

Роль лікувальної тактики у попередженні втрати оваріального резерву у жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників

О. Б. Гринчук, Н. Я. Жилка

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: проаналізувати результати проспективного клінічного дослідження, присвяченого оцінюванню впливу морфологічного типу доброякісних неуточнених пухлин яєчників (ДНПЯ) та лікувальної стратегії на збереження оваріального резерву і частоту настання вагітності у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 120 пацієнток, яких розподілили на три клінічні групи з різними підходами до лікування: органозберігаюча лапароскопічна хірургія з профілактичним супроводом, стандартна хірургія без додаткової підтримки та спостереження без хірургічного втручання.

Оцінювалися маркери оваріального резерву (АМГ, КАФ), запальні й ангіогенні фактори (IL-6, TNF- α , VEGF, HE-4), метаболічний статус (HOMA-IR), а також частота настання вагітності протягом 18 міс.

Результати. Виявлено, що поєднання органозберігаючого втручання з комплексною профілактичною терапією (антиоксиданти, гестагени, метформін) дозволяє знизити втрату оваріального резерву до 6% (АМГ), що суттєво нижче порівняно з іншими групами (37% у порівняльній, 32% у контрольній). Частота настання вагітності в основній групі досягла 70%, що достовірно перевищувало інші показники ($p < 0,01$).

Додатково проаналізовано ефективність альтернативної терапії із включенням озонотерапії та PRP-технології (тромбоцитарна плазма), яка застосовувалась як частина післяопераційної реабілітації. Застосування озонотерапії дозволило суттєво знизити рівні IL-6 та TNF- α , а PRP продемонструвала потенціал до локального регенеративного ефекту та стабілізації мікрооточення фолікулярної зони. У пацієнток, які отримували цю підтримку, спостерігалось покращення динаміки КАФ та нижчий рівень HE-4 (до 45 пмоль/л).

Висновки. Отримані результати мають високу клінічну значущість та можуть бути використані як основа для персоналізованої тактики ведення жінок із ДНПЯ, особливо в умовах супутнього ендометріозу або при загрозі зниження фертильності.

Ключові слова: доброякісні неуточнені пухлини яєчників, оваріальний резерв, лапароскопія, лапаротомія, антиоксидантна терапія, озонотерапія, IL-6, VEGF, АМГ.

Доброякісні неуточнені пухлини яєчників (ДНПЯ) є важливою клінічною проблемою у жінок репродуктивного віку. Незважаючи на їх морфологічну доброякісність, ці утворення можуть негативно впливати на оваріальний резерв шляхом хронічного запалення, оксидативного стресу, ангіогенезу, гормонального дисбалансу та структурного фіброзу [1–3]. Особливої уваги заслуговують ендометріодні кісти, які асоціюються з хронічним тазовим болем, безпліддям і підвищеним рівнем прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α , що стимулюють активацію NF- κ B та HIF-1 α , спричиняючи ушкодження фолікулярної архітекτονіки [4, 5].

За рекомендаціями ESHRE (2022), збереження оваріального резерву повинно бути стратегічним пріоритетом у лікуванні пацієнток із ДНПЯ [6]. Це потребує стратифікації ризиків з урахуванням типу пухлини, репродуктивного статусу жінки, показників АМН, AFC, рівня інсулінорезистентності (HOMA-IR), імунзапальних маркерів та особливостей імуногістохімічного профілю [7, 8].

Серозні та муцинозні цистаденоми демонструють проміжну біологічну активність:

- серозні – вищу проліферацію (Ki-67 > 6%) і наявність папілярних структур [9];
- муцинозні – складну архітекτονіку і ризик ускладнень при хірургії (наприклад, псевдомікса перитонеї) [10, 11].

Натомість дермоїдні кісти мають стабільний і метаболічно інертний перебіг з мінімальним ризиком втрати оваріального резерву [12, 13].

Актуальні клінічні стратегії орієнтовані на поєднання органозберігаючої хірургії з антиоксидантною, протизапальною та метаболічною терапією, що доводить ефективність у стабілізації оваріального резерву [14–16]. У деяких протоколах також використовується озонотерапія, PRP-технології, гормональна підтримка та фізіотерапія [17]. Персоналізований підхід дозволяє зменшити ризик рецидиву, покращити частоту настання вагітності, мінімізуючи негативний вплив лікування на репродуктивну функцію [18].

Мета дослідження: оцінити динаміку оваріального резерву (антимюллерів гормон – АМГ, кількість антральних фолікулів – КАФ), гормональні та імунологічні показники, а також частоту настання вагітності у жінок із різними формами ДНПЯ залежно від типу пухлини та застосованої лікувальної тактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені 120 жінок репродуктивного віку з підтвердженим діагнозом доброякісних неуточнених пухлин яєчників (ДНПЯ), які проходили лікування на базі гінекологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня Волинської обласної ради» та Волинському обласному онкологічному диспансері з приводу пухлиноподібних утворень яєчників з подальшим амбулаторним спостереженням.

Дослідження проводили з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації (2013) з отриманням інформованої згоди.

Критерії включення:

- вік 25–42 роки,
- бажання зберегти або реалізувати репродуктивну функцію,
- відсутність злякисного процесу,
- стабільний соматичний стан.

Критерії виключення:

- тяжка екстрагенітальна патологія,
- гормонозалежні новоутворення,
- вроджені аномалії статевих органів,
- перенесене опромінення або хіміотерапія.

Пацієнтки були розподілені на три клінічні групи.

Основна група ($n = 60$) – пацієнтки отримували комплексну лікувально-профілактичну програму, що включала передопераційну підготовку: антиоксидантна терапія (вітамін Е – 400 МО/добу, омега-3 – 1000 мг, альфа-ліпоєва кислота – 600 мг на добу), гестагенну підтримку (діногест 2 мг або мікронізований прогестерон 200 мг на добу) протягом 6–8 тиж. Оперативне лікування: органозберігаюча лапароскопічна кистектомія з мінімальним використанням електрокоагуляції. Післяопераційна підтримка: фізіотерапія (електрофорез з мікроелементами, магнітотерапія), метформін (при $\text{HOMA-IR} > 2,5$), озонотерапія (ректальні інсуфляції 2 рази на тиждень протягом 4 тиж), PRP-терапія (введення аутологічної тромбоцитарної плазми в ендометрій на 7–8-й день менструального циклу під контролем ультразвукового датчика).

Група порівняння ($n = 30$) – пацієнткам проводили стандартну хірургію (лапароскопія або лапаротомія) без жодної спеціальної терапевтичної підтримки.

Контрольна група ($n = 30$) – жінки з ДНПЯ, які відмовились від хірургічного втручання, перебували під спостереженням.

Усім пацієнткам проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження, лабораторну діагностику, лапароскопічне втручання з наступним гістологічним аналізом видаленого матеріалу. Гістологічні препарати фарбували гематоксином та еозином, додатково використовувались імуногістохімічні маркери Ki-67, VEGF, HE-4, CD10, ER, PR, CA-125. Вміст прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α та рівень VEGF визначали в сироватці крові методом ELISA. Для оцінювання інсулінорезистентності застосовували індекс HOMA-IR . Оцінювали рівень АМГ, ФСГ, КАФ та частоту настання вагітності протягом 18 міс після лікування.

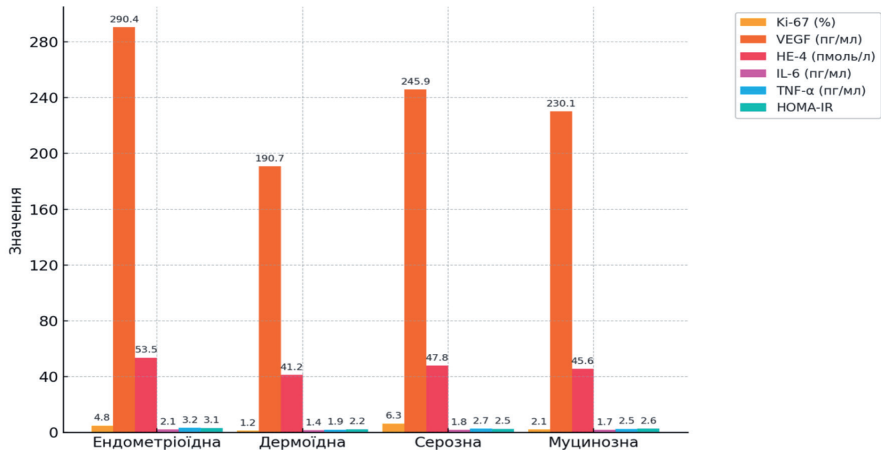
Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення SPSS 22.0. Для кількісних змін використовували ANOVA з поправкою Бонферроні. Рівень значущості $p < 0,05$ вважали статистично достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Соціально-демографічний портрет учасниць дослідження:

- середній вік – $34,5 \pm 4,8$ року,
- тривалість безпліддя – $3,1 \pm 1,3$ року,
- частота первинного безпліддя – 40%.

Серед морфологічних форм ДНПЯ найчастіше діагностували ендометріюїдні кісти – 88 (73,3%) випадків, дермоїдні – 14 (11,7%), серозні – 10 (8,3%) та муцинозні цистаденоми – 8 (6,7%) випадків. Найвищі рівні запальних та ангіогенних маркерів виявлено у пацієнток з ендометріюїдними кістами: VEGF – $290,4 \pm 35,2$ пг/мл, IL-6 – $2,1 \pm 0,4$ пг/мл, TNF- α – $3,2 \pm 0,6$ пг/мл, HE-4 – $53,5 \pm 10,4$ пмоль/л, HOMA-IR – $3,1 \pm 0,6$.



Порівняльна діаграма біомаркерів для різних типів ДНПЯ в обстежених жінок

Рівень Ki-67 становив $4,8 \pm 1,2\%$. У серозних цистаденомах відзначено найвищу експресію Ki-67 ($6,3 \pm 1,8\%$), при VEGF – $245,9 \pm 30,5$ пг/мл та HE-4 – $47,8 \pm 9,5$ пмоль/л. Муцинозні пухлини характеризувалися нижчими значеннями Ki-67 – $2,1 \pm 0,7\%$ та середнім рівнем VEGF – $230,1 \pm 29,8$ пг/мл (рисунк).

Дермоїдні кісти продемонстрували найнижчі показники всіх біомаркерів, зокрема Ki-67 – $1,2 \pm 0,5\%$, VEGF – $190,7 \pm 28,1$ пг/мл. У динаміці через 18 міс після лікування рівень АМГ знизився на $\sim 6\%$ в основній групі (з $3,1 \pm 0,5$ до $2,9 \pm 0,5$ нг/мл), у порівняльній групі – на 37% (з $2,4 \pm 0,4$ до $1,5 \pm 0,3$ нг/мл), у контрольній – на 32% (з $1,9 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,3$ нг/мл). Частота настання вагітності в основній групі становила 70% , у порівняльній – 45% , у контрольній – 20% ($p < 0,01$) [12].

Ендометріоїдні кісти виявили найвищу запальну й ангіогенну активність (VEGF – $290,4$ пг/мл; IL-6 – $2,1$ пг/мл; TNF-α – $3,2$ пг/мл), а також виражену ендокринно-метаболічну дестабілізацію (HOMA-IR – $3,1$), що узгоджується з даними Frouman et al. [16], Zhang et al. [5] та Cobo et al. [2]. Це обґрунтовує агресивніше ведення таких пацієнтів навіть у разі відсутності клінічних симптомів.

Серозні цистаденоми відзначалися найвищим проліферативним індексом (Ki-67 – $6,3\%$), що відповідає висновкам Wang et al. про потенційну прикордонну поведінку цих утворень [9].

Муцинозні пухлини попри складну архітектуру не виявляли біоактивності, що дозволяє розглядати їх як проміжну категорію з помірним рівнем VEGF ($230,1$) та мінімальним проліферативним потенціалом.

Запропонований алгоритм лікування у пацієток основної групи передбачав мультикомпонентну стратегію, яка включала:

1) передопераційну підготовку з використанням антиоксидантної терапії (вітамін Е, омега-3, альфа-ліпоева кислота), гормонального супроводу (індивідуально підібрані гестагени), метаболічної корекції (метформін за показаннями при HOMA-IR $> 2,5$);

2) органозберігаючу лапароскопічну кістектомію з максимальною економією оваріальної тканини та без використання коагуляції;

Динаміка основних біомаркерів та клінічних показників у жінок із ДНПЯ

Показник	Основна група, n = 60	Група порівняння, n = 30	Контрольна група, n = 30
АМГ до лікування, нг/мл	3,1±0,5	2,4±0,4	1,9±0,3
АМГ через 18 міс, нг/мл	2,9±0,5	1,5±0,3	1,3±0,3
Зниження АМГ, %	~6%	~37%	>30%
КАФ до лікування	11,2	10,7	10,1
КАФ через 18 міс	10,6	7,2	6,9
IL-6, пг/мл	1,5±0,4	2,4±0,5	2,6±0,5
CA-125, ОД/мл	20,5±5,2	25,3±6,1	30,7±7,4
Частота настання вагітності, %	70	45	20

3) післяопераційне призначення фізіотерапії, контроль прозапальних маркерів (IL-6, TNF- α), моніторинг АМГ та КАФ протягом 18 міс (таблиця).

У пацієток основної групи, яким застосовували ад'ювантну антиоксидантну, гормональну та фізіотерапевтичну підтримку, збереження оваріального резерву було найкращим, а саме: діагностовано зниження АМГ лише на 6%, КАФ – з 11,2 до 10,6, що залишається в межах фізіологічного вікового зменшення. Водночас частота настання вагітності становила 70%, що достовірно вище ($p < 0,01$) порівняно з іншими групами.

Для групи порівняння, де не використовувалась профілактична терапія, діагностовано зниження АМГ – 37%, кількість КАФ зменшилась на 3,5 фолікула (на 32,7%), що свідчить про пошкодження оваріальної строми – подібні результати були отримані у роботах Cobo et al. [3] та Chang et al. [4]. Під час аналізу показників контрольної групи з відмовою від оперативного лікування діагностовано зниження АМГ > 30%, зниження КАФ становило ~31,7%, що свідчить про вплив хронічного запалення та імунного дисбалансу на оваріальний резерв навіть без хірургічного втручання [1, 7].

У нашому клінічному дослідженні виявлено помірну негативну кореляцію між рівнем IL-6 та АМГ ($r = -0.47$; $p < 0,05$). Отримано пряму кореляцію між КАФ та АМГ ($r = 0,61$; $p < 0,01$), частота вагітності корелювала з післяопераційними рівнями АМГ ($r = 0,52$; $p < 0,01$) та обернено – з HE-4 ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Ці результати підтверджують, що застосування індивідуалізованої профілактики дозволяє зменшити метаболічне, запальне та ангіогенне навантаження, зберігаючи оваріальний резерв та репродуктивний потенціал жінок із ДНПЯ.

Застосування цього алгоритму дозволило досягти мінімального зниження АМГ (на 6%) порівняно з іншими групами (37% та 32% відповідно) та найвищої частоти настання вагітності (70%). Це свідчить про ефективність стратегії в запобіганні фіброзу, втраті фолікулярного резерву, зменшенні оксидативного стресу та нормалізації оваріального мікрооточення.

Відзначено зниження рівня HE-4 і VEGF, що свідчить про зменшення ангіогенного навантаження, а також IL-6 – як маркера запалення. У пацієток з ендометріюїдними кістами, які отримували повний обсяг профілактики, не було зафіксовано клінічно значущих рецидивів протягом періоду спостереження.

Отже, запропонований протокол довів свою ефективність як у збереженні репродуктивного потенціалу, так і в профілактиці повторного розвитку патології. Його можна рекомендувати до впровадження в алгоритми ведення жінок репродуктивного віку з ДНПЯ, особливо при ендометріоз-асоційованих формах.

ВИСНОВКИ

Доброякісні неуточнені пухлини яєчників (ДНПЯ) мають різну біологічну активність, що відображається у відмінностях імуністохімічного профілю, проліферативного індексу (Ki-67), рівнів ангіогенних та запальних маркерів (VEGF, IL-6, TNF-) та показників оваріального резерву (АМГ, КАФ). Найбільш агресивні характеристики зафіксовано при ендометріюїдних кістах, які асоціювалися зі значним запальним навантаженням, ангіогенезом та підвищеним ризиком зниження оваріального резерву навіть без хірургічного втручання.

Застосування комплексного органозберігаючого лікування з до- та післяопераційною антиоксидантною, протизапальною та метаболічною терапією дозволяє знизити рівень АМГ до 6% і досягти найвищої частоти настання вагітності (70%), на відміну від 37% зниження в групі без профілактики. Параметри КАФ, HE-4, IL-6 та CA-125 підтвердили свою прогностичну цінність у динаміці та можуть бути використані для моніторингу ефективності лікування. Виявлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнями АМГ і КАФ ($r = 0,61$), а також негативну кореляцію АМГ з IL-6 ($r = -0,47$), що підкреслює роль запалення у порушенні фолікулярного мікрооточення.

Практичні рекомендації. Пацієнткам з ендометріюїдними та серозними кістами яєчників рекомендовано застосовувати індивідуалізовану мультикомпонентну стратегію, що включає: доопераційний курс антиоксидантної терапії (вітамін Е, омега-3, альфа-ліпоєва кислота); гестагенну підтримку (наприклад, дієногест або мікронізований прогестерон); метаболічну корекцію (метформін при HOMA-IR > 2,5); PRP-терапію та озонотерапію після операції.

Оперативне втручання має бути органозберігаючим, із перевагою лапароскопічної кістектомії без коагуляції, що знижує ризик ушкодження оваріальної строми. Моніторинг стану яєчників повинен включати оцінку АМН, AFC, HE-4, IL-6, VEGF та CA-125 до та після лікування, а також оцінку частоти настання вагітності як клінічного ефекту. У пацієток з високим ризиком втрати оваріального резерву рекомендовано поетапне ведення з профілактикою рецидивів, особливо за наявності ендометріозу.

Результати дослідження обґрунтовують включення запропонованого протоколу до алгоритмів ведення ДНПЯ у жінок репродуктивного віку в рамках доказової персоналізованої медицини.

The role of therapeutic strategy in preventing ovarian reserve loss in women with benign unspecified ovarian tumors

O. B. Hrynychuk, N. Ya. Zhilka

The objective: to analyze the results results of a prospective clinical study aimed at evaluating the impact of the morphological type of benign unspecified ovarian tumors (BUOTs) and the applied therapeutic strategy on ovarian reserve preservation and pregnancy rates in reproductive-aged women.

Materials and methods. The study included 120 patients, divided into three clinical groups with different management approaches: organ-preserving laparoscopic surgery with prophylactic support, standard surgery without additional therapy, and observation without surgical intervention.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

The following parameters were assessed: ovarian reserve markers (AMH, AFC), inflammatory and angiogenic factors (IL-6, TNF- α , VEGF, HE-4), metabolic status (HOMA-IR), and pregnancy rates over an 18-month follow-up period.

Results. Detected that combining conservative surgery with comprehensive prophylactic therapy (antioxidants, progestins, metformin) reduced ovarian reserve loss to 6% (AMH), which was significantly lower than in the comparative (37%) and control (32%) groups. The pregnancy rate in the intervention group reached 70%, significantly higher than in the other groups ($p < 0.01$). Additionally, the study evaluated the efficacy of an alternative therapeutic approach involving ozone therapy and PRP (platelet-rich plasma) administration as part of postoperative rehabilitation. Ozone therapy significantly reduced IL-6 and TNF- α levels, while PRP demonstrated regenerative potential and improved follicular microenvironment stability. Patients receiving this support showed improved AFC dynamics and lower HE-4 levels (down to 45 pmol/L).

Conclusions. These findings are clinically significant and can serve as a foundation for personalized strategies in managing BUOTs, particularly in cases of concomitant endometriosis or reduced fertility potential.

Keywords: *benign unspecified ovarian tumors, ovarian reserve, laparoscopy, laparotomy, antioxidant therapy, ozone therapy, IL-6, VEGF, AMH.*

Відомості про авторів

Гринчук Оксана Богданівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-4502-3092; e-mail: hrynchuk.oksana20@gmail.com

Жылка Надія Яківна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0003-0732-1141; e-mail: zhylka.nadya@gmail.com

Information about the authors

Hrynchuk Oksana B. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-4502-3092; e-mail: hrynchuk.oksana20@gmail.com

Zhylka Nadiya Ya. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0003-0732-1141; e-mail: zhylka.nadya@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Society for Reproductive Medicine. (2020). Ovarian reserve testing: A clinical guideline. *Fertility and Sterility*, 114(6), 1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>
2. Cobo, A., Garcia-Velasco, J. A., Coello, A., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohí, J. (2016). Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 105(3), 755–64. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.027>
3. Garcia-Velasco, J. A., Domingo, J., Cobo, A., Pellicer, A., & Remohí, J. (2021). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: Current status. *Fertility and Sterility*, 116(5), 1171–83. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.005>
4. Gupta, S., Agarwal, A., Banerjee, J., & Alvarez, J. G. (2020). The role of oxidative stress in endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00629-3>
5. Zhang, X. R., Ding, L. L., & Tang, R. (2016). Effects of cystectomy on ovarian reserve and IVF outcomes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 51(3), 180–5.
6. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2022). Endometriosis: Guideline for diagnosis and treatment. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>
7. Wang, D., Liu, H., Li, D., & Tang, R. (2020). Comparison of laparoscopic approaches on ovarian reserve in benign cysts. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 29(4), 224–31. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1656700>
8. Johnson, N., Dunlop, C., Fino, M., & Sanderson, P. (2020). Fertility preservation in women with benign ovarian tumors: A review. *Human Reproduction Update*, 26(3), 256–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz045>

9. Wang, M., & Liu, K. (2022). Advances in fertility preserving surgery for borderline ovarian tumors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 270, 206–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.01.015>
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2023). Ovarian Tumors – Clinical Practice Guidelines. <https://www.nccn.org/guidelines>
11. Hryshchenko, V. I., & Savchenko, O. V. (2022). Ovarian reserve and perspectives of its preservation in modern gynecology. *Ukrainian Journal of Reproductive Medicine*, 19(2), 78–85.
12. Kuzmenko, O. V., & Honcharuk, N. O. (2021). Organ-preserving technologies in the treatment of gynecological pathologies. *Medical Practice*, 15(3), 120–30.
13. Sukhanova, A. A., & Yehorov, M. Yu. (2016). Conservative surgical treatment of benign and borderline epithelial ovarian tumors. *Obstetrics. Gynecology. Genetics*, 2, 48–51.
14. Munro, M. G., & Gomel, V. (2018). *Reconstructive and reproductive surgery in gynecology* (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429457166>
15. Yang, L., Du, L., & Hou, B. (2023). Clinical value of multi-indicator tests in diagnosis of benign ovarian tumors. *International Journal of General Medicine*, 16, 2047–53. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S397240>
16. Froyman, W., Landolfo, C., De Cock, B., Wynants, L., et al. (2019). Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): A 2-year interim analysis. *The Lancet Oncology*, 20(3), 448–58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30838-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30838-8)
17. Ishchak, O. M. (2019). Ovarian reserve features in women with ovarian apoplexy. *Collected Papers of P. L. Shupryk NMAPE Staff*, 35, 90–6.
18. Tkalia, Yu. G., Svyntsytskyi, V. S., Vorobiova, L. I., et al. (2014). Hormonal receptor status and VEGF expression in functional ovarian cysts. *Clinical Oncology*, 4(16), 81–9.