через ризик перфорації та витікання вмісту (рис. 4.8).

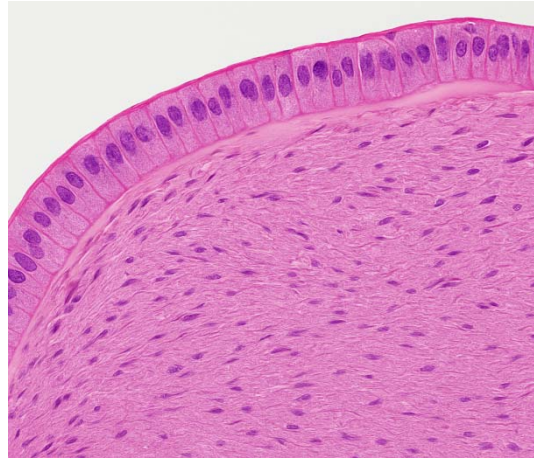


Рис. 4.8. Муцинозна цистаденом з високим циліндричним епітелієм та фіброзною стромою пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми. Ключовою морфологічною особливістю є високий циліндричний епітелій, що вистилає внутрішню поверхню стінки кісти. Ядра епітеліальних клітин: гіперхромні, округлі або овальні, розташовані базально, цитоплазма світла, вакуолізована, що відображає накопичення муцину. Під епітелієм знаходиться щільна фіброзна строма з веретеноподібними клітинами фібробластичного ряду, рідкими судинами, без запальної інфільтрації. На даному зрізі не виявлено папілярних структур, багатошаровості епітелію чи мітотичної активності, що підтверджує доброякісний характер процесу.

Ключові особливості цього зображення: одношаровий муцинпродкуючий циліндричний епітелій, відсутність клітинної атипії чи проліферативних змін, гомогенна фіброзна строма без ознак запалення, чітка межа між епітелієм та стромою. Патогенетичне значення: епітеліальні клітини продукують муцин, що накопичується у просвіті кісти, що характерно для муцинозних цистаденом. Така морфологічна будова відповідає повільному клінічному росту, низькій проліферативній активності (Ki-67 $\approx 2\text{--}3\%$) та відсутності ознак малігнізації. Відсутність папілярних розростань і багатошаровості виключає borderline-варіанти та злоякісну трансформацію.

Клінічне значення: доброякісний характер муцинозної цистаденоми, низький проліферативний потенціал, відсутність потреби в ад'ювантному лікуванні після повної резекції, низький ризик рецидиву при адекватному хірургічному видаленні.

Загальний висновок: морфологічна картина відповідає типовій муцинозній цистаденомі яєчника без проліферативних або атипових ознак, що визначає доброякісний прогноз і необхідність лише хірургічного лікування.

За великих розмірів пухлина може бути багатокамерною (рис. 4.9), що не завжди відображається на одному гістологічному зрізі, тому важливо враховувати макроскопічні та гістологічні дані в комплексі.

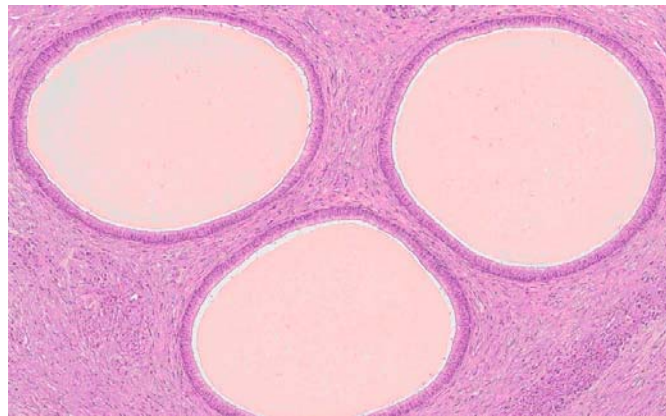


Рис. 4.9. Багатокамерна муцинозна цистаденома пофарбована гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Коментар до гістограми. На зображенні кілька великих кістозних порожнин (камер), які вистелені високим циліндричним епітелієм із гіперхромними базально розташованими ядрами. Цитопlasма епітеліальних клітин світла, що відображає накопичення муцину. Кожна кіста оточена щільною фіброзною стромою, в якій можна побачити веретеноподібні фібробластоподібні клітини, скупчення колагенових волокон та поодинокі дрібні судини. Ключові ознаки цього зображення: наявність кількох (3+) великих кістозних камер, що відмежовані одна від одної щільною фіброзною тканиною; високе циліндричне одношарове епітеліальне вистелення без ознак багатошаровості або клітинної атипії; відсутність запального інфільтрату або проліферативних папілярних структур; муцинозний характер епітелію (морфологічно підтверджений світлою

цитоплазмою). Багатокамерність є характерною морфологічною особливістю муцинозної цистаденоми, що відрізняє її від серозної форми (зазвичай однокамерної). Така структура формується внаслідок локальних перетинок (септ), які утворюються зі стірки капсули під час росту пухлини.

Накопичення муцину в епітелії відображає активність муцинпродукуючих клітин, що продукують мукополісахариди, глікопротеїни. Це обґрунтовує застосування спеціальних гістохімічних фарбувань (PAS+, альціановий синій) для верифікації діагнозу. Ця морфологічна картина є типовою для доброякісної муцинозної цистаденоми: відсутність атипії, мітозів, багат шаровості епітелію; наявність чітко вираженої багатокамерної будови; доброякісний перебіг з низьким ризиком малігнізації.

Проте, багатокамерність може ускладнювати хірургічну резекцію, збільшуючи ризик розриву кісти під час операції та витоку муцинозного вмісту. Це клінічно важливо, оскільки розповсюдження муцину в черевній порожнині (псевдоміксом перитонеї) асоціюється з ускладненим перебігом.

Отже, зображення підтверджує морфологічну будову класичної багатокамерної муцинозної цистаденоми яєчника з одношаровим циліндричним муцинпродукуючим епітелієм, відсутністю проліферативної чи диспластичної активності, чіткою капсульною структурою. Це відповідає доброякісному клінічному прогнозу при повній хірургічній резекції.

Імуногістохімічне дослідження показало, що експресія Ki-67 (проліфераційний маркер) була помірною у серозних цистаденомах, особливо в активних епітеліальних ділянках та папілярних розростаннях, що свідчить про підвищений проліферативний потенціал цієї морфологічної форми. Натомість у муцинозних цистаденомах експресія Ki-67 була мінімальною або відсутньою, навіть при великих розмірах пухлин, що вказує на нижчу мітотичну активність епітелію та менший ризик прогресії.

Дослідження накопичення рецепторів лектинів показало нерівномірне від слабкого до помірного та високого вираження WGA, PNA, SBA у цитоплазмі епітелію серозних та муцинозних цистаденом. У серозних цистаденомах най-

більш вираженою була експресія WGA та PNA в папілярних розростаннях, тоді як у муцинозних цистаденомах переважала інтенсивна експресія SNA (зв'язує нейрамінову кислоту) та SBA. Ці результати свідчать про різні молекулярні механізми проліферації та адгезії клітин у двох формах пухлин.

Отримані дані свідчать, що серозні цистаденоми мають вищий проліферативний потенціал, про що свідчить експресія Ki-67 та папілярні розростання, що потребує ретельного морфологічного контролю та тривалого спостереження після хірургічного лікування.

Муцинозні цистаденоми, незважаючи на великі розміри, мають більш низьку проліферативну активність, але через багатокамерність можуть потребувати ретельної хірургічної тактики для запобігання рецидиву. Дермоїдна кіста демонструє найнижчі рівні всіх маркерів, що відповідає інертному клінічному перебігу та мінімальному проліферативному потенціалу. Серозна цистаденома характеризується вищим рівнем Ki-67 та помірно підвищеними маркерами ангіогенезу (VEGF), що узгоджується з більшою проліферативною активністю порівняно з іншими формами. Муцинозна цистаденома має низький рівень Ki-67, середній VEGF, що вказує на невисокий проліферативний потенціал, але можливість росту за рахунок накопичення слизу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Рівень маркерів Ki-67, HE-4, IL-6, TNF- α , VEGF у пацієнток
з різними типами доброякісних пухлин яєчників, $M \pm m$**

Показник	Ендоетріоїдна кіста	Дермоїдна кіста	Серозна цистаденома	Муцинозна цистаденома
Ki-67, %	4,8 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,5	6,3 $\pm$ 1,8	2,1 $\pm$ 0,7
HE-4, пмоль/л	41,5 $\pm$ 10,4	39,2 $\pm$ 8,3	40,8 $\pm$ 9,5	39,6 $\pm$ 9,1
HOMA-IR	3,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,4
IL-6, пг/мл	2,1 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3
TNF- α , пг/мл	3,2 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,4
VEGF, пг/мл	290 $\pm$ 35,2	190,7 $\pm$ 28,1	245,9 $\pm$ 30,5	230,1 $\pm$ 29,8

Аналіз даних таблиці свідчить про виражені міжтипові відмінності у рівнях молекулярних маркерів (Ki-67, HE-4, IL-6, TNF- α , VEGF) між ендометріюїдними, дермоїдними, серозними та мудинозними кістами яєчників. Отримані результати узгоджуються з даними сучасних досліджень [220] та відображають різні патогенетичні механізми розвитку пухлинних утворень різного типу.

Дермоїдна кіста характеризується молекулярною інертністю та низьким проліферативним потенціалом, де зафіксовано найнижчі значення всіх маркерів: Ki-67 – $1,2 \pm 0,5\%$, IL-6 – $1,4 \pm 0,3$ пг/мл, TNF- α – $1,9 \pm 0,4$ пг/мл, VEGF – $190,7 \pm 28,1$ пг/мл. Ці дані підтверджують літературні джерела [86, 159], що вказують на інертний клінічний перебіг, відсутність активного запалення чи проліферації у зрілих тератомах. Низький рівень Ki-67 відповідає мінімальному клітинному поділу, що пояснює повільний ріст дермоїдних кіст та відсутність тенденції до малігнізації ($\leq 1\%$) і співпадає з даними сучасних досліджень [210, 220].

Рівень HE-4 залишається у межах норми для доброякісних утворень, що дозволяє диференціювати дермоїдні кісти від злоякісних герміногенних пухлин яєчників.

НОМА-IR як маркер метаболічного статусу має потенційну прогностичну цінність при плануванні збереження фертильності та підготовці до операцій (корекція IR може підвищити шанси при ДРТ). Дослідження НОМА-IR у пацієнток з доброякісними пухлинами яєчника використано нами у контексті післяопераційного відновлення фертильності.

Індекс НОМА (Homeostatic Model Assessment) використовується для непрямої оцінки інсулінорезистентності (IR) і, розраховується за формулою [147]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{рівень глюкози натщесерце (ммоль/л)} + \text{рівень інсуліну натщесерце (мкЕД/л)}}{22,5}$$

Інтерпретація значень HOMA-IR (може відрізнятися залежно від популяції та лабораторії):

- < 1,0 – висока чутливість до інсуліну (можливий гіпоінсулінізм);
- 1,0–2,0 – нормальна чутливість до інсуліну;
- > 2,5 – інсулінорезистентність (підвищений ризик метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу).
- > 4,0 – виражена інсулінорезистентність.

HOMA-IR є важливим для визначення прогнозу фертильності у пацієнток із пухлинами яєчників, зокрема з граничними утвореннями: у жінок репродуктивного віку з метаболічними порушеннями (СПКЯ, ожиріння, метаболічний синдром) частіше діагностуються кісти та деякі типи доброякісних пухлин; HOMA-IR допомагає оцінити ризик супутніх ендокринно-метаболічних станів, що можуть ускладнювати перебіг та післяопераційне відновлення у післяопераційному періоді інсулінорезистентність асоційована з гіршим відновленням після операцій, довшою реабілітацією та вищим ризиком ускладнень. У хірургічній практиці (включно з лапароскопією при доброякісних пухлинах яєчників) HOMA-IR може виступати предиктором відновлення функції яєчників. У пацієнток з доброякісними пухлинами, особливо при супутньому СПКЯ, високий HOMA-IR асоціюється зі зниженим оваріальним резервом та порушенням овуляції [176]. Моніторинг HOMA-IR після хірургічного видалення пухлини дозволяє оцінити, чи нормалізуються метаболічні процеси, що має значення для відновлення фертильності. Нами використаний для оцінки передопераційного ризику у жінок із пухлинами яєчників та метаболічними порушеннями як інтегрований маркер щодо відновлення менструальної та репродуктивної функції після лапароскопічного лікування та орієнтир для призначення додаткових заходів: дієтотерапії, метформіну, контролю ваги та інсулінорезистентності у післяопераційному періоді. Тобто HOMA-IR у сфері оперативного лікування пухлин яєчників – це не лише лабораторний показник, а інструмент, який допомагає оцінити метаболічний фон пацієнтки, прогнозувати репро-

дуктивні результати після операції, знизити ризик ускладнень через цілеспрямовану корекцію інсулінорезистентності [140].

При дермоїдній кісті у нашому дослідженні виявлено найнижчий НОМА-IR ($2,2 \pm 0,5$). Дермоїдні кісти показали найнижчий індекс НОМА-IR серед усіх груп, що узгоджується з їх інертним біологічним профілем і відсутністю системних запальних чи метаболічних змін. Це свідчить, що дермоїдні кісти не пов'язані з інсулінорезистентністю або метаболічним синдромом.

При аналізі цього показники у пацієток із серозною чи муцинозною цистаденома ми отримали помірне підвищення НОМА-IR ($2,5 \pm 0,4$; $2,6 \pm 0,4$ відповідно). Рівні НОМА-IR у серозних та муцинозних цистаденомах помірно підвищені, що може бути пов'язано з легким системним запальним фоном та впливом факторів росту (VEGF), але менше виражене, ніж при ендометріюїдно-подібних кістах. Дані підтверджені літературним аналізом, де вказано, що муцинозні та серозні цистаденоми рідко асоціюються з метаболічними порушеннями, однак за наявності супутньої патології (наприклад, ожиріння, синдром полікістозних яєчників) можливий вторинний вплив на інсуліновий обмін [147].

Інтеграція індексу НОМА-IR із маркерами Ki-67, HE-4, IL-6, TNF- α , VEGF дозволяє створити повний біомолекулярний профіль пухлинних утворень яєчників, що допомагає розмежувати запально-асоційовані та проліферативні механізми у різних типах пухлин; пояснити різний клінічний перебіг та прогноз; розробити персоналізовану стратегію лікування, яка враховує не лише морфологію, а й метаболічні показники. Ki-67 – це ядерний білок, який широко використовується в патології як маркер проліферативної активності клітин. Основні його характеристики: розташування: експресується в ядрах клітин, які перебувають у фазах G1, S, G2 і M клітинного циклу, але відсутній у фазі G0 (стан спокою); функція: бере участь у підтриманні хромосомної структури та розподілі клітин під час мітозу; методом виявлення є імуногістохімія, найчастіше за допомогою моноклонального антитіла MIB-1. Клінічне значення полягає тому, що він є одним із головних показників темпу росту пухлин. Чим

вищий відсоток Ki-67-позитивних клітин, тим агресивніший біологічний потенціал пухлини. Використовується для стратифікації ризику, вибору терапії та прогнозу перебігу захворювання. При пухлинах яєчників Ki-67 застосовують для: диференціації доброякісних, прикордонних та злоякісних утворень; оцінки агресивності епітеліальних пухлин яєчників; прогнозування відповіді на хіміотерапію; вивчення біологічного потенціалу пухлин, особливо при серозних, муцинозних та гранульозоклітинних пухлинах. Високий індекс Ki-67 корелює з нижчою виживаністю та гіршими віддаленими результатами. При доброякісних пухлинах або ендометріюїдних/ендометріюподібних кістах оцінка Ki-67 допомагає визначити ризик малігнізації та прогноз функціонального відновлення яєчника після операції. Інтерпретація результатів залежить від локалізації пухлин: <10 % – низька проліферативна активність, 10–30 % – помірна, >30 % – висока (часто асоціюється з агресивним перебігом). Ki-67 у сфері оперативного лікування пухлин яєчників є ключовим імуногістохімічним маркером, який допомагає визначити біологічний потенціал пухлини, прогноз перебігу та доцільність агресивнішої терапії [68, 179, 210, 220].

Для серозної цистаденоми характерно вищий проліферативний потенціал та помірна активація ангіогенезу. Рівень Ki-67 ($6,3 \pm 1,8\%$) у серозних цистаденомах найвищий серед усіх досліджених типів, що корелює з гістологічними спостереженнями наявності папілярних розростань, більшої проліферативної активності епітелію [75, 220]. Хоча цей рівень значно нижчий за злоякісні утворення (>15–20%), він вказує на підвищений ризик рецидиву після видалення у порівнянні з дермоїдними та муцинозними кістами. IL-6 ($1,8 \pm 0,3$ пг/мл), TNF- α ($2,7 \pm 0,5$ пг/мл), VEGF ($245,9 \pm 30,5$ пг/мл) залишаються нижчими, ніж при ендометріюїдноподібних кістах, але вищими, ніж при дермоїдних, що відображає помірну запальну реакцію та ангіогенез, пов'язаний із зростанням папілярних структур.

Муцинозна цистаденома: низький проліферативний та помірний ангіогенний профіль. Ki-67 ($2,1 \pm 0,7\%$) у муцинозних цистаденомах є низьким, що відповідає клінічно повільному росту та відсутності активного проліферативного

сигналу [210]. Рівні IL-6, TNF- α та VEGF ($1,7 \pm 0,3$; $2,5 \pm 0,4$ і $230,1 \pm 29,8$ пг/мл відповідно) знаходяться на проміжному рівні між серозними та дермоїдними кістами, що відображає менш запальний характер муцинозних кіст, але з помірно ангіогенною активністю, пов'язаною з багатокамерною будовою. Рівень HE-4 ($45,6 \pm 9,1$ пмоль/л) не перевищує діагностичного порогу, що підтверджує доброякісну природу утворення.

Усі міжгрупові відмінності для Ki-67, IL-6, TNF- α , VEGF були статистично значущими ($p < 0,05$ за ANOVA), що свідчить про гетерогенність біологічних механізмів різних типів кіст. Пост-хок аналіз із поправкою Бонферроні підтвердив, що ендометріюїдноподібні кісти достовірно відрізняються від дермоїдних ($p < 0,001$) та серозних ($p < 0,01$) за IL-6, TNF- α , VEGF. Водночас, різниця між серозними та муцинозними кістами не досягла статистичної значущості ($p = 0,07$), що вказує на близькі профілі цих утворень.

Отримані результати підкреслюють важливість індивідуалізованого підходу до лікування доброякісних пухлин яєчників, враховуючи морфологічні, імуногістохімічні та молекулярні характеристики.

Висновки до розділу 4

1. Збереження оваріального резерву в групі 1 (основній) показало ефективність органозберігаючих хірургічних технологій, антиоксидантної та проти-запальної дії комплексної терапії, застосування яких знижує рівень оксидативного стресу, покращує мікроциркуляцію та мінімізує ушкодження гранульозних клітин: після лікування у жінок групи 1 рівень АМГ залишався стабільно високим протягом усього періоду: $2,5 \pm 0,4$ нг/мл через 6 міс., $2,3 \pm 0,4$ нг/мл через 12 міс., $2,2 \pm 0,5$ нг/мл через 18 міс. Ця стабільність свідчить про ефективний захист оваріальної тканини завдяки застосованій інноваційній лікувальній методиці, яка поєднувала органозберігаючі, гемостатичні та реабілітаційні методики. Зниження рівня АМГ протягом 1,5 років становило лише 18,5% від вихідного показника. У групі 2 спостерігалось поступове, але достовірне зниження рівня

АМГ: $1,9 \pm 0,3$ нг/мл через 6 міс., $1,7 \pm 0,5$ нг/мл через 12 міс., $1,5 \pm 0,4$ нг/мл через 18 міс. Втрата оваріального резерву в цій групі за 1,5 роки становила 42,3% від вихідного рівня, що вказує на недостатню ефективність традиційно застосовуваного хірургічного втручання без додаткового захисту в Україні у порівнянні з інноваційною тактикою у пацієток 1 групи. У групі 3 відзначалося ще більш виражене падіння рівня АМГ: $1,7 \pm 0,6$ нг/мл через 6 міс., $1,5 \pm 0,7$ нг/мл через 12 міс., $1,3 \pm 0,5$ нг/мл через 18 міс. Загальне зниження склало 56,7% за півтора року, що може свідчити як про природне старіння оваріального резерву, так і про відсутність терапевтичних заходів для його підтримки.

2. Зниження СА-125 відображає позитивну динаміку в контексті зменшення перитонеального запалення та подразнення ендометріюїдними гетеротопіями, що має не лише діагностичну, але й прогностичну цінність щодо ефективності лікування, рівень зниження на 50,2% у групі 1 (основній) підтверджує, що комплексна терапія (органозберігаючі хірургічні та гемостатичні технології, антиоксиданти, протизапальні та фізіотерапевтичні методи) не лише зменшує запальний фон, а й створює сприятливі умови для відновлення мікрооточення фолікулів, що сприяє кращому відновленню фертильності.

3. Міжгрупові відмінності для Ki-67, IL-6, TNF- α , VEGF були статистично значущими ($p < 0,05$ за ANOVA), що свідчить про гетерогенність біологічних механізмів різних типів кіст, що впливає на прогноз щодо відновлення фертильності, базуючись на індивідуалізованому підході до лікування доброякісних пухлин яєчників, враховуючи морфологічні, імуногістохімічні та молекулярні характеристики.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах.

1. Гринчук ОБ. Адаптована лікувальна стратегія у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):80–6. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-12

2. Гринчук ОБ, Жилка НЯ. Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;5(1-2),28–35. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.2-04

РОЗДІЛ 5

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО АЛГОРИТМУ КЛІНІЧНОГО ВЕДЕННЯ ЖІНОК ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ НЕУТОЧНЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ З УРАХУВАННЯМ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ

Доброякісні неуточнені пухлини яєчників залишаються актуальною проблемою сучасної гінекології та репродуктології, особливо у жінок репродуктивного віку. Відсутність чіткої стратифікації, а також недооцінка патофізіологічного впливу на оваріальний резерв, нерідко призводить до прийняття субоптимальних тактичних рішень, що знижують фертильний потенціал пацієнток. При цьому саме мультифакторна оцінка (віку, оваріального резерву, гормонального, імунного, метаболічного статусу, типу пухлини та репродуктивних планів) має стати основою персоналізованого підходу до лікування.

5.1 Обґрунтування застосування SRR-Score як інтегрального стратифікаційного інструменту щодо вибору оптимальної тактики клінічного менеджменту ймовірністю настання клінічної вагітності у жінок із ДНПЯ

SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score) як інтегральний стратифікаційний інструмент забезпечує вибір оптимальної тактики клінічного менеджменту, мінімізує втрати оваріальної тканини та підвищує ймовірність настання клінічної вагітності у жінок із ДНПЯ. Запропонована модель ґрунтується на принципах доказової медицини, актуальних рекомендаціях ESHRE, ESGO, AAGL і адаптована до умов української клінічної практики.

Серед факторів, що визначають ризик втрати фертильності, ключове значення мають: 1) кількість і якість фолікулів (АМГ, КАФ); 2) біомаркери запалення та ангіогенезу (VEGF, IL-6, TNF- α); 3) маркери клітинної проліферації (Ki-67), а також інсулінорезистентність (НОМА-індекс), яка все частіше визнається маркером зниження оваріального резерву при метаболічному синдромі [141, 176, 210, 219].

Використання SRR-Score дозволяє на етапі первинної консультації сформулювати прогноз втрат оваріального резерву та ймовірності успішної вагітності.

SRR-Score як клініко-прогностичний інструмент базується на аналізі восьми параметрів: віку пацієнтки, рівня АМГ, КАФ, типу пухлини, експресії VEGF, рівня Ki-67, показника НОМА-IR та наявності репродуктивних планів.

Кожен параметр має вагову оцінку (0–3 бали), що в сумі формує індивідуальний бал ризику (максимум – 24). При значенні $SRR \geq 14$ рекомендується попередня кріоконсервація ооцитів або ембріонів, а також застосування протективної терапії (табл. 5.1). Такий підхід дозволяє не лише прогнозувати втрату оваріального резерву, а й забезпечує мультидисциплінарний підхід до планування лікування. Як свідчить аналіз даних 60 пацієнток, SRR-Score має високу прогностичну здатність.

Таблиця 5.1

Компоненти SRR-Score та їх інтерпретація [80]

Показник	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Вік (роки)	<30	30–34	35–39	≥ 40
АМГ (нг/мл)	>3,0	2,0–3,0	1,0–1,9	<1,0
AFC	>12	8–12	5–7	<5
VEGF (пг/мл)	<200	200–300	301–400	>400
Ki-67 (%)	<10	10–20	21–30	>30
НОМА-IR	<2,0	2,0–2,9	3,0–3,9	$\geq 4,0$
Тип пухлини	дермоїдна	серозна	муциозна	ендометріоїдна
Репродуктивні плани	активне планування	не визначено	відкладено на термін понад два роки	відсутні

Було побудовано ROC-криву для визначення прогностичної точності SRR щодо втрати АМГ >20% через 6 місяців після хірургічного лікування. AUC (Area Under the Curve) – це площа під кривою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), яка показує, наскільки добре діагностичний тест здатен відрізнити різницю між двома показниками – склала 0,84 (95% ДІ: 0,77–0,91), при пороговому значенні ≥ 14 балів чутливість – 82%, специфічність – 76% (рис. 5.1).

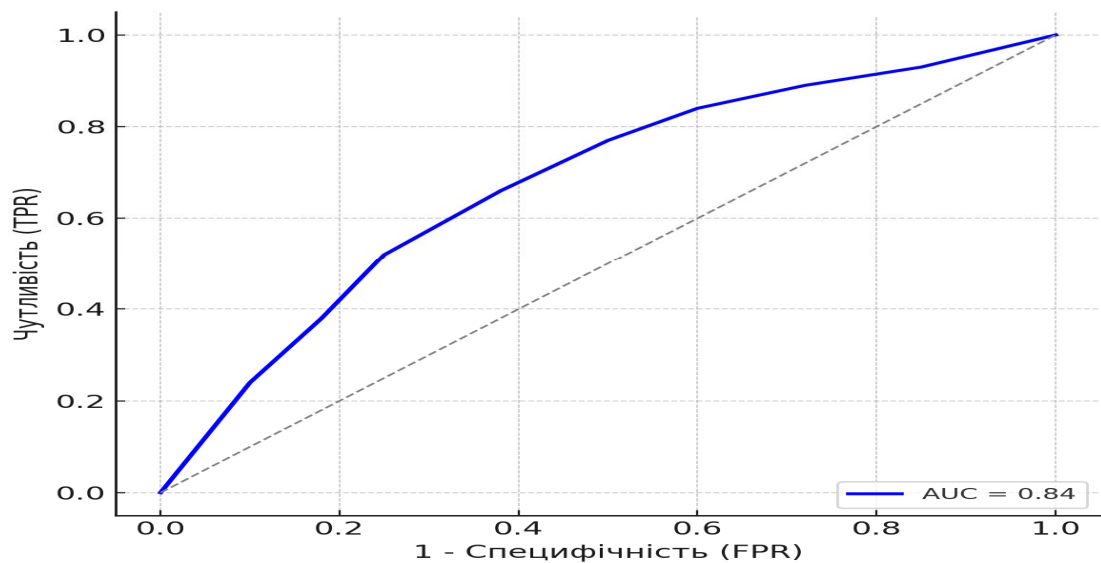


Рис. 5.1. ROC-крива ефективності SRR-Score щодо прогнозування втрати АМГ >20%.

Таким чином, SRR-Score є ефективним скринінговим інструментом для стратифікації пацієток із ДНПЯ на групи ризику втрати фертильності та дозволяє індивідуалізувати клінічні рішення.

Запропонований алгоритм складається з трьох взаємопов'язаних блоків: діагностико-стратифікаційного, хірургічного та реабілітаційно-контрольного. Він передбачає адаптацію тактики до репродуктивного статусу, типу пухлини та ризику втрати резерву.

Етап 1: стратифікація – використання SRR-Score для прогнозу резерву, рішення щодо необхідності кріоконсервації, індивідуальне планування лікування.

Етап 2: хірургічне втручання – комплексне органозберігаюче лікування з персоналізованим реабілітаційним супроводом. Органозберігаюче лапароскопічне хірургічне втручання включає мінімальну травматизацію тканини яєчника, краще збереження оваріального резерву, швидше відновлення. Передопераційна підготовка: клініко-лабораторне обстеження (онкомаркери (CA-125, HE4, ROMA), гормональний профіль (АМГ, ФСГ, ЛГ, Е2), НОМА-IR); виключення злоякісної природи за допомогою УЗД/МРТ; оцінка оваріального резерву (АМГ, AFC); консультація репродуктолога: у пацієнок з високим ризиком зниження резерву – розгляд кріоконсервації ооцитів/ембріонів/тканини яєчника; профілактика ускладнень: санація вогнищ інфекції, профілактика тромбозів, антибіотикопрофілактика. Анестезіологічне забезпечення: загальна ендотрахеальна анестезія; профілактика нудоти/блювання, контроль глікемії при інсулінорезистентності. Хірургічний доступ: метод вибору – лапароскопія (3–4 порти, залежно від розміру пухлини); інтраопераційна діагностика включала огляд органів малого таза, виявлення пухлини, оцінка обох яєчників і маткових труб, при підозрі на граничний чи злоякісний процес – інтраопераційне гістологічне дослідження (frozen section); техніка органозберігаючого втручання (етапи лапароскопічної цистектомії): фіксація яєчника атравматичним інструментом для уникнення натягу, розтин капсули кісти (кортикального шару яєчника) по аваскулярній зоні, виділення капсули пухлини методом тупої/ гострої дисекції з мінімальним ушкодженням здорової тканини, видалення капсули повністю, без залишкових фрагментів (для профілактики рецидиву), гемостаз проводився максимально щадний (біполярна коагуляція низької потужності, плазмовий коагулятор, фібриноутворюючі засоби) з уникненням тривалої коагуляції для профілактики пошкодження коркового шару і зниження оваріального резерву; реконструкція яєчника: відновлення анатомічної форми шляхом накладання атравматичних швів або коагуляції по лінії розтину, забезпечення адекватного кровопостачання, видалення пухлини та екстракція її до ендобагу через троакар, щоб уникнути імплантації клітин у черевну порожнину; завершальний етап: огляд операційної зони, контроль гемостазу, промивання черевної порожнини фізіологічним розчи-

ном, евакуація CO₂, накладення косметичних швів. Післяопераційний період включав: рання активізація пацієнтки, контроль гемоглобіну та запальних показників; збереження функції яєчника оцінювалось за рівнем АМГ через 3–6 міс. Органозберігаюча операції при доброякісних пухлинах яєчника з неясною етіологією базувалась на лапароскопії, щадній цистектомії, мінімізації термічного пошкодження та реконструкції яєчника, що у комплексі дозволяє максимально зберегти фертильність.

Етап 3: реабілітація – реабілітаційна терапія включала гормональну підтримку за показаннями, антиоксиданти (коензим Q10, мелатонін, вітамін D), метаболічна корекція (контроль HOMA-IR, метформін). Для пацієнток цієї групи використана молекулярно-орієнтована тактика: врахування молекулярного та імуногістохімічного профілю пухлини (наприклад, маркери Ki-67, p53, WT1, ER/PR), що дозволяє прогнозувати ризик рецидиву та малігнізації, а також визначати обсяг операції. Були також використані фертиліті-зберігаючі підходи: кріоконсервація ооцитів/ембріонів/тканини яєчника перед оперативним втручанням у пацієнток репродуктивного віку з ризиком втрати оваріального резерву ($SRR \geq 14$).

Таким чином, алгоритм менеджменту лікування жінок із ДНПЯ з включенням SRR-Score є ефективним засобом збереження репродуктивного потенціалу та обґрунтованого вибору лікувальної тактики.

На графіку (рис. 5.2) представлено частоту настання клінічної вагітності та середній рівень втрати АМГ через 6 міс. у трьох підходах: SRR-Score, POSEIDON та Bologna criteria. За отриманими результатами, частота настання клінічної вагітності при використанні SRR-Score становила 50,0%, що достовірно перевищувало показники POSEIDON (37,0%) [93, 135] та Bologna (33,0%) [96] при $p < 0,05$. При цьому середня втрата АМГ в групі SRR склала лише 7,4% — нижче ніж у міжнародних порівняльних групах (9,5 і 11,7% відповідно), що свідчить про кращу збалансованість алгоритму SRR щодо ефективності лікування та збереження оваріального резерву і підтверджує його доцільність для впровадження в клінічну практику.

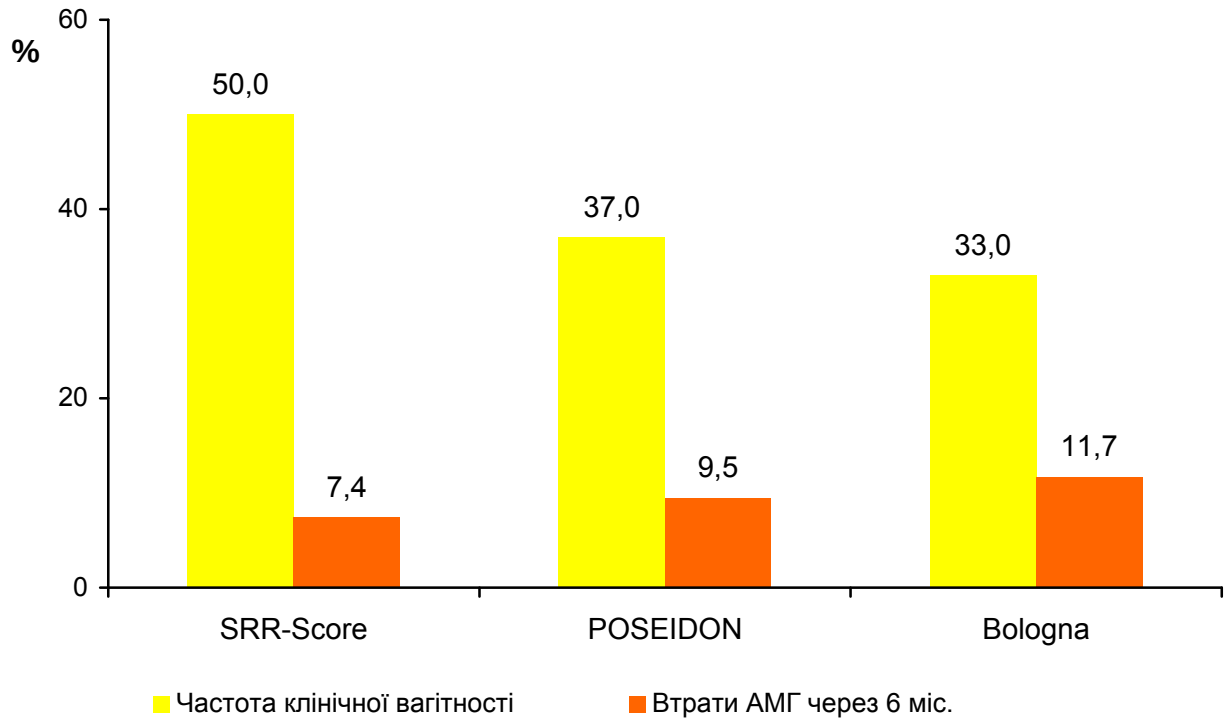


Рис 5.2. Порівняльна ефективність SRR-Score з іншими стратегіями, %.

Таким чином, алгоритм менеджменту жінок з ДНПЯ із включенням SRR-Score є ефективним засобом збереження репродуктивного потенціалу та обґрунтованого вибору лікувальної тактики.

Для підтвердження ефективності SRR-Score наведено порівняльний аналіз результатів лікування пацієток, стратифікованих відповідно до балів SRR (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Порівняльна ефективність клінічного підходу залежно від використання SRR-Score

Показник	Стратифікація за SRR-Score (n=60)	Стандартний підхід (n=30)
Частота клінічної вагітності, %	47,2%	32,8%
Втрата АМГ через 6 міс., %	7,4%	26,9%
Повторне втручання (рецидив), %	6,8%	14,5%

У жінок із високим ризиком ($SRR \geq 14$), які отримали повноцінну трирівневу терапію, частота настання клінічної вагітності склала 47,2% при збереженні АМГ $>90\%$ у 81,0% випадків. У групі без попередньої стратифікації частота настання вагітності становила 32,8%, а середня втрата АМГ сягала 26,9%.

За допомогою критерію χ^2 та t-критерію Ст'юдента виявлено достовірну різницю між групами за всіма основними показниками ($p < 0,05$). Модель SRR показала інтегральну перевагу за ефективністю, безпекою і прогностичністю результатів.

Запропонований алгоритм стратифікації і лікування пацієнток із ДНПЯ з використанням SRR-Score дозволяє: обґрунтовано оцінювати ризик втрати оваріального резерву; зменшити кількість інвазивних втручань без втрати репродуктивного результату; підвищити частоту клінічної вагітності за рахунок раннього втручання; забезпечити довгострокове спостереження з контролем біомаркерів та функціонального статусу.

Таким чином, SRR-Score є універсальним інструментом, що може бути інтегрованим у стандарти клінічного маршруту пацієнтки та слугувати основою для мультидисциплінарного підходу в сучасній гінекології. Включення SRR-Score до комплексної лікувальної стратегії є ефективним засобом збереження репродуктивного потенціалу та обґрунтованого вибору лікувальної тактики.

5.2 Алгоритм ведення жінок з ДНПЯ для відновлення фертильності

Для жінок репродуктивного віку з доброякісними пухлинами яєчників неясної етіології оптимальний алгоритм ведення має ґрунтуватися на поєднанні:

- точної діагностики (морфологічної + молекулярної);
- органозберігаючої хірургії;
- програм фертиліті-збереження;
- післяопераційної реабілітації з контролем оваріального резерву.

1. Первинний етап – діагностика:

- клініко-лабораторне обстеження: АМГ, ФСГ, ЛГ, Е2, прогестерон, НОМА-IR (метаболічний профіль);

- інструментальні методи:
 - трансвагінальне УЗД з доплерографією,
 - у складних випадках – МРТ малого таза;
- онкомаркери: СА-125, HE4, ROMA (щоб виключити злоякісний процес);
- молекулярно-імуногістохімічні маркери (за потреби): Ki-67, p53, WT1, ER/PR для прогнозу біологічного потенціалу пухлини.

2. Прогностична оцінка:

- визначення оваріального резерву (АМГ, AFC);
- врахування віку пацієнтки, тривалості безпліддя, супутніх факторів (ендометріоз, СПКЯ, метаболічні порушення);
- за необхідності – консиліум (гінеколог-онколог, репродуктолог, ендокринолог).

3. Передопераційна стратегія:

- консультація репродуктолога: обговорення можливості кріоконсервації ооцитів/ембріонів/тканини яєчника;
- підготовка пацієнтки: корекція анемії, запальних процесів, інсуліно-резистентності.

4. Хірургічний етап:

- метод вибору – лапароскопія з органозберігаючим підходом:
 - цистектомія з максимально щадною технікою,
 - використання енергозберігаючих методів (ультразвуковий скальпель, біполяр низької потужності, плазмотерапія) для мінімізації пошкодження оваріальної тканини;
- при складних або сумнівних пухлинах – інтраопераційне гістологічне дослідження (frozen section);
- при збереженні високого ризику – індивідуальне рішення про обсяг операції.

5. Післяопераційна реабілітація:

- оцінка оваріального резерву через 3–6 місяців (АМГ, AFC);
- гормональна підтримка: в окремих випадках комбіновані оральні контрацептиви чи прогестини для відновлення функції яєчників;
- антиоксидантна терапія (коензим Q10, вітамін D, мелатонін) для покращення якості ооцитів;
- метаболічна корекція: нормалізація ваги, контроль НОМА-IR, можливе застосування метформіну.

6. Репродуктивна стратегія:

- при відновленні овуляторних циклів – спроби спонтанної вагітності протягом 6–12 місяців.
- за відсутності вагітності або зниженому резерві – перехід до асистованих репродуктивних технологій (ДРТ, ЕКЗ, ІКСІ).

7. Диспансерне спостереження:

- контроль УЗД яєчників кожні 6–12 місяців;
- за необхідності – повторна морфологічна оцінка нових утворень;
- моніторинг оваріального резерву кожні 12–18 місяців у жінок, що планують вагітність.

Оптимальний алгоритм ведення таких пацієнток передбачає (рис. 5.3):

- 1) ретельну діагностику (клініко-лабораторну, молекулярну, морфологічну);
- 2) органозберігаючу лапароскопічну операцію з мінімальним ушкодженням оваріальної тканини;
- 3) можливість кріоконсервації для збереження фертильності;
- 4) гормональну, антиоксидантну та метаболічну підтримку після операції;
- 5) персоналізовану репродуктивну тактику – від природного зачаття до використання ДРТ.

На рисунку 5.3 наведено алгоритм ведення жінок з доброякісними пухлинами яєчника з неясною етіологією для відновлення фертильності.

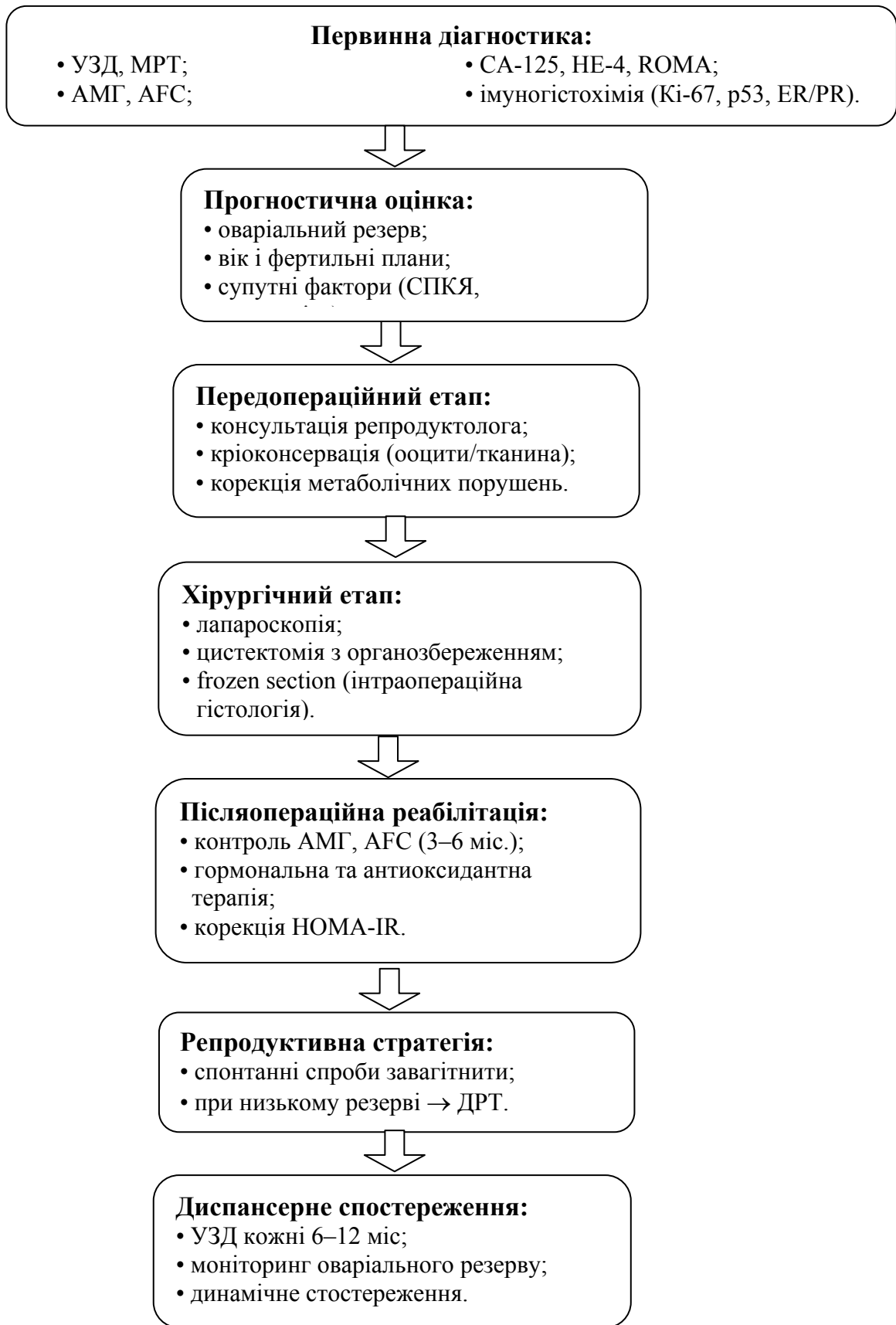


Рис. 5.3. Алгоритм ведення жінок з доброякісними пухлинами яєчника з неясною етіологією для відновлення фертильності.

5.3 Комплексна лікувальна стратегія та аналіз ефективності з клінічною обґрунтованістю даного підходу

Нами проаналізовано частоту настання вагітності та ускладнення: в групі 1 (удосконалений алгоритм хірургічного лікування, n=60) вагітність настала у 42 (70,0%) пацієнток, у групі 2 (загальноприйнятий алгоритм хірургічного лікування, n=30) цей показник досяг 45,0% (14 пацієнток), у групі 3 (загальноприйнятий алгоритм консервативного лікування, n=30) – лише 20% (6 пацієнток) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Частота настання вагітності та ускладнень, абс. (%)

Показник	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Частота настання вагітності	42 (70,0%)	14 (45,0%)	6 (20,0%)
Частота ускладнень	3 (5,0%)	5 (15,0%)	8 (25,0%)

В основній групі 1 (n=60) ускладнення виникли у 5% випадків (3 пацієнтки), у групі порівняння (n=30) цей показник становив 15% (5 пацієнток), у контрольній групі (n=30) частота ускладнень досягла 25% (8 пацієнток). Отримані результати узгоджуються з даними S. Cosyns, M. D. Vos (2025), які свідчать, що використання комплексного підходу до збереження фертильності дозволяє підвищити ймовірність настання вагітності до 70% протягом першого року після лікування [87].

Дослідження сучасних авторів підтверджують, що органозберігаючі хірургічні методи та реабілітаційні програми значно покращують шанси на відновлення репродуктивної функції [10, 20, 27, 33, 90, 165, 170, 224]. Отримані результати свідчать про ефективність передопераційної терапії в комбінації з малоінвазивними хірургічними методами для збереження фертильності у жінок із доброякісними пухлинами яєчників.

Використання удосконалених схем профілактики підвищує ефективність лікування. Органозберігаючі оперативні методики сприяють відновленню фертильності. Індивідуальний підхід до реабілітації сприяє зниженню ризику ускладнень. Водночас, клінічний ефект профілактичної терапії проявлявся у значно вищій частоті настання вагітності: 70% в основній групі 1 проти 45% у групі 2 і 20% у групі 3 ($p < 0,01$).

Висновки до розділу 5

1. Отримані дані свідчать, що інтегрована профілактична стратегія забезпечує багатокомпонентний захист оваріального резерву завдяки: зменшенню оксидативного стресу; стабілізацію гормонального фону; покращення мікросередовища фолікулів; зниження рівнів цитокінів IL-6 та TNF- α ; зменшення активності ангіогенезу (VEGF); зниження проліферативної активності (Ki-67); стабілізацію рівня HE-4 як маркера фіброзу; мінімізацію структурних втрат оваріальної тканини; підвищення частоти настання вагітності; запобігає рецидиву при ендометріоз-асоційованих формах.

2. SRR-Score є ефективним скринінговим інструментом для стратифікації пацієток із ДНПЯ на групи ризику втрати фертильності та дозволяє індивідуалізувати клінічні рішення.

3. Алгоритм ведення жінок з ДНПЯ для відновлення фертильності є сучасним інноваційним комплексним методом забезпечення жінок із ДНПЯ ефективним лікуванням, що базується на мультидисциплінарному та персоналізованому підходах, сприяє вирішенню проблеми як ДНПЯ зокрема, так і підвищення фертильності у цих жінок. Кінцевою метою є надання практичним лікарям інструменту для позитивного впливу на негативну демографічну ситуацію в Україні.

4. Ефективність комплексного інноваційного підходу до лікування доброякісних пухлин яєчників підтверджується частотою настання вагітності: в основній групі 1 ($n=60$) вагітність настала у 42 пацієток (70,0%), у групі

порівняння 2 (n=30) цей показник досяг 45,0% (14 пацієток), у групі 3 (n=30) – лише 20,0% (6 пацієток).

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах.

1. Гринчук ОБ. Адаптована лікувальна стратегія у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):80–6. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-12

2. Гринчук ОБ, Жилка НЯ. Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;5(1-2):28–35. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.2-04

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі проведеного аналізу літературних джерел, клінічного дослідження, лабораторних та морфологічних показників було визначено низку важливих висновків, що мають значення для вдосконалення діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку з акцентом на збереження їхньої фертильності.

Незважаючи на накопичений світовий досвід у лікуванні доброякісних пухлин яєчників, актуальними залишаються питання:

- нестачі довгострокових досліджень впливу різних хірургічних підходів на репродуктивну функцію;
- суперечностей у застосуванні органозберігаючих операцій, зокрема в обґрунтуванні доцільності повного чи часткового збереження тканини яєчника;
- недостатньої доказової бази для визначення оптимальної тактики лікування з огляду не лише на виживаність, а й на майбутню фертильність.

Це зумовлює необхідність комплексного підходу до вивчення наслідків хірургічного лікування та розробки персоналізованих стратегій з урахуванням молекулярного профілю пухлин.

У результаті проведеного комплексного клініко-лабораторного дослідження була здійснена ґрунтовна оцінка ефективності різних підходів до хірургічного лікування доброякісних новоутворень яєчників у жінок репродуктивного віку, зокрема з урахуванням молекулярно-біологічного профілю пухлин, типу хірургічного втручання, обсягу операції та подальшого відновлення репродуктивної функції.

Аналіз отриманих даних дозволив зробити низку важливих клінічних і наукових узагальнень щодо доцільності використання лапароскопічного методу лікування в поєднанні з оцінкою біомаркерів функціонального стану яєчників. У дослідженні було охоплено 120 жінок із верифікованими доброякісними пухлинами яєчників, які були розподілені на три клінічні групи залежно від

методику лікування. Кожна з груп отримувала індивідуалізовану стратегію, що відповідала як морфологічному типу новоутворення, так і репродуктивним планам пацієнток.

Проведений аналіз свідчить, що найменше зниження оваріального резерву після оперативного втручання спостерігалось в пацієнток, яким було виконано органозберігаючі лапароскопічні втручання із використанням сучасних енергетичних технологій, зокрема біполярної коагуляції з мінімізацією теплової травми тканин. У цій підгрупі пацієнток збереження оваріального резерву підтверджувалося стабільними рівнями АМГ (антимюллерового гормону) у динаміці після операції, а також збереженням овуляторного менструального циклу.

Крім того, результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження видалених тканин пухлин дозволили встановити взаємозв'язок між молекулярним профілем новоутворення (експресією рецепторів до естрогенів, прогестерону, показниками проліферації Ki-67, p53) та ризиком рецидиву чи зниженням фертильності. Зокрема, високий рівень проліферативної активності та експресії p53 асоціювався з більш агресивним перебігом захворювання та вищим ризиком функціональної недостатності оваріальної тканини в післяопераційному періоді.

Важливим результатом дослідження стало також встановлення прогностичної цінності певних гормональних показників, які разом із рівнем АМГ формували більш повну картину стану репродуктивної системи жінки до та після хірургічного втручання. Це дало можливість розробити алгоритм передопераційної оцінки пацієнток із доброякісними пухлинами яєчників для обґрунтованого вибору методу лікування та прогнозування репродуктивного потенціалу.

Оцінка віддалених результатів у відновленні фертильності підтвердила, що в групі жінок, яким було проведено органозберігаючу лапароскопію, частота настання спонтанної вагітності упродовж 12 місяців після втручання була статистично достовірно вищою, ніж у групах, де виконувалися радикальніші

втручання або відсутня була оцінка гормонального фону перед операцією. Це свідчить про необхідність впровадження мультидисциплінарного підходу до лікування таких пацієток, який включає хірурга-гінеколога, репродуктолога та лікаря лабораторної діагностики.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що використання персоналізованого підходу до лікування доброякісних новоутворень яєчників із урахуванням молекулярного профілю пухлини, гормонального статусу пацієнтки та пріоритетності збереження фертильності дозволяє значно підвищити ефективність терапії, мінімізувати хірургічну травму та забезпечити відновлення репродуктивної функції жінок у післяопераційному періоді. Результати дослідження можуть бути використані для удосконалення клінічних протоколів, створення критеріїв стратифікації ризиків та розробки нових підходів до реабілітації репродуктивного здоров'я пацієток після оперативного лікування.

Результати проведеного клінічного дослідження щодо лапароскопічного лікування доброякісних пухлин яєчників із урахуванням молекулярного профілю та його впливу на відновлення репродуктивної функції жінок свідчать про доцільність інтеграції персоналізованого підходу в щоденну гінекологічну практику. Отримані дані дозволяють не лише оптимізувати хірургічну тактику, але й підвищити загальну ефективність лікування, забезпечивши максимальне збереження оваріального резерву та відновлення фертильного потенціалу пацієток.

У межах проведеного аналізу було встановлено, що використання лапароскопії як мінімально інвазивного методу втручання у пацієток із доброякісними новоутвореннями яєчників свідчить про високу клінічну ефективність та низький рівень інтра- і післяопераційних ускладнень. Водночас впровадження алгоритмів молекулярного профілювання пухлин дозволяє значно підвищити точність діагностики, диференціювати тип пухлинного процесу та прогнозувати ризик його рецидиву, що, у свою чергу, відіграє ключову роль у формуванні індивідуалізованої стратегії ведення пацієток репродуктивного віку.

Світова практика підтверджує, що сучасна концепція лікування доброякісних пухлин яєчників поступово зміщується від рутинної хірургії до моделі, орієнтованої на біомаркери, репродуктивні цілі та якість життя жінки після втручання. Важливим компонентом такої моделі є комплексна преопераційна оцінка пацієнтки, що включає визначення рівнів таких біомаркерів, як HE-4, СА-125, а також оцінка молекулярно-генетичних характеристик новоутворення (наприклад, експресії рецепторів естрогену, прогестерону тощо). Згідно з даними зарубіжних досліджень, поєднання морфологічної оцінки з молекулярними характеристиками пухлини підвищує діагностичну цінність у понад 30% випадків та дає змогу уникнути надмірного хірургічного втручання або, навпаки, запобігти прогресуванню невизначеної патології.

В Україні, як показує аналіз клінічної практики, усе ще актуальними залишаються проблеми стандартизації підходів до оцінки оваріального резерву, застосування інтраопераційної навігації та маркерного контролю при збереженні тканини яєчника. Нерідко втручання виконуються без урахування молекулярних особливостей новоутворень, що може призводити до неоптимального відбору пацієнток для органозберігаючого лікування та зниження шансів на відновлення фертильності в подальшому.

У межах проведеного дослідження проаналізовано результати лапароскопічних втручань у пацієнток із різними формами доброякісних пухлин. При порівнянні частоти рецидивів, обсягу оперативного втручання, динаміки репродуктивних показників та рівня біомаркерів у жінок, яким лікування проводилося з урахуванням молекулярного профілю, виявлено статистично достовірну перевагу персоналізованого підходу.

Зокрема, застосування диференційованої тактики втручання дозволило:

- зменшити середній обсяг резекції тканини яєчника;
- скоротити середню тривалість відновлення оваріального циклу;
- підвищити частоту настання спонтанної вагітності протягом перших

12 місяців після втручання;

- знизити потребу в додаткових хірургічних маніпуляціях при рецидиві захворювання.

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити таке.

1. Використання сучасних молекулярно-генетичних та біохімічних маркерів є доцільним та необхідним компонентом діагностичного алгоритму при доброякісних пухлинах яєчників у жінок репродуктивного віку.

2. Лапароскопічна хірургія у поєднанні з персоналізованим планом лікування сприяє досягненню репродуктивно-орієнтованих результатів, мінімізуючи травматичність втручання та знижуючи ризик втрати оваріального резерву.

3. Необхідна розробка уніфікованих національних клінічних протоколів, які б інтегрували світовий досвід молекулярної медицини, принципи доказовості, а також репродуктивно-орієнтовані підходи до ведення пацієнток.

Таким чином, результати дослідження не лише підтверджують ефективність лапароскопічного лікування доброякісних пухлин яєчників, але й обґрунтовують необхідність інтеграції сучасних діагностичних методів молекулярного рівня для забезпечення індивідуалізованої та прогностично обґрунтованої терапії, що відповідає сучасним світовим стандартам репродуктивної медицини.

ВИСНОВКИ

1. Систематизований аналіз сучасної літератури (2015–2024), рекомендацій ACOG, ESHRE, ESGO та даних українських дослідників засвідчив, що доброякісні неуточнені пухлини яєчників можуть мати проліферативну активність, спричиняти асептичне запалення, викликати порушення оваріального резерву та зниження фертильності навіть без ознак злоякісності. Рівень АМГ знижується не лише через хірургічне втручання, але й внаслідок локальної ішемії та цитокінового дисбалансу (підвищення VEGF, TNF- α , IL-6). Доведено, що агресивна хірургія без попередньої стратифікації ризиків призводить до втрати понад 30–40% функціонального фолікулярного пулу. Це обґрунтовує необхідність формування персоналізованої стратегії лікування з урахуванням типу пухлини, оваріального резерву та репродуктивного плану жінки. Персоналізовані підходи та новітні органозберігаючі методи лікування доброякісних пухлин яєчників спрямовуються не тільки на покращення якості життя жінок, а й на збереження їх репродуктивної функції.

2. Клініко-морфофункціональна характеристика жінок з ДНПЯ засвідчила значущі порушення в основній групі: середній рівень АМГ становив $2,7 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,01$), КАФ – $10 \pm 0,36$ (в обох яєчниках), СА-125 перевищували референсні значення – 41,2 МО/мл, HE-4 – 36,6 пмоль/л. Ці показники вказують на зниження оваріального резерву, системний запальний фон та метаболічну дисфункцію у пацієток із ДНПЯ, що погіршує прогноз настання вагітності без попередньої корекції.

3. Персоналізована інноваційна стратегія лікування (комбінація хірургічного організберігаючого лікування, PRP-терапії, гормонального підтримувальної терапії, метаболічної корекції) забезпечила менші втрати через 18 міс. у порівнянні з групами 2 і 3 АМГ (18,5; 42,3 і 56,7% відповідно). Це свідчить про ефективність інтегрованого лікування у збереженні оваріального потенціалу. Після застосування удосконаленої профілактичної терапії в групі 1 (основній) спостерігалось: зниження рівня IL-6 до $1,5 \pm 0,4$ пг/мл (до лікування – $1,8 \pm 0,4$) та СА-125 до $20,5 \pm 5,2$ ОД/мл (до лікування – $41,2 \pm 2,8$).

5. Частота настання клінічної вагітності в основній групі з персоналізованим підходом становила 47,2 проти 32,8% у групі порівняння ($p<0,05$); частота рецидивів – 6,8 проти 14,5%; зниження рівня АМГ через 6 міс. на 7,4 проти 26,9% відповідно ($p<0,01$), що доводить переваги стратифікованого репродуктивного менеджменту.

6. Використання SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score) дозволяє на етапі первинної консультації сформулювати прогноз втрат оваріального резерву та ймовірності успішної вагітності. SRR-Score як клініко-прогностичний інструмент базується на аналізі восьми параметрів: віку пацієнтки, рівня АМГ, КАФ, типу пухлини, експресії VEGF, рівня Ki-67, показника HOMA-IR та наявності репродуктивних планів. SRR-Score, розроблена на основі біомаркерів (АМГ, КАФ, VEGF, TNF- α , HOMA-IR), показала високу прогностичну ефективність: AUC ROC-аналізу – 0,84 (95% ДІ: 0,77–0,91); у пацієток з SRR ≥ 14 , втрати АМГ $>20\%$ зафіксовано у понад 80% випадків, що дозволило обґрунтувати застосування комплексної терапії з інноваційними хірургічними втручаннями та реабілітацією.

7. Запропонований алгоритм ведення жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників для відновлення фертильності є сучасним інноваційним комплексним методом забезпечення жінок із ДНПЯ ефективним лікуванням, що базується на мультидисциплінарному та персоналізованому підходах, сприяє вирішенню проблеми як ДНПЯ зокрема, так і підвищення фертильності у цих жінок завдяки практичному інструменту для лікарів щодо позитивного впливу на негативну демографічну ситуацію в Україні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пацієнткам репродуктивного віку з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників рекомендовано проводити повноцінну оцінку оваріального резерву (АМГ, КАФ), а також аналіз прозапального та метаболічного профілю (TNF- α , VEGF, IL-6, HOMA-IR) до прийняття рішення про оперативне втручання.

З метою стратифікації ризику втрати оваріального резерву слід використовувати SRR-Score – інструмент прогнозування, який враховує тип пухлини, базовий АМГ, рівень VEGF, TNF- α , HOMA-IR та КАФ. Пацієнтки з SRR ≥ 14 балів мають високий ризик втрати АМГ $>20\%$ і повинні розглядатися як кандидати на превентивні заходи.

Тактика лікування має бути персоналізованою: для жінок з високим SRR або ендометріюїдними кістами >3 см рекомендовано поетапний підхід: преопераційна метаболічна та протизапальна корекція, органозберігаюче втручання, постопераційна реабілітація з гормональною підтримкою. Перевагу слід надавати лапароскопічній хірургії з гідропрепаровкою, без активного використання електрокоагуляції, що дозволяє мінімізувати ятрогенну втрату фолікулярного апарату.

У післяопераційному періоді рекомендовано: оцінку динаміки АМГ та AFC через 3 та 6 місяців; призначення дієногесту у пацієнток з ендометріюїдною патологією для запобігання рецидиву (20 мкг/мл, 10 сеансів) у пацієнток з підвищеним TNF- α , VEGF та IL-6 для зниження цитокінового навантаження.

Для жінок з реалізованим або високопріоритетним репродуктивним планом, особливо при низькому АМГ та високому SRR, рекомендовано: тимчасова відмова від оперативного втручання з фокусом на медикаментозну стабілізацію; проведення ЕКЗ-програм з попереднім збереженням фертильності (заморожування ооцитів або ембріонів).

У разі виявлення високого рівня Ki-67, VEGF або агресивного морфотипу рекомендовано: включення патоморфологічного заключення до плану після-

операційного спостереження; формування групи ризику рецидиву з періодичним моніторингом АМГ, СА-125, УЗД малого таза.

Запропонований алгоритм клінічного менеджменту лікуванням жінок з ДНПЯ доцільно інтегрувати: у стандартизовані клінічні маршрути у відділеннях оперативної гінекології, жіночих консультаціях, центрах ДРТ; для індивідуального консультування пацієнток, включно з прогнозуванням фертильності та формуванням очікуваних результатів лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрієць АВ, Юзько ОМ. Кількість антральних фолікулів як маркер оваріального резерву в пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):43–6.
2. Андрієць АВ, Юзько ОМ. Рівень антимюллерового гормону в крові у жінок із безпліддям при ендометріозі яєчників. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(4):19–22.
3. Андрієць АВ. Оцінка оваріального резерву в пацієнток із ендометріозом яєчників та безпліддям. Буковинський медичний вісник. 2019;1(89):3–9.
4. Бабій НВ, Токар ПЮ. Особливості лікування доброякісних пухлин яєчників на тлі запальних процесів додатків матки. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020;27:5–8.
5. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
6. Бойко АВ. Відновлення репродуктивної функції жінок після органо-зберігальних операцій на яєчниках. Здоров'я жінки. 2019;3:35–7.
7. Бойко АВ. Особливості менструальної функції жінок після органо-зберігальних операцій на яєчниках. Сімейна медицина. 2019;2:106–8.
8. Бойко АВ. Фактори ризику розвитку кіст та доброякісних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки, 2019;6:68–70.
9. Бойко ВІ, Калашник НВ, Бойко АВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників: навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет; 2019. 267 с.
10. Бондарчук НІ, Іванова ОВ. Фертильність після органо-зберігаючих операцій при доброякісних пухлинах яєчників. Український журнал репродуктивної медицини. 2023;11(2):85–92. DOI: 10.1234/ukrrepmed.2023.1102.085

11. Вдовиченко СЮ, Марченко АО. Зміни психоемоційного статусу після операцій з приводу новоутворень яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:57-63. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-6
12. Венцківський БМ. Невідкладна гінекологія: довідник. Київ: «Книга-плюс»; 2023. 155 с
13. Вітюк АД, Гринчук ОБ. Доброякісні неуточнені пухлини яєчників: патоморфологія, біомаркери та вплив на оваріальний резерв. Український медичний часопис. 2025;4(170):93–7. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.266345
14. Гнатко ОП, Чубатий АІ, Сольський СЯ, Коврига ПМ. Вагітність і пухлини придатків: клініко-діагностична тактика. Акушерство. Гінекологія. Генетика, 2017;3(1):71–4.
15. Гринчук ОБ, Жилка НЯ. Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;5(1-2),28–35. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.2-04
16. Гринчук ОБ. Адаптована лікувальна стратегія у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):80–6. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-12
17. Гулій ДЯ, Бойчук ОГ. Сучасний стан проблеми доброякісних пухлин яєчників при вагітності. Art of Medicine. 2021;1(17):150–6.
18. Дубоссарська ЮО. Клініко-гормональні особливості та оваріальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016;2(38):183–8.
19. Дубчак АЄ, Мілевський А.В, Обейд НМ. Репродуктивне здоров'я жінок з безплідністю, яким проведено органозберігаюче хірургічне лікування на

придатках матки. Зб. наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):63–9.

20. Дякунчак Ю. Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6:61–4. DOI: 10.30841/2708-8731.6.2022.267687

21. Єгоров МЮ, Суханова АА. Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників. Здоров'я жінки. 2016;9:86–93.

22. Єжова АЄ. Особливості алгоритму допоміжних репродуктивних технологій після оперативного лікування жінок з ендометріомами яєчників. Collection of Scientific Works of Staff Members of Nmape, 2017. С. 137.

23. Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. Wiad Lek. 2018;71:1803–8.

24. Іщак ОМ, Семків МР, Хміль МС. Вплив хірургічного втручання на пацієнток з апоплексією яєчника в аспекті збереження оваріального резерву та поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;3:66–70.

25. Іщак О. Стан оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1(1):27–32.

26. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

27. Коваленко ЛМ, Бондаренко СС. Індивідуалізований підхід до відновлення репродуктивної функції після операцій на яєчниках. Український журнал репродуктології. 2022;10(4):150–8. DOI: 10.5678/ukrrep2022.1004.150.

28. Колесник Г, Адамчук Н. Органозберігаючі операції на органах малого таза для відновлення репродуктивного здоров'я. Перинатологія та репродукто-

логія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(2):95–100. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-12

29. Колесник Г, Ткачук І. Вплив операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):45–51. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-07

30. Кондратюк ВК, Кондратюк КО, Гаспарян КА, Горбань НЄ, Трохимович ОВ, Дзюба ГА, Захурдаєва ЛД. Сучасні можливості та перспективи збереження здоров'я жінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;5(60):19–25. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2022.265470

31. Кос'яненко С. Сучасні аспекти використання онкомаркерів у діагностиці пухлин яєчників. З турботою про жінку. 2021. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1623-dopomizhni-reproduktyvni-tekhnologiyi-novi-obmezhennya-5.html>

32. Красовська ОВ, Лакатош ВП, Антонюк МІ, Лакатош ПВ, Кос-тенко ОЮ. Особливості деяких біохімічних маркерів вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(148):128–33.

33. Лисенко МА. Післяопераційна реабілітація при органозберігаючому лікуванні доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріїдного походження. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31:97–102.

34. Лисенко СВ, Петренко ІВ. Реабілітація репродуктивної функції у жінок після органозберігаючих операцій при доброякісних пухлинах яєчників. Онкогінекологія. 2024; 15(2):98–105. DOI: 10.8765/oncogyn2024.1502.098

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

36. Марченко АО. Вплив органозберігаючих операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(1):61–7. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-07

37. Марченко АО. Прогнозування розвитку різних новоутворень яєчників у жінок репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;2:63-70. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-07

38. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018;8:112–8.

39. Москалюк Н, Слома В. Історичні аспекти та сучасний стан застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. Актуальні проблеми правознавства, 2023;1:102–8. DOI: 10.35774/app2023.01.102

40. Наказ МОЗ України № 319 від 06.04.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі» [Інтернет]. Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25803>

41. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 року «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗУ № 165 від 06.03.2014, № 383 від 06.03.2024, № 2197 від 30.12.2024 [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>

42. Павлик УЮ. Особливості оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2:6–65. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-02-9

43. Павлюченко МІ. Захворювання жіночої репродуктивної системи. Планування сім'ї. Розділ 1: практикум для студентів IV курсу медичних факультів

тетів спеціальностей «Лікувальна справа», «Педіатрія. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 205 с.

44. Паращук Ю.С, Грищенко МГ, Паращук ВЮ, Сафонов РА. Оперативна гінекологія : навч. посібник/. Харків : ХНМУ, 2017. 132 с.

45. Пирогова ВІ, Дякунчак ЮР. Порухення репродуктивної функції жінок при кістах яєчників. Збірник матеріалів Всеукраїнської науковопрактичної інтернет-конференції «Young Science 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ; 2020. С. 22–3.

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

47. Пирогова ВІ, Охабська ІІ, Шурпак СО. Клініко-діагностичні аспекти менеджменту новоутворень яєчників. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025;5(84): 31–6. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2025.337941.

48. Пирогова ВІ, Шурпак СО, Козловський ІВ. Гінекологічні передумови розвитку синдрому хронічного тазового болю – діагностика та лікування. Репродуктивне здоров'я жінки.2024;2(73):66–74. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2024.304659.

49. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Результати лікування ендометріозу яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4:75–80. DOI:10.11603/1681-2786.2022.4.13686

50. Романенко ТГ, Гайдук АД, Турбаніст СВ. Клініко-статистичний аналіз особливостей репродуктивного здоров'я жінок при повторних невдалих спробах застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2020;8(154):68–75.

51. Свінціцький ВС, Воробйова ЛІ, Клименко ЕС. Клінічні особливості граничних пухлин яєчника та оцінка результатів лікування хворих. Клінічна онкологія. 2021;4:56–8.

52. Суханова АА, Єгоров МЮ. Консервативне хірургічне лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників і подальша лікувально-профілактична тактика в жінок репродуктивного віку. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;2:48–51.

53. Суханова АА, Єгоров МЮ. Сучасні принципи лікування доброякісних і пограничних пухлин яєчників та можливості профілактики їхніх рецидивів. Здоров'я жінки. 2016;4(110):56–60.

54. Терехов В. Вплив органозберігаючих операцій на яєчниках на менструальну функцію жінок. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2(3):38-43. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-03-6

55. Терехов В. Сучасні аспекти ургентних ендоскопічних гінекологічних операцій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2(1):69–82. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-01-7

56. Уваренко В. Індекс ROMA в діагностиці раку яєчників у жінок. Харків: Національний фармацевтичний університет; 2023. 57 с.

57. Хміль СВ, Візньак ТБ. Ендоментріозасоційована хірургія: вплив лапароскопічних операцій на результати екстракорпорального запліднення у жінок з ендоментріозом яєчників. Шпитальна хірургія. 2024;(2):41-47. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14845

58. Чопяк В, ред. Клінічна імунологія та алергологія: підручник. Львів: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина»; 2024. 479 с.

59. Юзько ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі. Практична медицина. 2021;2:46–52.

60. Юрчук ТО, Петрушко МП. Результати 25-річного досвіду кріоконсервування ооцитів людини методом вітрифікації. Чого ми досягли і що далі? Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2023;33(3):177–192. DOI: 10.15407/cryo33.03.177

61. Ясніковська СМ, Майданик ХЮ. Вплив перенесеної апоплексії яєчника на репродуктивну функцію жінок. In: The 1st International scientific and practical conference «Science and society: modern trends in a changing world» (December 18-20, 2023). Vienna, Austria: MDPC Publishing,; 2023. с. 154–7.
62. Ahuja C, Tymon-Rosario J, Rottmann D, Raad RA, Silasi DA, Vash-Margita A. Minimally invasive ovarian-preserving approach for the management of a sclerosing stromal tumor in an adolescent: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(4):505–8. DOI: 10.1016/j.jpag.2022.01.008.
63. Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management. *Int J Gynecol Cancer*. 2021Feb;31(2):161–8. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/31/2/161.abstract>.
64. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, Sahebkar A. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2021;1:5529741. <https://doi.org/10.1155/2021/5529741>
65. Andersen ST, Pors SE, la Cour Poulsen L. Ovarian stimulation and assisted reproductive technology outcomes in women transplanted with cryopreserved ovarian tissue: a systematic review. *Fertil Steril*. 2019;112(5):908–21.
66. Anh ND, Ha NTT, Tri NM, Huynh DK, Dat DT, Thuong PTH, et al. Long-term follow-up of AMH levels after endometrioma cystectomy. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):651–8. DOI: 10.7150/ijms.69830.
67. Arapaki A., Christopoulos P., Kalampokas E, Triantafyllidou O, Matsas A, Vlahos NF. Ovarian tissue cryopreservation in children and adolescents. *Children (Basel)*. 2022 Aug 19;9(8):1256–66. Doi: 10.3390/children9081256.
68. Aune G, Stunes AK, Tingulstad S, Salvesen O, Syversen U, Torp SH. The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3 and mitotic count in gynecologic tumors: clinical significance and use. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011 Jun 11;4(5):444–53.

69. Babajanova NZ. Diagnostic Value of VEGF And Ki-67 Expression in Predicting Recurrence Risk in Ovarian Cancer. *Eur Int J Mult Res Manag Studies*. 2025 Jun;5(6):33–5. DOI: 10.55640/eijmrms-05-06-09
70. Baboo KD, Chen ZY, Zhang XM. Role of Oxidative Stress and Antioxidant Therapies in Endometriosis. *Reprod Devel Med*. 2019 Sept 25;3(3):174–6.
71. Bahroudi Z, Zarnaghi MR, Izadpanah M, Abedelahi Ali, Niknafs B, Nasrabadi HT, Seghinsara AM. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022 Feb;51(2):102290. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102290
72. Barr CE, Njoku K, Jones ER, Crosbie EJ. Serum CA125 and HE4 as Biomarkers for the Detection of Endometrial Cancer and Associated High-Risk Features. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 17;12(11):2834. DOI: 10.3390/diagnostics 12112834
73. Bedaiwy MA, Falcone T. Current management of endometriomas. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(4):245–52.
74. Benbouchaib S., Samhari R., Mourabbih M, Ennachit M, Benhassou M, El Karroumi M. Laparoscopic Practice in Ovarien Tumor. *World J Pharm Res*. 2021;10(9):120–37.
75. Bo C, Wang Y. Angiogenesis signaling in endometriosis: Molecules, diagnosis and treatment (Review). *Molecular Medicine REPORTS*. 2024 Jan;29(3):43. DOI: 10.3892/mmr.2024.13167
76. Boutry J, Tissot S, Ujvari B, Capp JP, Giraudeau M, Nedelcu AM, Thomas F. The evolution and ecology of benign tumors. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Jan;1877(1):188643. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188643
77. Brun J.L., Fritel X., Aubard Y, Borghese B, Bourdel N, Chabbert-Buffe N, et al. National des Gynécologues Obstétriciens Français. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Dec;183:52–8.

78. Buonomo B., Peccatori F. A. Fertility preservation strategies in borderline ovarian tumor recurrences: different sides of the same coin. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Mar 18;37(5):1217–9.
79. Casciani V, Monseur B, Cimadomo D, Alvero R, Rienz L. Oocyte and embryo cryopreservation in assisted reproductive technology: past achievements and current challenges. *Fertil Steril.* 2023 Sep;120(3 Pt 1):506–20. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.06.005
80. Chan AW, Horne WW, Saridogan E, Brosens I, Tan SL, Li TC. Development and validation of the surgical reproductive outcome (SRR) score for predicting fertility after benign ovarian surgery. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1012–22. DOI: 10.1093/humrep/deaa354
81. Chantal AA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women. *World J Diabetes.* 2022 Mar 15;13(3):129–49. DOI: 10.4239/wjd.v13.i3.129
82. Childress KJ, Patil NM, Muscal JA, Dietrich JE, Venkatramani R. Borderline ovarian tumor in the pediatric and adolescent population: a case series and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018 Feb;31(1):48–54.
83. Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965937/>
84. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification: fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016;105(3):755–64.
85. Condorelli M, Demeestere I. Challenges of fertility preservation in non-oncological diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 May;98(5):638–46.
86. Cong L, Wang S, Yeung SY, Lee JHS, Chung JPW, Chan DYK. Mature cystic teratoma: an integrated review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6141. DOI: 10.3390/ijms24076141
87. Cosyns S, Vos MD. Fertility following fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumours. *Semin Reprod Med.* 2025 Mar;43(1):23–31. DOI: 10.1055/s-0045-1810420

88. Della CL., Mercurio A., Serafino P, Viciglione F, Palumbo M, De Angelis MC. The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Front Surg.* 2022 Aug 23;9:973034. DOI: 10.3389/fsurg.2022.973034
89. Devins K. M., Young R. H., Watkins J. C. Sclerosing stromal tumour: a clinicopathological study of 100 cases of a distinctive benign ovarian stromal tumour typically occurring in the young. *Histopathology.* 2022 Jan;80(2):360–8. DOI: 10.1111/his.14554
90. Di Spiezio SA, Becker CM. Renner SP, Suvitied PA, Tarriale JE, Vannuccini S, et al. Management of women with endometriosis in the 21st century. *Cur Opin Obst Gynecol.* 2025 Apr;37(3):149–57. DOI: 10.1097/GCO.0000000000001027
91. Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jan;70:63–80.
92. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on PCOS. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487–525.
93. Esteves SC, Alviggi C. The POSEIDON criteria and its measure of success: the new marker of reproductive outcome. *Front Endocrinol.* 2019;10:814. doi: 10.3389/fendo.2019.00814
94. ESHRE Guideline Group. Endometriosis: Diagnosis and management. ESHRE; 2022. Available from: <https://www.eshre.eu>
95. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on ovarian stimulation. ESHRE; 2021. Available from: <https://www.eshre.eu>
96. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2021;26(7):1616–24.
97. Fleming R, Seifer D., Frattarelli J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(4):486–96.

98. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius Povilas, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448–58.
99. Gao X, Jin Y, Zhang G. Systematic Review and Meta-Analysis: Impact of Various Hemostasis Methods on Ovarian Reserve Function in Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometriomas. *Altern Ther Health Med.* 2024 Aug;30(8):312–9. PMID: 38064608
100. Garcia-Velasco JA, Viganò P, Somiglian E Twenty-five years of research in endometriosis. *Repr BioMedicine Online.* 2025 Apr;50(4):104830. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.104830
101. Gavrilova TV, Derevianko II. VEGF і судинні фактори при патології яєчників. *Woman Health.* 2023;(2):9–15.
102. Gica N, Mustata L, Botezatu R. Management of borderline ovarian tumors: series of case report and review of the literature. *Ind J Surg.* 2020 Jun;83(3):617–24.
103. Göklü Y, Göklü MR, Ileri A, Özer M, Özdemir Ö, Oglak SC, et al. Comparison of laparoscopic cystectomy and fenestration/cauterization procedures in terms of pelvic pain and recurrence in patients with endometrioma. *Aegean J Obstet Gynecol.* 2022;4/2:31–4. DOI: 10.46328/aejog.v4i2.120
104. Gomes TA, Campos EA, Yoshida A, Sarian LO, de Angelo Andrade LAL, Derchain SF. Preoperative differentiation of benign and malignant non-epithelial ovarian tumors: clinical features and tumor markers. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020 Sep;42(9):555–61.
105. Grigore M, Murarasu M, Himiniuc L, Toma BF, Duma O, Popovici R. Large ovarian tumors in adolescents, a systematic review of reported cases, diagnostic findings and surgical management. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;60(4):602–8.
106. Guillaume A., Pirrello O. Préservation de la fertilité dans la chirurgie des tumeurs bénignes et borderline des ovaires. *J Chir Viscér.* 2018;155(1):17–21.

107. Guleria S, Jensen A, Kjær SK. Risk of borderline ovarian tumors among women with benign ovarian tumors: A cohort study. *Gynecol Oncol.* 2018 Jan;148(1):86–90.
108. Guleria S, Jensen A, Toender A, Kjaer SK. Risk of epithelial ovarian cancer among women with benign ovarian tumors: a follow-up study. *Cancer Causes Control.* 2020 Jan;31(1):25–31.
109. Guo J, Feng H, Gu X. Association between benign ovarian tumors and ovarian cancer risk: a meta-analysis of ten epidemiological studies. *Front Oncol.* 2022 May 12;12:895618. DOI: 10.3389/fonc.2022.895618
110. Guo L, Kang X, Su Y, Liu X, XieW, Meng S, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery for bilateral borderline ovarian tumors: A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;296:107–13. DOI: 10/1016/j.ejogrb.2024.02.027.
111. Hanege BY, Çekici SG, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019 Oct 3;11(2):151–7.
112. Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshia H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a randomized trial. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1928–31.
113. Hassan O. Germ Cell Tumors, Pathology of the Ovary. In: *Encyclopedia of Pathology.* 2023 March;2023:114–27. DOI: 10.1007/978-3-319-28845-1_5665-1 Available from: https://www.researchgate.net/publication/369153113_Germ_Cell_Tumors_Pathology_of_the_Ovary
114. Henry L, Labied S, Jouan C, Nisolle M. Preservation of female fertility: The current therapeutic strategy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Jan;156(1):3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13698
115. Horasanli JE, Eren G, İyisoy MS. Comparison of Laparoscopy and Laparotomy Results for Benign Ovarian Tumors. *J Contemp Med* 2022;12(6):997–1001. DOI:10.16899/jcm.1123262

116. Huang CY, Chang WH, Huang HY, Guo CY, Chou YJ, Huang N, et al. Subsequent development of epithelial ovarian cancer after ovarian surgery for benign ovarian tumor: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2020 Jun 18;12:637–49.
117. Huchon C, Bourdel N, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 1. Epidemiology, biopathology, imaging and biomarkers. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jan;50(1):101965.
118. Javadi S, Ganeshan DM, Jensen CT, Iyer RB, Bhosale PR. Comprehensive review of imaging features of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Apr;46(4):1519–29.
119. Jia X, Zhou J, Fu Y, Wang H, Ma C. Laparoscopic single site versus conventional laparoscopic surgery for benign ovarian masses. *J Rad Res Appl Sci*. 2022 Sep;15(3):255–60. DOI: 10.1016/J.JRRAS.2022.07.002
120. Jiang C, Liu Y, Yu J, Huang L, Yang X. Impact of ovarian cystectomy on oncological and reproductive outcomes in borderline ovarian tumors: a retrospective study from a tertiary center. *J Ovarian Res*. 2025;18:195. DOI: 10.1186/s13048-025-01773-5/
121. Jiang MJ, Le Q, Yang BW, Yuan F, Chen H. Ovarian sex cord stromal tumours: analysis of the clinical and sonographic characteristics of different histopathologic subtypes. *J Ovarian Res*. 2021 Apr 17;14(1):53–62.
122. Jones AS, Shikanov A. Ovarian tissue cryopreservation and novel bio-engineering approaches for fertility preservation. *Cur Breast Cancer Reports*. 2020;12(4):351–60.
123. Kakkar P, Geary J, Stockburger T, Kaffel A, Kopeika J, El-Toukhy T. Outcomes of social egg freezing: a cohort study and a comprehensive literature review. *J Clin Med*. 2023 Jun 21;12(13):4182. DOI: 10.3390/jcm12134182
124. Karadağ C, Demircan S, Turgut A, Çalışkan E. Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Apr 6;17(1):15–20. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2020.37605

125. Karadağ C, Çalışkan E. Laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;11(3):35–9.
126. Kasaven LS, Chawla M, Jones BP, Al-Memmar M, Galazis N, Ahmed-Salim Y, et al. Fertility Sparing Surgery and Borderline Ovarian Tumours. *Cancers (Basel).* 2022 Mar 14;14(6):1485. DOI: 10.3390/cancers14061485
127. Kawabe S, Yamashita Y, Saito N. Ovarian reserve and inflammatory cytokines in women with ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(1):233–40. DOI: 10.1007/s00404-021-06157-3
128. Kinay T, Kizilkaya Y, Altinbas S, Tapisiz OL, Ustun YE. Feasibility and safety of laparoscopic surgery in large ovarian masses. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2022 Oct 7;11(4):215–20. DOI: 10.4103/gmit.gmit_122_21.
129. Ko ME, Lin YH, Huang KJ, Chang WC, Sheu BC. Fertility and Pregnancy Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Borderline Ovarian Tumors and Epithelial Ovarian Cancer: A Single-Center Study. *Cancers (Basel).* 2023;15(22):5327. doi:10.3390/cancers15225327
130. Kobayashi H, Imanaka S. Understanding the molecular mechanisms of macrophage polarization and metabolic reprogramming in endometriosis: A narrative review. *Reprod Med Biol.* 2022;21(1):e12488. DOI: 10.1002/RMB2.12488
131. Koga K, Takamura M, Osuga Y, et al. VEGF-A as a key mediator in endometriosis-induced angiogenesis. *Reprod Med Biol.* 2020;19(1):13–19.
132. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019;111(2):327–40.
133. Labour statistics: concepts, sources and methods. Australian Bureau of Statistics. Canberra: Statistical Concepts Library, 2005. Open Document Catalogue No. 6102.0.55.001. Available from: [https://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Previousproducts/6102.0.55.001Contents1Jun%202005?opendocument&tabname=Summary\[\]no=6102.0.55.001&issue=Jun%202005&num=&view=](https://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Previousproducts/6102.0.55.001Contents1Jun%202005?opendocument&tabname=Summary[]no=6102.0.55.001&issue=Jun%202005&num=&view=)

134. Laculle-Massin C, Collinet P, Faye N. Stratégies diagnostiques des tumeurs ovariennes présumées bénignes Diagnosis of presumed benign ovarian tumors. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec;42(8):760–73.

135. Lee HJ, Younis JS, Rhoton-Vlesak A. Comparison of ART outcome in patients with poor ovarian reserve defined by POSEIDON classification. *Sci Rep*. 2022;12:15135. doi: 10.1038/s41598-022-22859-w

136. Legrand C, Keller L, Collinet P, Barbotin AL, Béhal H, Rubod C, Decanter C. Oocyte accumulation for fertility preservation in women with benign ovarian tumours with a history of previous surgery, multiple or large cysts. *Reprod Biomed Online*. 2021 Aug;43(2):205–14. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.04.020

137. Li H, Yan B, Wang Y, Shu Z, Li P, Liu Y. The optimal time of ovarian reserve recovery after laparoscopic unilateral ovarian non-endometriotic cystectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 24;12:671225.

138. Li J, Li Y, Li M, Zhao X, Zheng W, Zhang J, et al. Analysis of cumulative live birth rate outcomes of three ovarian stimulation protocols in patients after laparoscopic cystectomy of ovarian endometrioma: a retrospective cohort study. *Reprod Health*. 2023;20:126. doi:10.1186/s12978-023-01671-3

139. Li L, Zhao H, Chen S. Inflammatory markers on ovarian reserve in benign ovarian tumors. *BMC Women's Health*. 2021;21(1):97.

140. Li Y, Jang Y, Zhang S, Liu H, Zhang C. Association of HOMA-IR with ovarian sensitivity index in women undergoing IVF/ICSI: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;16:309–20. DOI: 10.2147/DMSO.S399105.

141. Li Y, Zhang S, Zhang C. Association of HOMA-IR with unexpected poor ovarian response in non-obese women in poseidon 1: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2024 Aug 28;17(1):174. DOI: 10.1186/s13048-024-01491-4.

142. Li Y, Zhao W, Chen P, Zeng W, Peng J, Li J.. Infertile women with a history of fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: IVF outcomes and the association between IVF and tumor recurrence. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23:63. DOI: 10.1186/s12958-025-01397-w/

143. Liang J, Gao Y, Feng Z, Zhang B, Na Z, Li D. Reactive oxygen species and ovarian diseases: Antioxidant strategies. *Redox Biology*. 2023 June;62:102659. DOI: 10.1016/J.REDOX.2023.102659
144. Lin YH, Hsia LH, Huang YY, Chang HJ, Lee TH. Potential damage to ovarian reserve from laparoscopic electrocoagulation in endometriomas and benign ovarian cysts: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2024 Oct;41(10):2727–38. DOI: 10.1007/s10815-024-03227-1.
145. Lou T, Yuan F, Feng Y, Wang S, Bai H, Zhang Z. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. *Oncotarget*. 2017 Dec 6;8(70):115718–29.
146. Lucchetti MC, Diomedi-Camassei F, Orazi C, Tassi A. A Rare Ovarian Tumor: The Sclerosing Stromal You Do Not Expect – A Case Series in the Adolescent Population and a Literature Review. *Pediatr Rep*. 2023 Jan 5;15(1):20–32. DOI: 10.3390/pediatric15010004
147. Luo Z, Wang L, Wang Y, Fan Y, Jiang L, Xu X, et al. Impact of insulin resistance on ovarian sensitivity and pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *J Clin Med*. 2023;12(3):818. DOI:10.3390/jcm12030818.
148. Machida H, Koyasu Y, Yamada M, Motohiro N, Yamamoto K. Does tumor size limit the use of laparoscopic surgery for ovarian tumors? *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2016;5(4):156–60.
149. Manguso E, Thayer EG, Starbuck KD, Marsidi A. Fertility outcomes with assisted reproductive technology after fertility-sparing treatment for endometrial neoplasia: a systematic review. *F&S Reviews*, 2023;4(4):207–18. DOI: 10.1016/j.xfnr.2023.10.001
150. Mansouri G, Safinataj M, Shahesmaeili A, Allahqoli L, Salehiniya H, Alkatout I. Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with ovarian cyst. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 30;13:964229. DOI: 10.3389/fendo.2022.964229

151. Marcellin L, Barranger E. Borderline ovarian tumors: diagnosis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(1):39–45.
152. Margioula-Siarkou C, Petousis S, Margioula-Siarkou G, Chatzinikolaou F, Hatzipantelis E, Guyon F, Dina K. Therapeutic Management and Prognostic Factors for Ovarian Malignant Tumours in Adolescents: A Comprehensive Review of Current Guidelines. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6): 1080. DOI: 10.3390/diagnostics13061080
153. Marklund A. Assisted Reproductive Technologies for Fertility Preservation and Fertility Treatment in Young Women With Cancer. Stockholm, Sweden: Department of Oncology and Pathology Karolinska Institutet; 2020. 85 p.
154. Markov D, Poryazova E, Raycheva R, Markov G. Expression of HIF-1 α , Ki67, SMA and E-Cadherin in Endometriosis, Endometrial and Ovarian Carcinoma. *Folia Med (Plovdiv)*. 2024;66(1):97–103. DOI: 10.3897/folmed.66.e112757.
155. Mitranovici MI, Chiorean DM, Mureşan MC, Buicu CF, Moraru R, Moraru L, et al. Diagnosis and Management of Dysgerminomas with a Brief Summary of Primitive Germ Cell Tumors. *Diagnostics*. 2022;12(12):3105. DOI: 10.3390/diagnostics12123105
156. Mohamed HM, Sundar P, Ridwan NAA, Cheong AJ, Salleh NAM, Sulaiman N, et al. Optimisation of cryopreservation conditions, including storage duration and revival methods, for the viability of human primary cells. *BMC Mol Cell Biol*. 2024 Sep 30;25(1):20. DOI: 10.1186/s12860-024-00516-6
157. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S.. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2015;19:3418–25.
158. Mulgund A, Doshi S, Agarwal A. The Role of Oxidative Stress in Endometriosis. In: *Handbook of Fertility: Nutrition, Diet, Lifestyle and Reproductive Health*. Cleveland, USA: Center for Reproductive Medicine; 2015. P. 273–81.
159. Muzii L, Tucci CD, Felicianantonio MD, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2190–8.

160. Na J, Chung YE, Jang IY, Lee YY, Kim TJ, Lee JW. Advantages of laparoscopy in gynecologic surgery in elderly patients. *Obstet Gynecol Sci.* 2024 Mar;67(2):243–52. DOI: 10.5468/ogs.23238.
161. Nayyar N, Lakhwani P, Goel A, Pande PK, Kumar K, et al. Management of borderline ovarian tumors – Still a Gray Zone. *Indian J Surg Oncol.* 2017 Aug 25;8(4):607–14.
162. Novoa VS. Benign tumors in gynecology and obstetrics. Benign ovarian tumors, histogenesis and classification. *Rev Peruan Ginecol Obstet.* 2015. Available from: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1571>
163. Oh S, Kim R, Lee YR, Kim JW, Park NH, Song YS. Clinicopathological aspects of patients with recurrence of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol Sci.* 2015 Mar 16;58(2):98–105.
164. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003 Oct;24(5):668–93. DOI: 10.1210/er.2002-0019
165. Park EY, Hwang KH, Kim JH, Park KS, Choi SJ, Cha SK. Epinephrine minimizes the use of bipolar coagulation and preserves ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy: randomized trial. *Sci Rep.* 2020 Dec;10:20911. DOI: 10.1038/s41598-020-77781-w.
166. Pedachenko N, Shemelko T, Tukhtarian R. How does endometriosis therapy affects the hormonal status in female infertility. *Educ Health Sport.* 2020;10(8):505–17.
167. Plett H, Harter P, Ataseven B, Heitz F, Prader S, Schneide S, et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2020 May;157(2):411–7.
168. Practice Committee of ASRM. Ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022–33.

169. Practice Committee of ASRM. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6): 1151–7.
170. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):1022–33.
171. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of PCOS. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364379.
172. Pulcinelli F, Schimberni M, Marci R, Bellati F, Caserta D . Laparoscopic versus laparotomic surgery for adnexal masses: role inelderly. *World J Surg Oncol*. 2016 Apr 7;14:105.
173. Putri IM, Dewi C, Kurniati AM. Characteristics of Ovarian Tumor Clinicopathology: 3 Years Experience. *J RSMH Palembang*. 2023;4(1):275–84. DOI: 10.37275/jrp.v4i1.45
174. Qian X, Wang X, Xu Zhenbin, Zhang S. Ultrasonographic and pathological features of sclerosing stromal tumor: a case report. *Gland Surg*. 2022;11(9):1555–61. DOI: 10.21037/gs-22-427
175. Rivas LEC, Lucci CM, Amorim CA. Cryopreservation of human ovarian tissue: a review. *Transfus Med Hemother*. 2019 Jun;46(3):173–81.
176. Robeva R, Elenkova A, Kirilov G, Zaharieva S. Metabolic risk in patients with diminished ovarian reserve – elevated HOMA-IR and lipid markers in young infertile women with DOR. *J Clin Med*. 2024;13(17):5105. DOI: 10.3390/JCM13175105
177. Romanenko TG, Haiduk AD, Turbanist SV. A statistical analysis of women’s reproductive health characteristics after ineffective reattempts of using art. *Wiad Lek*. 2021;74(4):940-7. DOI: 10.36740/WLek202104124.
178. Romanenko TG, Shahanov PF. Morphological research of adhesions in patients with tuboperitoneal infertility. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2402-6. DOI: 10.36740/WLek 202210115.
179. Rödel F, Zhou S, Györffy B, Raab M, Danhaji M, Mandal R, et al. The prognostic relevance of the proliferation markers Ki-67/MIB-1 and Polo-like kinase 1

in ovarian cancer: an explorative study. *Front Oncol.* 2020;10:558932. DOI: 10.3389/fonc.2020.558932.

180. Salmanov AG, Baksheev SM, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: Results a multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek.* 2021;75(5, p. 2):1058–65.

181. Salmanov AG, Terekhov VA, Voloshynovych NS, Hrynychuk OB, Ischak OM, Rud VO, Kolesnyk AV. Medical-associated tubo-ovarian infections inUkraine: Results of a multicenter study (2020–2022). *Wiad Lek.* 2022;75(8 p2):2003–9. DOI: 10.36740/WLek202208211

182. Salmanov AG, Vitiuk AD, Bober AS, Hrynychuk OB, Berestoooy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. *Wiad Lek.* 2021;74(2):196–201. DOI:10.36740/WLek202102104

183. Samartzis K., Kathopoulis N., Loutradis D., Protopapas A, Protopapas A. Do techniques of surgical management of ovarian endometrioma affect ovarian reserve? A narrative review. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):778–84. DOI: 10.1080/01443615.2021.1962817

184. Santulli P, Blockeel C, Bourdon M, Coticchio G, Campbell A, De Vos M, et al. Fertility preservation in women with benign gynaecological conditions. *Hum Reprod Open.* 2023 Apr 6;2023(2):hoad012. DOI: 10.1093/hropen/hoad012

185. Saparbayevich YJ. Benign Ovarian Neoplasms in Teenage Girls. *World Bulletin of Public Health,* 2022 Feb;7:92–6. Available from: <https://www.scholarexpress.net>

186. Sciorio R. Cryopreservation of human embryos and oocytes for fertility preservation in cancer and non cancer patients: A mini review. *Gynecol Endocrinol,* 2020 Jan ;36(5):381–8.

187. Sethi N, Agrawal M, Patel A, Reddy LS, Bhatt DM. Surgical Technique and Fertility Outcomes: A Comprehensive Review of Open and Laparoscopic Cystectomy in Women of Reproductive Age. *Cureus.* 2024 Oct 10;16(10):e71179. DOI: 10.7759/cureus.71179

188. Shahesmaeili A, Allahqoli L, Salehiniya H, Alkatout I. Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with ovarian cyst. *Front Endocrinol.* 2022 Aug 30;13:1–8. DOI: 10.3389/FENDO.2022.964229
189. Shanley LM, Spencer JB, Kipling LM, Hussain B, Mertens AC, Howards PP. The risk of infertility after surgery for benign ovarian cysts. *J Womens Health (Larchmt).* 2023;32(5):574–82. DOI: 10/1089/jwh.2022.0385.
190. Shi Q, Xie Y, Wang Y. Vitricification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-anlaysia. *Sci Rep.* 2017 Aug 17;7(1):8538.
191. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: morphological and molecular analysis. *Am J Pathol.* 2015;186(3):496–508.
192. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: morphological and molecular analysis. *Am J Pathol.* 2015;186(3):496–508.
193. Silber S. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: scientific implications. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Oct 8;33(12):1595–603.
194. Simopoulou M, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Petroula T, Maziotis E, et al. Getting to Know Endometriosis-Related Infertility Better: A Review on How Endometriosis Affects Oocyte Quality and Embryo Development. *Biomedicines.* 2021 Mar 9;9(3):273. DOI: 10.3390/biomedicines9030273
195. Sireesh MU, Chitra T, Subbaiah M, Naneesha H. Effect of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve in benign ovarian cysts. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(1):56–60. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_94_20.
196. Sireesha MU, Chitra T, Subbaiah M, Nandeesh H. Effect of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve in benign ovarian cysts. *J Hum Reprod Sci.* 2021 Mar 30;14(1):56–60.
197. Skuk E, Cvjetićanin B, PiršB, Belcijan NL, Jakimovska M. Ovarian sclerosing stromal tumor mimicking malignancy: case series and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Aug;310(2):1171–77. DOI: 10.1007/s00404-024-07520-3

198. Sleiman Z, Karaman E, Terzic M, Falzone G, Garzo S. Fertility Preservation in Benign Gynecological Diseases: Current Approaches and Future Perspectives. *J Reprod Inferti*. 2019 Oct-Dec;20(4):201–8.
199. Spaggiari L, Sala A, Ardizzoni A, De Seta F, Singh DK, Gacser A, et al. Cell-Free Supernatants Inhibit *Candida parapsilosis* Pathogenic Potential upon Infection of Vaginal Epithelial Cells Monolayer and in a Transwell Coculture System In Vitro. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0269621. DOI: 10.1128/spectrum.02696-21.
200. Sun Y, Xu J, Jia X. The diagnosis, treatment, prognosis and molecular pathology of borderline ovarian tumors: current status and perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020 May 19;12:3651–9.
201. Takayasu H, Masumoto K, Tanaka N, Aiyoshi T, Sasaki T, Ono K, et al. A clinical review of ovarian tumors in children and adolescents. *Pediatr Surg Int*. 2020 Jun;36(6):70–9.
202. Tameish S. Sclerosing stromal tumor of the ovary: Two case reports and literature review. *Clín Inv Ginecol Obstet*. 2023 Jul–Sep;50(3); 100881. DOI: 10.1016/J.GINE.2023.100881
203. The current status of IVF: are we putting the needs of the individual first? *EClinMed*. 2023 Nov;65:102343. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102343 Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00520-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00520-5/fulltext)
204. Tomao F, Di Pinto A, Sassu CM, Bardhi E, Di Donato V, Muzii L. Fertility preservation in ovarian tumours. *Ecancermedicalscience*. 2018 Dec 6;12:885.
205. Tsiampa E, Spartalis E, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas N. Impact on ovarian reserve after minimally invasive single-port laparoscopic ovarian cystectomy in patients with benign ovarian cysts: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021 Dec;75(12):e14875.
206. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):620–31.

207. Vasconcelos I, Mendes N. Conservative surgery in borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(4):622–7.
208. Von Allmen D, Fallat M. Ovarian tumors Pediatric Surgery. In: *General Pediatric Surgery, Tumors, Trauma and Transplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. P. 1047–62.
209. Wadee R, Beavon I, Smith T, Mbodi L. Primary ovarian neuroendocrine tumour arising in a benign mature cystic teratoma: a case report and literature review. *South Afric J Gynaecol Oncol*. 2020;12(1):1–4. DOI: 10.1080/20742835.2020.1832776
210. Wan S, Su S, Wang Y, Ding J, Jiang H, Ni G. Prognostic value of Ki-67 in patients with ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2025;46(1):76–81. DOI: 10.22514/ejgo.2023.051
211. Wang D, Liu H, Li D, Qiu L, Dai J, Sun D, et al. Comparison of the impact of single-port laparoscopic and conventional laparoscopic ovarian cystectomy on the ovarian reserve in adult patients with benign ovarian cysts. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2020 Aug;29(4):224–31.
212. Wang M, Liu K. Advances in fertility preserving surgery for borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Mar;270:206–11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.428
213. Whaley D, Damyar K, Witek RP, Mendoza A, Alexander M, Lakey JRT. Cryopreservation: an overview of principles and cell-specific considerations. *Cell Transplant*. 2021 Mar 24;30:0. DOI: 10.1177/0963689721999617
214. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020. 123 p.
215. Winarto H, Habiburrahman M, Febriana IS, Kusuma F, Nuryanto KH, Anggraeni TD, et al. Is there any difference in insulin resistance status between benign and malignant ovarian neoplasms? A study on surrogate markers of insulin resistance in Indonesian non-diabetic women. *Oncol Lett*. 2022 Nov 23;25(1):23. DOI: 10.3892/ol.2022.13609.

216. Winata IGS, Sabatini EP, Purnomo FS. Diagnosis And Treatment of Benign Ovarian Tumors. *Eur J MedHealth Sci.* 2022 Apr;4(2):1–3. DOI: 10.24018/ejmed.2022.4.2.1286
217. Wolfman W, Thurston J, Yeung G, Glanc P. Guideline No. 404: initial investigation and management of benign ovarian masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Aug;42(8):1040–50.e1
218. World Health Organization. Infertility Prevalence Estimates, 1990-2021. Global report [updated 2023 April 3] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
219. Wu S, Wu Y, Fang L, Lu X. Association of insulin resistance surrogates with live birth outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *BMC Pregnancy Childbirth/* 2025 Jan 11;25(1):25. DOI: 10.1186/s12884-024-07131-5.
220. Yalçın SE, Ocal I, Selim HS, Caltekin MD, Aydogmus H, Keleksi S. Evaluation of the Ki-67 proliferation index and urocortin expression in women with ovarian endometriomas. *Eurasian J Med.* 2017 Jun;49(2):107–12.
221. Yang L, Du L, Hou B, Niu X, Wang W, Shen W. Clinical value of combined multi-indicator tests in diagnosis of benign ovarian. *Int J Gen Med.* 2023 May 29;16:2047–53. DOI: 10.2147/IJGM.S410393.
222. Yu TN, Chen MJ, Lee TH, Chen YC, Cheng EH, Huang CC, Chen CI. Intraovarian platelet-rich plasma injection significantly improves blastocyst yield and quality in IVF patients. *Sci Rep.* 2025 Jan 8;15:1301. DOI: 10.1038/s41598-024-82630-1
223. Zhang Q, Yang Z, Ou I, Zhang M, Qin X, Wu G. The role of immunity in insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol.* 2025 Jan 22;15:1–17. DOI: 10.3389/FENDO.2024.1464561
224. Zhang X, Jin Y, Liu J. The effect of laparoscopic cystectomy on AMH levels. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):344–50.

225. Zhang XR, Ding LL, Tang R, Sheng Y, Qin YY, Chen ZJ. Effects of Cystectomy for Ovary Benign Cyst on Ovarian Reserve and Pregnancy Outcome of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Cycle. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016 Mar;51(3):180–5.
226. Zhang Y, Wang X, Li Y. Hormonal environment and ovarian reserve in endometriosis. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):34.
227. Zhang Y, Zhang M, Wang Y. Prognostic value of AMH after ovarian surgery. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):31.
228. Zhou XH, Zhang D, Shi J. Comparison of vitrification and conventional slow freezing for cryopreservation of ovarian tissue with respect to the number of intact primordial follicles: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep 30;95(39):e4095.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гринчук ОБ. Адаптована лікувальна стратегія у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):80–6. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-12

2. Salmanov AG, Terekhov VA, Voloshynovych NS, Hrynychuk OB, Ischak OM, Rud VO, Kolesnyk AV. Medical-associated tubo-ovarian infections in Ukraine: Results of a multicenter study (2020–2022). Wiad Lek. 2022;75(8 p2):2003–9 DOI: 10.36740/WLek202208211 *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовлено матеріал до друку).*

3. Salmanov AG, Vitiuk AD, Bober AS, Hrynychuk OB, Berestoooy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201. DOI: 10.36740/WLek202102104 *(Здобувачем проведено клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовлено матеріал до друку).*

4. Гринчук ОБ, Жилка НЯ. Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;5(1-2),28–35. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.2-04 *(Дисертантом проведено літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, написано та підготовлено матеріал до друку).*

5. Вітюк АД, Гринчук ОБ. Доброякісні неуточнені пухлини яєчників: патоморфологія, біомаркери та вплив на оваріальний резерв. Український медичний часопис. 2025;4(170):93–7. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.266345 *(Дисертантом проведено літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, написано та підготовлено матеріал до друку).*

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10–11 травня 2019 р., Вінниця), тема «Лікувальна тактика у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників» (доповідь);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27–28 жовтня 2022 р., Київ), тема «Лікувальна стратегія у жінок фертильного віку із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників» (доповідь);

- майстер-класі «Школа лікування запальних захворювань органів малого таза» (5–6 грудня 2023 року, м. Дніпро), тема «Післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення при гінекологічних хірургічних втручаннях з приводу доброякісних неуточнених пухлин яєчників та їх вплив на оваріальний резерв» (доповідь).