

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САДУЛЛАЄВ АСАД САДУЛЛА ОГЛИ

УДК 618.11-006:618.177]-089.819.6-089.878

ДИСЕРТАЦІЯ
АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ КІСТ ЯЄЧНИКА
У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Асад САДУЛЛАЄВ

Науковий керівник – Медведєв Михайло Володимирович, доктор медичних наук, професор

Дніпро–2024

АНОТАЦІЯ

Садуллаєв А.С. Алгоритм лікування ендометріюїдних кіст яєчника у жінок з безпліддям. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2024.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету.

Дослідження присвячене аналізу сучасних підходів до лікування ендометріюїдних кіст яєчників у жінок з безпліддям, із зосередженням уваги на збереженні оваріального резерву для збільшення шансів на успішне зачаття. В роботі розглядається вплив різноманітних методів лікування, в тому числі хірургічних втручань та інноваційних методів, як склеротерапія з використанням PRP (Platelet rich plasm - збагачена тромбоцитами плазма), на фертильність жінок.

Дисертація складається з ретроспективного дослідження, основною метою якого було оцінити негативний вплив ендометріюїдних кіст яєчників та методів їх лікування на оваріальний резерв. Для цього 202 жінок розподілили за латеральністю присутності ендометріюїдних кіст на 2 групи: група 1 – жінки із монолатеральними кістами (n=158); група 2 – білатеральними кістами (n=44).

Стан оваріального резерву було оцінено рівнем сироваткового антимюллерового гормону (АМГ), що становило від 0,96 до 6,65 нг/мл, в середньому 1,67 (1,86; 2,86) нг/мл. Рівень АМГ розрізнявся залежно від білатеральної та монолатеральної локалізації кіст. Початково середній показник АМГ у жінок з білатеральним розташуванням кіст був 1,78 (1,62; 1,91) нг/мл, що було значно нижче, ніж у жінок з монолатеральним розташуванням кіст 2,44 (2,18; 2,54) нг/мл, і ця різниця була статистично значущою між групами ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз показав, що рівень

АМГ асоціювався від латеральности кіст - коефіцієнт кореляції Спірмана $r_s = -0,39$ ($p < 0,001$).

Після обстеження загальними клініко-лабораторними методами всі пацієнтки прооперовані лапароскопічним методом із застосуванням монополярного (для різання капсули кісти) і біполярного (для коагуляційного гемостазу) електрохірургічних інструментів. Всі зразки капсул кіст були відправлені до патоморфологічного дослідження і був підтверджений гістологічний діагноз - ендометріома яєчника.

При порівнянні показників АМГ через 6 місяців після операції було виявлено, що у всіх жінок медіана рівня АМГ статистично значимо знизилась в середньому на 0,34 (95% ДІ 0,2-0,48) нг/мл, що було статистично значущим у порівнянні з даними до операції ($p < 0,001$). У жінок з білатеральними і монолатеральними кістами знизилась в середньому на 0,52 (0,41-0,64) нг/мл ($p < 0,001$) і на 0,27 (0,13-0,42) нг/мл ($p < 0,001$) відповідно.

Таким чином, в залежності від латеральности кіст після операції показники АМГ з білатеральним розташуванням кіст 1,21 (1,14; 1,36) нг/мл були нижче ніж з монолатеральним розташуванням 2,11 (1,94; 2,25) нг/мл і різниця вже була статистично значущою між групами ($p < 0,001$), ніж до операції.

Протягом 1 року після операції вагітність наступила у 64 (31,7%) серед усіх жінок. У жінок з монолатеральними кістами цей показник був статистично значимо більше ніж з білатеральними кістами, показники відповідно 37,3% проти 11,4% ($p < 0,05$). З них 39,1% мали безпліддя до операції, що відповідає в групі з білатеральними 40% і монолатеральними 38,9% без статистичних відмінностей між ними $p > 0,05$.

Ретроспективний аналіз підтвердив значний негативний вплив наявності ендометріюїдних кіст на рівень АМГ, що є ключовим маркером оваріального резерву. Виявлено, що зменшення рівня АМГ є більш вираженим у жінок з білатеральними кістами, що підкреслює необхідність індивідуального підходу до вибору методу лікування.

На наступному етапі було проведено проспективне дослідження з метою оцінки ефективності запропонованих технологій лікування, включаючи склеротерапію та лапароскопію з додатковим використанням PRP. У дослідженні взяли участь 93 жінки до 35 років з діагнозами первинного та вторинного безпліддя. Учасниць дослідження розподілили на три групи в залежності від обраної методики лікування: 1 груп (n=30) - жінкам була проведена склеротерапія ендометріюїдних кіст з наступним введенням аутологічного PRP для стимуляції регенерації тканини яєчника; 2 група (n=33) - застосовувалась лапароскопічна методика видалення кіст шляхом "стриппінгу", після чого також здійснювалося введення аутологічного PRP; 3 - контрольну групу (n=30), склали жінки, яким було проведено лапароскопічну цистектомію без застосування аутологічного PRP.

Через 3 місяці після операції, порівняння медіани АМГ між групами виявило, що у контрольній групі цей показник статистично значуще знизився порівняно з першою групою ($p_{1-к}=0,013$). У порівнянні з другою групою, медіана АМГ у контрольній групі також показала зниження приблизно на 0,4 нГ/мл ($p_{2-к}=0,035$). Медіани АМГ між першою і другою групами були майже ідентичними ($p_{1-2}=0,32$).

Через 6 місяців після лікування зміни у медіані АМГ між групами показали важливі результати. Було зазначено значну статистичну різницю між контрольною групою і групами 1 і 2 ($p_{1-к}<0,001$; $p_{2-к}<0,001$), що вказує на більш виражений вплив лікування на оваріальний резерв у контрольній групі. Водночас, зміни між першою і другою групами не виявили статистичної різниці ($p_{1-2}=0,76$), підкреслюючи схожість впливу обраних методів лікування на оваріальний резерв у цих групах на більш тривалому етапі відновлення.

Через 3 місяці після лікування в першій групі медіана рівня АМГ майже не зазнала змін ($p=0,37$), що може свідчити про збереження оваріального резерву на стабільному рівні. Однак, в другій групі ми спостерігали деяке зниження медіани АМГ ($p<0,001$), що може вказувати на негативний вплив використаної методики лікування на оваріальний резерв. Найбільш значне

зниження медіани АМГ було зафіксоване у контрольній групі, де показник знизився вдвічі порівняно з рівнем до операції ($p < 0,001$), що може вказувати на істотне вплив лікування на оваріальний резерв.

Повторне вимірювання рівня АМГ через 6 місяців після операції показало підвищення медіани у першій і другій групах ($p < 0,001$), що свідчить про відновлення оваріального резерву до вихідного рівня або навіть його покращення у деяких випадках. Результати порівняння медіан АМГ передопераційного і через 6 місяців післяопераційного періоду засвідчили значуще покращення ($p = 0,001$ для групи 1, $p = 0,07$ для групи 2).

Підрахунок КАФ у яєчниках з ендометріомою, показав значне зниження його показників у групі пацієнтів, які перенесли типову лапароскопічну цистектомію. Зниження показника відзначалося майже в 1,5 раза, з 5 (4; 6), до 3 (3; 4) до і через 3 міс. після операції відповідно ($p < 0,001$). У групі 2 підрахунок КАФ показав незначне підвищення його показника, ніж до операції, з 5 (4; 5) до 5 (4; 6) ($p = 0,002$). Така ж ситуація спостерігалась в 1 групі з підвищенням КАФ, ніж до лікування, з 4 (2; 5) до 5 (5; 6). При цьому різниця була в деяких випадках з підвищенням кількості до 1,5 раза ($p < 0,001$).

Через 6 місяців після лікування в інтактному яєчнику КАФ залишався на тому ж рівні, що й було до операції в 1 і 2 групах. У групі К цей показник достовірно ($p = 0,003$) зменшився до 6 (6; 7), ніж у доопераційному періоді 7 (6; 8).

У групі К на яєчнику, що зазнав втручання стандартного лапароскопічного втручання, показник КАФ різко був знижений ($p < 0,001$) майже до 2 разів (3 (2; 3) проти вихідного показника 5 (4; 6)). У групі зі склеротерапією цей показник значно ($p < 0,001$) покращився 6 (6) через 6 місяців, проти 4 (2; 5) до операції. У групі 2 також показник КАФ покращився, ніж до операції, і становив 6 (6) проти 4 (2; 5), ніж до операції ($p < 0,001$).

Відповідно загальний КАФ через 6 місяців у групах становив таку картину. У 1 групі достовірно збільшилося з 10 (9; 10) до 12 (12; 13). У 2 групі

збільшення відбулося з 10 (9; 11) до 13 (12; 13). У групі К зменшення було з 11 (13) до 9 (7; 9). У всіх порівняннях зміни були достовірно значущі ($p < 0,001$).

Через 6 місяців після лікування зміни у медіані АМГ між групами показали важливі результати. Було зазначено значну статистичну різницю між контрольною групою і групами 1 і 2 ($p_{1-K} < 0,001$; $p_{2-K} < 0,001$), що вказує на більш виражений вплив лікування на оваріальний резерв у контрольній групі. Водночас, зміни між першою і другою групами не виявили статистичної різниці ($p_{1-2} = 0,76$), підкреслюючи схожість впливу обраних методів лікування на оваріальний резерв у цих групах на більш тривалому етапі відновлення.

У рамках дисертаційного дослідження було проведено аналіз репродуктивної функції жінок після оперативного лікування ендометріодних кіст, з особливим акцентом на їхнє бажання до реалізації материнства в період дослідження. Аналіз частоти вагітностей між групами виявив, що у першій групі вона становила 33,3% (95% ДІ 17,3-52,8%), що було вище порівняно з показниками другої та контрольної груп, де відповідні показники склали 21,2% (95% ДІ 8,9-38,9%) та 16,7% (95% ДІ 5,7-34,8%). Втім, статистично значуща різниця між групами не була зафіксована ($p_{1-2} = 0,2$; $p_{1-K} = 0,14$; $p_{2-K} = 0,65$), свідчачи про схожий вплив різних методик лікування на репродуктивні можливості жінок.

Також проаналізовано настання спонтанної вагітності протягом 6 місяців після лікування залежно від латеральності проведених операцій. У групі зі склеротерапією серед тих, хто спонтанно завагітніли, з монолатеральною процедурою було 8 (80%), а з білатеральною процедурою завагітніли 2 (20%) жінок ($p = 0,008$). У групі з лапароскопією+PRP спонтанна вагітність настала у 4 (57,1%) жінок з монолатеральною цистектомією і 3 (42,9%) з білатеральною ($p > 0,05$). У групі з класичною лапароскопією всі 5 (100%) жінок, які завагітніли спонтанно, мали монолатеральну цистектомію ($p < 0,001$).

Протягом наступних 6 місяців (до 1 року після лікування) також у 41 (44,1%) жінок настала спонтанна вагітність. За цей період у групі зі склеротерапією частота настання спонтанної вагітності становила 53,3% (95%

ДІ 34,3-71,6%), у групі лапароскопія+PRP 54,5% (95% ДІ 36,3-71,9%), у групі з класичною лапароскопією 23,3% (95% ДІ 9,9-42,3%). При цьому в 1 групі вагітність настала у 8 (50%) жінок з монолатеральною і у 8 (50%) з білатеральною. У 2 групі в 9 (50%) з монолатеральною і в 9 (50%) жінок з білатеральною цистектомією наставала спонтанна вагітність. У групі К вагітність у цьому періоді тільки наставала у жінок з монолатеральною цистектомією 7 (100%) ($p < 0,001$).

У пацієнок із відсутністю спонтанної вагітності протягом 6 місяців і з низьким рівнем АМГ, КАФ, із дисфункціями менструального циклу під час динамічного спостереження було запропоновано та проведено процедуру ЕКЗ. Також було запропоновано та проведено процедуру ЕКЗ для жінок, у кого до 1 року після лікування не було досягнуто спонтанної вагітності, але при цьому мали нормальні показники КАФ та АМГ. Частота проведеної ЕКЗ у тих жінок, хто не досяг вагітності протягом року і пройшли процедуру ЕКЗ: 4 (13,3%) з 1 групи, 8 (24,2%) з групи 2 і 9 (30%) з групи К.

Третім кроком стало розроблення алгоритму лікування ендометріюїдних кіст яєчників, результативність якого у відношенні оваріального резерву та репродуктивної функції було оцінено на додатковій вибірці жінок ($n=20$).

На основі отриманих даних було розроблено комплексний алгоритм лікування, який передбачає індивідуальний вибір між склеротерапією та лапароскопією з PRP в залежності від клінічної картини та потреб пацієнтки.

Аналіз отриманих даних дає змогу оцінити ефективність застосованих методів лікування ендометріюїдних кіст у контексті відновлення фертильності та визначити необхідність застосування додаткових репродуктивних технологій для досягнення вагітності. Це, в свою чергу, дозволяє зробити висновки про переваги та недоліки кожного з лікувальних підходів, а також вдосконалити алгоритм лікування з метою підвищення шансів на успішну реалізацію репродуктивної функції жінок, які зіткнулися з проблемою ендометріюїдних кіст та безпліддя.

Спонтанна вагітність відзначилася у значній кількості учасниць дослідження протягом перших шести місяців спостереження. Зокрема, в підгрупі 3а, яка включала жінок, що пройшли склеротерапію з додаванням PRP, вагітність настала у 6 (60%) випадках. У підгрупі 3б, де було виконано лапароскопічне лікування також із використанням PRP, спонтанна вагітність настала у 4 (40%) жінок. Статистичний аналіз не виявив значущих відмінностей між цими групами ($p > 0,05$), що свідчить про схожу ефективність обох методів лікування щодо можливості настання спонтанної вагітності.

Після шести місяців спостереження одній жінці з кожної підгрупи були проведені процедури допоміжних репродуктивних технологій, враховуючи їхній молодший вік (менше ніж 30 років) та низький оваріальний резерв до операції. Незважаючи на покращення показників оваріального резерву після лікування, що було статистично значущим ($p < 0,05$), ці жінки віднесені до категорії, які потребують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) для досягнення вагітності.

До кінця першого року спостереження додаткові спонтанні вагітності настали у 3 (30%) жінок з підгрупи 3а та у 5 (50%) з підгрупи 3б. Ці дані не показали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$), вказуючи на те, що існує рівний потенціал до відновлення репродуктивної функції у жінок після різних методів лікування ендометріюїдних кіст яєчників з використанням PRP.

Ефективність розробленого алгоритму диференційованого лікування ендометріюїдних кіст яєчників у жінок з безпліддям, що базується на використанні інноваційних методів лікування, як склеротерапія з введенням PRP і лапароскопія з введенням PRP, демонструє значні переваги порівняно з традиційною лапароскопічною цистектомією. Зокрема, відмічено майже дворазове збільшення частоти настання спонтанної вагітності протягом одного року (90% у групах з інноваційним лікуванням проти 46,2% у групі зі стандартною цистектомією, зі статистичною значущістю $p = 0,039$). Водночас, частота вдачі до ДРТ зменшилася майже в чотири рази (10% проти 38,5%, $p = 0,03$).

Апробація алгоритму на окремій вибірці жінок з безпліддям показала його високу ефективність: збільшення шансів на настання спонтанної вагітності та зменшення необхідності у використанні допоміжних репродуктивних технологій. Ця дисертаційна робота вносить значний вклад у розробку новітніх підходів до лікування ендометріюїдних кіст яєчників, з особливим акцентом на збереження та покращення репродуктивної функції у жінок.

Наукова новизна отриманих результатів. Під час дослідження вперше було проведено порівняння клінічної ефективності двох різних методів лікування у жінок з безпліддям, пов'язаним з ендометріюїдними кістами яєчників. Ми отримали нові дані про те, як хірургічні та нехірургічні методи, включно із застосуванням PRP, впливають на лікування безпліддя у цієї групи пацієнток. Було доведено позитивний вплив плазми, збагаченої тромбоцитами, на підрахунок антральних фолікулів і рівні антимюллерового гормону у жінок з безпліддям, пов'язаним з ендометріюїдними кістами яєчників. Вперше було показано, що використання розробленого на основі отриманих результатів дослідження алгоритму введення жінок з ендометріюїдними кістами сприяє збільшенню клінічної ефективності лікування безпліддя у таких пацієнток. Це дослідження розширює розуміння механізмів впливу PRP на репродуктивну систему жінок та відкриває нові перспективи для лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження дали змогу розробити та впровадити, для практичного використання, методику лапароскопічного лікування із застосуванням PRP, що дає змогу зменшити ступінь негативного впливу на тканини яєчника як механічного, так і термічного чинників під час хірургічного лікування ендометріюїдних кіст. Застосування склеротерапії з PRP, мінімізує механічне ушкодження тканини яєчника та сприятливо впливає на процеси в яєчниковій тканині ушкодженого від ендометріюїдного процесу яєчника, що дає змогу

більшою мірою зберегти оваріальний резерв у жінок, особливо за наявності безпліддя.

Продемонстровано, що вибір тактики ведення пацієнок із безпліддям та ендометріомами має бути індивідуальним, диференційованим і включати оцінку клініко-анамнестичних даних, лабораторно-інструментальних даних стану оваріального резерву, визначити доцільність вибору першого або другого методу втручання для збереження фертильного потенціалу в жінок із ендометріомою.

Ключові слова: ендометріодна кіста, ендометріома, Антимюллерів гормон, оваріальний резерв, лапароскопія, ексцизія капсули кісти, плазма, збагачена тромбоцитами, кількість антральних фолікулів, алгоритм лікування ендометріодних кіст, безпліддя.

ANNOTATION

Sadullayev A.S. Algorithm of treatment of ovarian endometrioid cysts in women with infertility. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 222 "Medicine" (22 "Health Care") - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation was performed at the Department of Obstetrics and Gynecology of Dnipro State Medical University University.

The study analyses modern approaches to the treatment of ovarian endometrioid cysts in women with infertility, with a focus on preserving the ovarian reserve to increase the chances of successful conception. The work examines the impact of various treatments, including surgery and innovative methods such as PRP sclerotherapy, on women's fertility.

The thesis consists of a retrospective study, the main purpose of which was to assess the negative impact of ovarian endometrioid cysts and their treatment methods on ovarian reserve. For this purpose, 202 women were divided into 2 groups according to the laterality of the presence of endometrioid cysts: group 1 - women with monolateral cysts (n=158); group 2 - women with bilateral cysts (n=44).

The state of the ovarian reserve was assessed by the level of serum AMH, which ranged from 0.96 to 6.65 ng/ml, with an average of 1.67 (1.86; 2.86) ng/ml. AMH levels differed depending on the bilateral and monolateral location of the cysts. Initially, the mean AMH level in women with bilateral cysts was 1.78 (1.62; 1.91) ng/ml, which was significantly lower than in women with monolateral cysts (2.44 (2.18; 2.54) ng/ml), and this difference was statistically significant between groups ($p < 0.001$). Correlation analysis showed that the level of AMH was associated with the laterality of the cysts - Spearman's correlation coefficient $r_s = -0.39$ ($p < 0.001$).

After examination by general clinical and laboratory methods, all patients were operated on laparoscopically using monopolar (for cutting the cyst capsule) and bipolar (for coagulation hemostasis) electrosurgical instruments. All samples of

cyst capsules were sent for pathological examination and the histological diagnosis of ovarian endometrioma was confirmed.

When comparing the AMH levels 6 months after surgery, it was found that in all women the median AMH level decreased statistically by an average of 0.34 (95% CI 0.2-0.48) ng/ml, which was statistically significant compared to the preoperative data ($p < 0.001$). In women with bilateral and monolateral cysts, it decreased by an average of 0.52 (0.41-0.64) ng/ml ($p < 0.001$) and 0.27 (0.13-0.42) ng/ml ($p < 0.001$), respectively.

Thus, depending on the laterality of the cysts after surgery, AMH levels with bilateral cysts (1.21 (1.14; 1.36) ng/ml) were lower than those with monolateral cysts (2.11 (1.94; 2.25) ng/ml) and the difference was already statistically significant between the groups ($p < 0.001$) than before surgery.

Within 1 year after surgery, 64 (31.7%) of all women became pregnant. In women with monolateral cysts, this rate was statistically significantly higher than in those with bilateral cysts, respectively 37.3% vs. 11.4% ($p < 0.05$). Of these, 39.1% were infertile before surgery, which corresponds to 40% in the group with bilateral and 38.9% with monolateral cysts without statistical differences between them ($p > 0.05$).

A retrospective analysis confirmed a significant negative effect of endometrioid cysts on the level of antimullerian hormone (AMH), which is a key marker of ovarian reserve. It was found that the decrease in AMH levels is more pronounced in women with bilateral cysts, which emphasises the need for an individual approach to the choice of treatment.

At the next stage, a prospective study was conducted to evaluate the effectiveness of the proposed treatment technologies, including sclerotherapy and laparoscopy with the additional use of PRP. The study involved 93 women under 35 years of age diagnosed with primary and secondary infertility. The study participants were divided into three groups depending on the chosen treatment method: Group 1 ($n=30$) - women underwent sclerotherapy of endometrioid cysts followed by the administration of autologous PRP to stimulate ovarian tissue regeneration; Group 2

(n=33) - laparoscopic cyst removal by stripping, followed by the administration of autologous PRP; Group 3 (n=30) - control group, comprised of women who underwent laparoscopic cystectomy without the use of autologous PRP.

At 3 months postoperatively, a comparison of the median AMH between the groups revealed that the control group had a statistically significant decrease in this indicator compared to the first group ($p_{1-K}=0.013$). Compared to the second group, the median AMH in the control group also showed a decrease of approximately 0.4 ng/ml ($p_{2-K}=0.035$). The median AMH levels between the first and second groups were almost identical ($p_{1-2}=0.32$).

At 6 months after treatment, changes in the median AMH between the groups showed important results. A significant statistical difference was noted between the control group and groups 1 and 2 ($p_{1-K}<0.001$; $p_{2-K}<0.001$), indicating a more pronounced effect of treatment on ovarian reserve in the control group. At the same time, the changes between the first and second groups showed no statistical difference ($p_{1-2}=0.76$), emphasising the similarity of the effect of the selected treatment methods on the ovarian reserve in these groups at a longer stage of recovery.

At 3 months after treatment in the first group, the median AMH level remained almost unchanged ($p=0.37$), which may indicate that the ovarian reserve remained stable. However, in the second group, we observed a slight decrease in the median AMH ($p<0.001$), which may indicate a negative effect of the treatment methodology used on the ovarian reserve. The most significant decrease in the median AMH was recorded in the control group, where the index was halved compared to the preoperative level ($p<0.001$), which may indicate a significant effect of treatment on the ovarian reserve.

Repeated measurement of AMH levels 6 months after surgery showed an increase in the median in the first and second groups ($p<0.001$), indicating that the ovarian reserve was restored to baseline or even improved in some cases. The results of comparing the median AMH preoperatively and 6 months postoperatively showed a significant improvement ($p=0.001$ for group 1, $p=0.07$ for group 2).

Calculation of AFC in the ovaries with endometrioma showed a significant decrease in its indicators in the group of patients who underwent a typical laparoscopic cystectomy. The decrease was almost 1.5-fold, from 5 (4; 6) to 3 (3; 4) before and 3 months after surgery, respectively ($p < 0.001$). In group 2, the calculation of AFC showed a slight increase in its value compared with preoperative levels, from 5 (4; 5) to 5 (4; 6) ($p = 0.002$). The same situation was observed in group 1 with an increase in AFC from 4 (2; 5) to 5 (5; 6) compared to before treatment. In some cases, the difference was up to 1.5 times ($p < 0.001$).

6 months after treatment in an intact ovary, the AFC remained at the same level as before surgery in groups 1 and 2. In group K, this indicator significantly ($p = 0.003$) decreased to 6 (6; 7) than in the preoperative period 7 (6; 8).

In group K, on the ovary that underwent standard laparoscopic intervention, the AFC index was sharply reduced ($p < 0.001$) to almost 2 times (3 (2; 3) versus the baseline index of 5 (4; 6)). In the group with sclerotherapy, this index improved significantly ($p < 0.001$) to 6 (6) after 6 months, compared with 4 (2; 5) before surgery. In group 2, the AFC score also improved compared to preoperative levels and was 6 (6) versus 4 (2; 5) before surgery ($p < 0.001$).

Accordingly, the overall AFC after 6 months in the groups was as follows. In group 1, it increased significantly from 10 (9; 10) to 12 (12; 13). In group 2, the increase was from 10 (9; 11) to 13 (12; 13). In group K, the decrease was from 11 (13) to 9 (7; 9). In all comparisons, the changes were significantly significant ($p < 0.001$).

At 6 months after treatment, changes in median AMH between groups showed important results. A significant statistical difference was noted between the control group and groups 1 and 2 ($p_{1-K} < 0.001$; $p_{2-K} < 0.001$), indicating a more pronounced effect of treatment on ovarian reserve in the control group. At the same time, the changes between the first and second groups showed no statistical difference ($p_{1-2} = 0.76$), emphasising the similarity of the effect of the selected treatment methods on the ovarian reserve in these groups at a longer stage of recovery.

The dissertation study analysed the reproductive function of women after surgical treatment of endometrioid cysts, with a special focus on their desire to become mothers during the study period. Analysis of the pregnancy rate between the groups revealed that in the first group it was 33.3% (95% CI 17.3-52.8%), which was higher than in the second and control groups, where the respective rates were 21.2% (95% CI 8.9-38.9%) and 16.7% (95% CI 5.7-34.8%). However, there was no statistically significant difference between the groups ($p_{1-2}=0.2$; $p_{1-K}=0.14$; $p_{2-K}=0.65$), indicating a similar effect of different treatment methods on women's reproductive capabilities.

We also analysed the occurrence of spontaneous pregnancy within 6 months after treatment, depending on the laterality of the operations performed. In the sclerotherapy group, among those who became pregnant spontaneously, there were 8 (80%) women with a monolateral procedure, and 2 (20%) women with a bilateral procedure ($p=0.008$). In the group with laparoscopy+PRP, spontaneous pregnancy occurred in 4 (57.1%) women with monolateral cystectomy and 3 (42.9%) with bilateral cystectomy ($p>0.05$). In the group with classical laparoscopy, all 5 (100%) women who became pregnant spontaneously had a monolateral cystectomy ($p<0.001$).

Over the next 6 months (up to 1 year after treatment), 41 (44.1%) women also had a spontaneous pregnancy. During this period, the incidence of spontaneous pregnancy in the sclerotherapy group was 53.3% (95% CI 34.3-71.6%), in the laparoscopy+PRP group 54.5% (95% CI 36.3-71.9%), and in the classical laparoscopy group 23.3% (95% CI 9.9-42.3%). In group 1, pregnancy occurred in 8 (50%) women with monolateral and 8 (50%) with bilateral laparoscopy. In group 2, 9 (50%) women with monolateral and 9 (50%) women with bilateral cystectomy had spontaneous pregnancy. In group K, only 7 (100%) women with monolateral cystectomy became pregnant during this period ($p<0.001$).

In patients with no spontaneous pregnancy within 6 months and low levels of AMH, AFC, and menstrual dysfunctions, IVF was offered and performed during dynamic follow-up. IVF was also offered and performed for women who did not

achieve spontaneous pregnancy up to 1 year after treatment but had normal CK and AMH levels. Frequency of IVF performed in those women who did not achieve pregnancy within a year and underwent IVF 4 (13.3%) from group 1, 8 (24.2%) from group 2, and 9 (30%) from group K.

The third step was the development of an algorithm for the treatment of ovarian endometrioid cysts, the effectiveness of which in terms of ovarian reserve and reproductive function was evaluated in an additional sample of women (n=20).

Based on the data obtained, a comprehensive treatment algorithm was developed, which provides for an individual choice between sclerotherapy and laparoscopy with PRP, depending on the clinical picture and the patient's needs.

The analysis of the data obtained makes it possible to assess the effectiveness of the methods used to treat endometrioid cysts in the context of fertility restoration and to determine the need for additional reproductive technologies to achieve pregnancy. This, in turn, allows us to draw conclusions about the advantages and disadvantages of each treatment approach, as well as to improve the treatment algorithm in order to increase the chances of successful reproductive function for women facing the problem of endometrioid cysts and infertility.

A significant number of study participants experienced spontaneous pregnancy during the first six months of follow-up. In particular, in subgroup 3a, which included women who had undergone sclerotherapy with the addition of PRP, pregnancy occurred in 6 (60%) cases. In subgroup 3b, where laparoscopic treatment was performed with PRP, spontaneous pregnancy occurred in 4 (40%) women. Statistical analysis did not reveal any significant differences between these groups ($p>0.05$), indicating similar efficacy of both treatments in terms of the possibility of spontaneous pregnancy.

After six months of follow-up, one woman from each subgroup underwent assisted reproductive technology procedures, given their younger age (less than 30 years) and low ovarian reserve before surgery. Despite the improvement in ovarian reserve after treatment, which was statistically significant ($p<0.05$), these women

were classified as requiring assisted reproductive technologies (ART) to achieve pregnancy.

By the end of the first year of follow-up, additional spontaneous pregnancies occurred in 3 (30%) women from subgroup 3a and 5 (50%) from subgroup 3b. These data did not show statistically significant differences ($p>0.05$), indicating that there is an equal potential for the restoration of reproductive function in women after different methods of treatment of ovarian endometrioid cysts using PRP.

The effectiveness of the developed algorithm for the differentiated treatment of ovarian endometrioid cysts in women with infertility, based on the use of innovative treatment methods such as sclerotherapy with PRP and laparoscopy with PRP, demonstrates significant advantages over traditional laparoscopic cystectomy. In particular, there was an almost twofold increase in the incidence of spontaneous pregnancy within one year (90% in the innovative treatment group versus 46.2% in the standard cystectomy group, with statistical significance $p=0.039$). At the same time, the frequency of resorting to ART decreased almost fourfold (10% vs. 38.5%, $p=0.03$).

Validation of the algorithm on a separate sample of women with infertility showed its high efficiency: increasing the chances of spontaneous pregnancy and reducing the need for assisted reproductive technologies. This thesis makes a significant contribution to the development of new approaches to the treatment of ovarian endometrioid cysts, with a particular focus on preserving and improving reproductive function in women.

Scientific novelty of the results. In this study, we were the first to demonstrate the positive impact of platelet-rich plasma (PRP) on the count of antral follicles and levels of anti-Müllerian hormone (AMH) in women with infertility associated with ovarian endometrioid cysts. This research expands our understanding of how PRP affects the reproductive system in women and opens new perspectives for the treatment of infertility related to endometriosis.

Additionally, the study conducted a first-of-its-kind comparison of the clinical efficacy of two different treatment methods in women with infertility associated with

ovarian endometrioid cysts. We obtained new insights into how surgical and non-surgical methods, including the application of PRP, influence the treatment of infertility in this patient group. It was demonstrated for the first time that the use of an algorithm for administering PRP to women with endometrioid cysts, developed based on the study's findings, enhances the clinical effectiveness of infertility treatments in such patients.

Practical significance of the results. The results of this study allowed us to develop and introduce into practice a technique of laparoscopic treatment with PRP, which allows us to reduce the degree of negative impact on ovarian tissue of both mechanical and thermal factors during surgical treatment of endometrioma. The use of sclerotherapy with PRP minimizes the mechanical damage to the ovarian tissue and favorably affects the pathological processes in the ovarian tissue, which were associated with the development of endometrioid process, which allows to a greater extent to preserve the ovarian reserve in women, especially in the presence of infertility.

It is shown that the choice of tactics of management of patients with infertility and endometriomas should be individual, differentiated and include the assessment of clinical and anamnestic data, laboratory and instrumental data of the state of ovarian reserve, to determine the feasibility of the first or second method of intervention to preserve fertile potential in women with endometriomas.

Based on the results of the work, an algorithm for differentiated management of patients with infertility and endometrioid cysts is proposed.

Key words: endometrioid cyst, endometrioma, antimullerian hormone, ovarian reserve, laparoscopy, cyst capsule excision, platelet-rich plasma, antral follicle count, endometrioid cyst treatment algorithm, infertility.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких відображено основні результати дисертаційного дослідження:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Ендометриоми яєчників і оваріальний резерв: огляд літератури // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020. – № 1. – С. 85–93. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11491>. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, написання статті).*
2. Sadullayev A., Medvediev M. Effect of laparoscopic excision of the endometriotic cyst capsule on the ovarian reserve: a retrospective analysis // Medicni Perspektivi. – 2022. – Vol. 27, No. 3. – P. 78–83. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265937>. *(Особистий внесок – планування дослідження, збір та аналіз даних ретроспективної групи та інтерпретація результатів, написання статті).*
3. Sadullayev A., Medvediev M. Comparison of the Effect on the Ovarian Reserve of Modern Methods of Treatment of Endometrioid Cysts // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2022. – Vol. 44, No. 8. – P. 908-914. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.006>. *(Особистий внесок – формування проспективних груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
4. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Алгоритм диференційованого лікування пацієнок з ендометриомою яєчників і безпліддям // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – № 1 (170). – С. 71-78. – DOI: 10.15574/HW.2024.170.71. ISSN 2786-6009. *(Особистий внесок – розробка алгоритму лікування пацієнок з ендометриїдними кістами і безпліддям, формування групи для перевірки розробленого алгоритму, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Хірургічні методи лікування ендометріюїдних кіст і оваріальний резерв // Сучасні перспективи поліпшення репродуктивного здоров'я жінок/сім'ї в Узбекистані: тези досліджень. – Фергана, Узбекистан, 10 березня 2023. 372-373. *(Особистий внесок – формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

Наукові праці, що які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Спосіб лікування ендометріюми яєчника у жінок з безпліддям зі збереженням оваріального резерву: пат. на корисну модель № 144415 Україна, № u202002861. – Опубл. 25.09.2020. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення патенту).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ЕНДОМЕТРІОМИ ЯЄЧНИКІВ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ. ОВАРІАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1. Ендометриоз.	32
1.2. Патогенез ендометріом яєчників.....	34
1.3. Методи діагностики ендометріюїдних кіст яєчників.....	35
1.4. Оваріальний резерв і ендометріоз.	39
1.4.1. Оцінка оваріального резерву.	42
1.4.2. Лапароскопія і оваріальний резерв.	46
1.4.3. Шляхи збереження оваріального резерву.	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Матеріали дослідження	51
2.2. Методи дослідження.....	57
2.2.1 Клініко-анамнестичне обстеження	57
2.2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження.....	58
2.2.3. Морфологічне дослідження капсули ендометріюїдних кіст.....	60
2.2.4. Інструментальні методи дослідження	62
2.2.5. Методи лікування пацієнток.....	66
2.2.6. Статистичні методи.	70
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
3.1 Результати ретроспективної частини дослідження	72
3.1.1. Інструментальні та лабораторні характеристики ретроспективної групи.....	76
3.2. Проспективна частина дослідження	79
3.2.1. Гінекологічний анамнез	80

3.2.2. Інструментальні та лабораторні характеристики жінок з ендометріодними кістами проспективної групи.	87
3.2.2.1. Ультразвукове дослідження.....	87
3.2.2.2.Лабораторні показники	90
3.2.2.3. Оцінка оваріального резерву до лікування	91
3.2.3. Результати лікування	93
3.2.3.1. Оваріальний резерв після лікування.	93
3.2.3.2. Менструальна функція після лікування	98
3.2.3.3. Репродуктивна функція після лікування.....	100
РОЗДІЛ 4. ОПИС АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОМОЮ ЯЄЧНИКІВ І БЕЗПЛІДДЯМ ТА ОТРИМАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НА ПІДСТАВІ АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ.....	103
4.1. Опис алгоритму	103
4.2. Результати на підставі алгоритму диференційованого лікування жінок з ендометріомою яєчника і безпліддям	110
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	120
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	135
ДОДАТКИ.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

АМГ	– Антимюллерів гормон
ВІЛ	– Вірус імунодефіциту людини
ДІ	– Довірчий інтервал
ДРТ	– Допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	– Екстракорпоральне запліднення
ЕЯ	– Ендометріома яєчників
ІМТ	– Індекс маси тіла
КАФ	– Кількість антральних фолікулів
МРТ	– Магнітно резонансна томографія
ОМТ	– Органи малого таза
ПР	– Прогестеронові рецептори
УЗД	– Ультразвукове дослідження
ТВ УЗД	– Трансвагінальне ультразвукове дослідження
ФНП α	– Фактор некрозу пухлини альфа
СА-125	– Cancer antigen 125 (Раковий антиген 125)
(E ₂)	– Естрадіол
ECLIA	– Electrochemiluminescence immunoassay analyzer (Електрохемілюмінесцентний імуноферментний аналізатор)
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)
HE4	– Human epididymis protein 4 (Білок епідидимісу людини 4)
IGF	– Insulin-like growth factor (Інсуліноподібний фактор росту)
IOTA	– The International Ovarian Tumor Analysis (Міжнародний аналіз пухлин яєчників)
Me	– Медіана

- O-RADS – Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (Система звітності та даних яєчників та придатків)
- PDGF – Platelet-derived growth factor (Тромбоцитарний фактор росту)
- PRP – Platelet-rich plasma (Збагачена тромбоцитами плазма)
- rASRM – The revised American Society for Reproductive Medicine (Переглянуте Американське товариство репродуктивної медицини)
- ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Алгоритм ризику розвитку злоякісних пухлин яєчників)
- TGF- β – Transforming Growth Factor beta (Трансформуючий фактор росту бета)
- VEGF – Vascular endothelial growth factor (Фактор росту ендотелію судин)
- WES – World Endometriosis Society (Всесвітнє товариство ендометріозу)

ВСТУП

Актуальність обраної теми. Досягнення останніх 20 років у медицині, і зокрема у вивченні ендометріозу, виявили ендометріоз як складний клінічний синдром, який характеризується естроген-залежним хронічним запальним процесом, що вражає переважно тазові органи, зокрема яєчники [1, 2]. Але, незважаючи на ці досягнення, ендометріоз досі залишається одним із загадкових захворювань репродуктивної системи. Він є широко відомою причиною 50% безпліддя і 60% тазових болів у жінок репродуктивного віку. [3, 4, 5]. Так, щорічна захворюваність за даними світової літератури становить 0,1-0,3%. [6].

За різними оцінками, на ендометріоз страждають приблизно 10% жінок репродуктивного віку, що екстраполюється приблизно на 190 мільйонів жінок в усьому світі [7, 8]. Однак справжня поширеність ендометріозу неясна, оскільки для остаточного діагнозу потрібна хірургічна (ендоскопічна) візуалізація. Оцінки сильно різняться залежно від вибірки населення і діагностичних підходів [9]. Поширеність коливається від 2 до 11% серед безсимптомних жінок, від 5 до 50% серед безплідних жінок і від 5 до 21% серед жінок, госпіталізованих з приводу болю в ділянці таза. Серед підлітків із симптомами поширеність ендометріозу коливається від 49% серед тих, хто страждає на хронічний біль у ділянці таза, до 75% серед тих, у кого біль не піддається лікуванню [7].

Понад 117 млн. жінок, схильних до ендометріозу, - перебувають у періоді 25-34 роки. Спостерігається омолодження захворювання, дедалі частіше ендометріоз почали виявляти в молодих жінок, які не народжували, підлітків (верифікація діагнозу в 11-14 років - 6%), описано випадки виявлення ендометріозу навіть у дитячому віці та внутрішньоутробна [10]. Міжнародна асоціація ендометріозу встановила вельми ранній середній вік маніфестації ендометріозу - 15,9 року, водночас у 50% - перші симптоми захворювання

виникають у віці 24 років, у 21% - до 15 років, а в 17% - між 15 та 19 роками. [11, 12].

Повільний прогресуючий перебіг ендометріозу є важливою особливістю цього захворювання. Коли ураження органів мінімальні, клінічні прояви відсутні. Пізній початок клінічних проявів призводить до того, що ендометріоз тривалий час залишається непоміченим, а хворі звертаються до лікаря вже з важкими поширеними формами захворювання. Так, за даними світової літератури від перших проявів захворювання до встановлення діагнозу "ендометріоз" проходить від 1 до 8 років [13]. Це в свою чергу призводить до негативних наслідків, таких як вплив на фертильність.

Ендометріоми або ендометріодні кісти яєчників - одна з найактуальніших тем сучасної гінекології у зв'язку з високою частотою, майже 40% зустрічальності, вираженою клінічною симптоматикою і близько 47% схильністю до рецидивування. [14].

Важливість проблеми, що розглядається, визначається також зниженням оваріального резерву у цього контингенту хворих, що спричиняє зі свого боку порушення фертильної функції навіть у репродуктивному віці [15].

Незважаючи на питання лікування пацієток з ендометріомою і безпліддям, які активно дискутуються в сучасній літературі, необхідно відзначити, що основним підходом до лікування цих кіст є лапароскопічна ексцизія її капсули. Однак, існує безліч суперечностей: багато авторів негативно ставляться до хірургічного лікування ендометріом яєчника методом цистектомії та проведення гемостазу шляхом накладення швів або біполярної коагуляції в жінок, зацікавлених у збереженні репродуктивної функції, тому що наслідком подібних хірургічних втручань стає часткова або повна втрата примордіальних фолікулів. [16, 17].

З огляду на можливий ризик зниження оваріального резерву після хірургічного лікування, досягти задовільних результатів із повноцінним відновленням функції яєчників неможливо без використання найбезпечніших

для оваріальної тканини методик хірургічного лікування та технологій гемостазу під час оперативного втручання [18, 19, 20].

На сьогодні багато дослідників ведуть пошук нових методологій органозберігальних і щадних хірургічних втручань, які наразі є вкрай затребуваними і постійно вдосконалюються [21, 22, 23, 24]. Зусилля фахівців усього світу, що займаються проблемою ендометріозу і репродукції, спрямовані на поліпшення хірургічної техніки, що зменшує інтраопераційну травму тканини яєчника під час видалення ендометріом [24, 25, 26, 27, 28]. Для успішного подолання безпліддя при ендометріозі необхідно використовувати комбінований підхід до лікування, що включає і хірургічне, і гормонотерапевтичне лікування, а також методи ДРТ. На цей час жодна з груп лікарських препаратів, які використовують як гормонотерапевтичну терапію, не дає гарантованого одужання, відсутності рецидивів захворювання, немає єдиної думки щодо ефективності цих препаратів відносно репродуктивних результатів за наявності безпліддя у хворих на ендометріоз. Важливі індивідуальні та соціальні проблеми ендометріозу, особливо у хворих із наявністю безпліддя, підкреслюють значимість подальшого вивчення патогенезу і патофізіології цього захворювання для пошуку нових методів його профілактики та ефективного лікування [9, 63, 72]. Крім того, з огляду на все вищевикладене, не менш актуальним є питання оптимізації терапії.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології», № держреєстрації 0118U001277, термін виконання 01.2019 – 11.2024.

Мета роботи: поліпшити фертильну функцію у жінок з ендометріомою та безпліддям з розробкою алгоритму диференційованого лікування з використанням хірургічного і нехірургічного методів.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вплив ендометріодної кісти яєчника на оваріальний резерв.
2. Оцінити фертильну функцію жінок з ендометріодними кістами яєчників після стандартної лапароскопічної цистектомії.
3. Оцінити ефективність склеротерапії з використанням PRP у порівнянні з лапароскопічним стріппінгом капсули ендометріодної кісти для збереження оваріального резерву, аналізуючи динаміку рівня АМГ в постопераційному періоді.
4. Оцінити вплив запропонованої методики лапароскопічного лікування ендометріодних кіст яєчника на фолікулярний резерв
5. Розробити алгоритм лікування ендометріодних кіст яєчників у жінок з безпліддям з урахуванням запропонованих методик та оцінити його ефективність

Об'єкт дослідження: ендометріодна кіста яєчника.

Предмет дослідження: особливості показників оваріального резерву (АМГ та КАФ), показники онкомаркерів Ca125 та HE4 у жінок із ендометріодними кістами яєчників, гістологічне дослідження капсул ендометріодних кіст.

Методи дослідження: загально-клінічні: загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, рентгенографія органів грудної клітини, електрокардіограма та інші; дослідження згідно клінічного протоколу «Безплідний шлюб»: (ультразвукове дослідження) УЗД, фолікулометрія, соногістерографія (або гістеросальпінгографія – ГСГ), спермограма; гістологічне дослідження капсул ендометріодних кіст; УЗД з використанням алгоритму IOTA, моделі Adnex, ORADS, вивченням фолікулярного резерву підрахунком кількості антральних фолікулів (КАФ); імунохемілюмінесцентний: антимюллерів гормон (АМГ), онкомаркерів (HE4 та CA-125); статистичні методи (оцінка нормальності розподілу, параметричні та непараметричні критерії, кореляційний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Під час дослідження вперше було проведено порівняння клінічної ефективності двох різних методів лікування у жінок з безпліддям, пов'язаним з ендометріюїдними кістами яєчників. Ми отримали нові дані про те, як хірургічні та нехірургічні методи, включно із застосуванням PRP, впливають на лікування безпліддя у цієї групи пацієнток. Було доведено позитивний вплив плазми, збагаченої тромбоцитами, на підрахунок антральних фолікулів і рівні антимюллерового гормону у жінок з безпліддям, пов'язаним з ендометріюїдними кістами яєчників. Вперше було показано, що використання розробленого на основі отриманих результатів дослідження алгоритму введення жінок з ендометріюїдними кістами сприяє збільшенню клінічної ефективності лікування безпліддя у таких пацієнток. Це дослідження розширює розуміння механізмів впливу PRP на репродуктивну систему жінок та відкриває нові перспективи для лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження дали змогу розробити та впровадити, для практичного використання, методику лапароскопічного лікування із застосуванням PRP, що дає змогу зменшити ступінь негативного впливу на тканини яєчника як механічного, так і термічного чинників під час хірургічного лікування ендометріом. Застосування склеротерапії з PRP, мінімізує механічне ушкодження тканини яєчника та сприятливо впливає на процеси в яєчниковій тканині ушкодженого від ендометріюїдного процесу яєчника, що дає змогу більшою мірою зберегти оваріальний резерв у жінок, особливо за наявності безпліддя.

Продемонстровано, що вибір тактики ведення пацієнток із безпліддям та ендометріюїдами має бути індивідуальним, диференційованим і включати оцінку клініко-анамнестичних даних, лабораторно-інструментальних даних стану оваріального резерву, визначити доцільність вибору першого або другого методу втручання для збереження фертильного потенціалу в жінок із ендометріюїдою.

На підставі результатів роботи запропоновано алгоритм диференційованого введення пацієток із безпліддям та ендометріюїдними кістами. Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику, перевірку ефективності запропонованого алгоритму лікування проведено на базі Медичного центру «Клініка доктора Медведєва» м. Дніпро, «Хірургічний центр імені Пирогова» м. Дніпро.

В результаті проведених досліджень було розроблено та отримано патент України на корисну модель № 144415 від 25.09.2020 «Спосіб лікування ендометріюми яєчника у жінок з безпліддям зі збереженням оваріального резерву».

Особистий внесок здобувача. Автором особисто обрано тему дисертації, проведено інформаційно-патентний пошук, огляд і узагальнення сучасних літературних джерел за темою дисертації, визначено мету та напрями проведення дослідження. Автор безпосередньо брав участь у формуванні та аналізі дисертаційного матеріалу на всіх етапах дослідження: добір та обстеження пацієток, хірургічний етап лікування та післяопераційне ведення хворих із безпліддям, асоційованим зі зниженням оваріального резерву. Автор самостійно провів систематизацію та статистичну обробку отриманих результатів, написання статей за темою дисертації, дисертації та автореферату. Особисто автором проведено розробку й обґрунтування тактики ведення пацієток з ендометріюмою, які скаржаться на відсутність настання вагітності, оптимізовано й уточнено методи передопераційної підготовки, хірургічний етап лікування. Здобувачом особисто виконано обробку та науковий аналіз отриманих даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки й розроблено практичні рекомендації, підготовлено до публікації результати наукового дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях, таких як: International conference on gynecology, obstetrics and women`s health. (14-15 лютого, 2020 р., м. Рим, стендова доповідь); «3th IVF

Worldwide Congress in Reproductive Medicine» (2-3 квітня 2021 р., відео-презентація); «Global Congress on Hysteroscopy 2021 Virtual Edition» (1, 8, 15 травня, м. Барселона 2021 р., постерна доповідь); International conference on gynecology, obstetrics and women`s health (14-15 лютого, 2021р. м. Рим, e-post); «Endometriosis Online Congress. The latest in managing infertility and pain in women with endometriosis» (21-22 січня, 2022 р. постерна доповідь); Сучасні перспективи поліпшення репродуктивного здоров'я жінок/сім'ї в Узбекистані: тези досліджень. (10 березня 2023 р., м. Фергана, Узбекистан, публікація тез); «Актуальні питання репродуктивного здоров'я в Україні» (29-30 червня 2023 р., м. Дніпро, стендова доповідь); Всеукраїнська VIII науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я в Україні» (28 - 29 березня 2024 р., м. Дніпро, презентація)

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукових праць, з яких 3 статті - у фахових журналах, які входять до Переліку наукових фахових видань України, затверджених наказами Міністерства освіти і науки України, 1 стаття - в іноземному журналі з категорією Q₂, 2 статті з 4 опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, оформлений 1 патент України на корисну модель, 1 теза у матеріалах наукової конференції.

Структура та обсяг дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках друкованого тексту. Праця складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, чотирьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який складається з 200 посилань, додатків. Дисертаційна робота містить 17 таблиць, 11 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЕНДОМЕТРІОМИ ЯЄЧНИКІВ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ. ОВАРІАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Ендометріоз.

Ендометріоз визначається як наявність ендометріоподібної тканини за межами матки [160]. Його нерідко називають "упущеним" захворюванням, оскільки в середньому від моменту виникнення перших ознак до постановки діагнозу минає 7-8 років [13]. Безсимптомний перебіг може стати причиною постановки несвоєчасного діагнозу. Яєчники є однією з часто поширеною локалізацією ендометріозу [29].

Розвиток ендометріозу має складний механізм і включає взаємодію імунологічних, ендокринних, прозапальних і проангіогенних процесів. [36].

Імовірними причинами формування ендометріюїдної тканини можуть бути ретроградна менструація, целомічна метаплазія, а також лімфатичні та судинні метастази. Ретроградна менструація як причина ендометріозу підтверджується дослідженнями, що показують зв'язок ризику з коротким менструальним циклом і утрудненими менструальними виділеннями [7, 36], а також клітинними дослідженнями, що відстежують походження соматичних генетичних мутацій, які спостерігають за ендометріюїдних уражень ендометрія, еутопічного ендометрія [36]. Оскільки ретроградні менструації є звичним явищем, інші фактори також повинні визначати здатність клітин ендометрія прикріплюватися на поверхню очеревини, проліферувати і розвиватися в ендометріюїдні ураження [41]. Популяції ендометріюїдних стовбурових клітин і клітин-попередників присутні в ендометрії, які, якщо виділяються під час ретроградної менструації, можуть відігравати роль у розвитку ендометріюїдних уражень. Формальні клітини ендометрія жінок з ендометріюїзом виявляють адгезивну здатність у результаті зміни профілів інтегрину, а локалізована запальна реакція при ендометріюїзі сприяє клітинній

адгезії [42, 43]. Неонатальні маткові кровотечі, що містять стовбурові клітини ендометрія, можуть пояснити рідкісний пременоархальний ендометріоз [38].

Целомічна метаплазія - трансформація мезотелію очеревини в залозистий ендометрій - була припущена у жінок з дефектами мюллерових проток [39].

Лімфатичні та судинні метастази - транспорт клітин ендометрія через лімфатичні та кровоносні судини - були запропоновані як ще одна причина позатазового ендометріозу [40].

Для проліферації ендометріюїдних гетеротопій необхідний естрадіол, який забезпечується системними гормонами. Також локальний естрадіол синтезується, за рахунок підвищеної експресії ароматази, стероїдогенного гострого регуляторного білка і зниження експресії 17 β -гідроксистероїддегідрогенази 2 типу ендометріюїдними ураженнями [40]. Крім того, ураження характеризуються підвищеною експресією β рецептора естрогену, який, як було показано на мишачій моделі, сприяє зростанню уражень шляхом інгібування апоптозу, індукованого фактором некрозу пухлини альфа (ФНП α), підвищенням рівнів інтерлейкіну-1 β , посиленням клітинної адгезії та проліферації [3, 40, 41]. Епітеліальні та стромальні ендометріюїдні клітини відрізняються від нормального ендометрія і на молекулярному рівні [48]. Було встановлено, що в ектопічному ендометрію понад 100 генів експресуються по іншому в порівнянні з еутопічним ендометрієм. Ці зміни пов'язані з клітинної адгезією, запаленням і ремоделюванням позаклітинного матриксу, як зазначено вище [49, 50]. А також резистентність до прогестерону, висока активність естрогенових рецепторів, локальна вироблення естрогену за рахунок активності ароматази, все це обумовлено генетичними та епігенетичними змінами, які є результатом порушення експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів і призводить до розвитку так званої "резистентності до прогестерону". [51, 88].

Ендометріюїдні клітини і тканини спричиняють локалізовану імунну і запальну відповідь із продукцією цитокінів, хемокінів і простагландинів.

Дисфункція вродженої та адаптивної імунної системи очевидна, але незрозуміло, чи є імунна дисфункція ініціатором ендометріозу, чи є патофізіологічною ознакою захворювання [36, 89]. До запальної реакції залучені моноцити, макрофаги, нейтрофіли, Т-клітини та еозинофіли, притягнуті хемокінами, що продукуються в ектопічному ендометрії [90, 91]. Локальна активність природних клітин-кілерів порушена у жінок з ендометріозом, що може сприяти імунному ухиленню від клітин ендометрію. Макрофаги в перитонеальній рідині характеризуються зниженням фагоцитарної здатності та підвищеною активацією прозапальних цитокінів (ФНП α , інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6) і проангіогенних чинників (чинник росту ендотелію судин), а також чинників зростання і молекул адгезії. Складне ендокринне і прозапальне мікроокружність всередині і навколо ендометріюїдних уражень сприяє їхній проліферації і васкуляризації, а також ноцицепції. Ендометрій та ендометріюїдні ураження містять нервові волокна, стимульовані медіаторами запалення [36, 43, 92, 93].

1.2. Патогенез ендометріом яєчників

Ендометріоми являють собою кістозні ураження, що виникають у результаті ендометріюїдного процесу. Ендометріоми яєчників складають 35% всіх доброякісних кіст яєчників і зустрічаються у 17-44% жінок з ендометріозом і є частою причиною безпліддя та болів в малому тазу [30, 31, 32]. В 1/3 випадків ендометріоми є двосторонніми [33].

Патогенез ендометріоми яєчника складний, неоднозначний і його походження пояснюється наступними теоріями, які були оновлені Rizzello and Soccia [34, 35]:

- **Інвагінація:** відбувається інверсія і подальша прогресуюча інвагінація кори яєчника ендометріюїдними імплантатами з утворенням кістозної порожнини і подальше заповнення її гемолізованою кров'ю, виділеної цими ж імплантами. Активні клітини ендометрію, імплантовані на поверхню яєчника, з матриксу виділяють

металопротеїнази, які здатні лізувати позаклітинний матрикс. Тім самим дозволяють ектопічним клітинам проникати в яєчник, приводячи до руйнування здорової тканини [44]. Ця активація матриксних металопротеїназ опосередковується тенасціном, який модифікує клітинну адгезію [45];

- **Целомічна метаплазія епітелій**, що покриває яєчник, який є мезотелиєм, може інвагінуватися в корі яєчника з подальшою ендометріюїдною метаплазією цього целомічного епітелію;

- **Фолікулярна** - в деяких випадках відбувається ендометріюїдна трансформація функціональних кіст. Фолікулярна рідина яєчника саме по собі може потенційно стимулювати ріст клітин ендометрію [46]. Це доводиться тим, що високі концентрації інгібіну А, інгібіну В і активіну А в фолікулярній рідині здатні стимулювати ріст і диференціювання ендометріюїтчних клітин [47].

1.3. Методи діагностики ендометріюїдних кіст яєчників

Діагностика при ендометріюїзі, зокрема ендометріюїмі, містить у собі різні методи, такі як ретельний збір анамнестичних даних, оцінка скарг і клінічних проявів захворювання, бімануальне дослідження. Високоінформативні інструментальні методи дослідження, такі як УЗД органів малого таза, магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), різноманітні лабораторні методи (визначення рівнів онкомаркерів: СА-125, НЕ4, статевих гормонів тощо). Під час вивчення даних анамнезу та клінічної картини захворювання, потрібно звертати увагу на вік жінок та вік дебюту клінічного прояву захворювання, дані сімейного анамнезу, початок та становлення менструальної функції, генеративну функцію, перенесені гінекологічні та екстрагенітальні захворювання, проведені раніше медикаментозні та оперативні методи лікування та їхню ефективність, наявність рецидиву після лікування.

Незважаючи на наявні в цей час високоінформативні методи дослідження, кваліфіковане бімануальне дослідження, як і раніше, залишається найціннішим методом діагностики тазового болю в разі ендометріозу, а також визначення ендометріом понад 2 см в яєчниках. Під час діагностики ендометріозу не можна не враховувати його найчастіші клінічні прояви: тазові болі, безпліддя і порушення менструального циклу. Однак, оцінивши тільки скарги, і, навіть провівши стандартне гінекологічне обстеження, можна тільки припустити наявність у хворої ендометріозу, зокрема ендометріому. При цьому можна виявити пухлиноподібні утворення придатків матки та болючі ущільнення в ділянці склепінь піхви або бокових стінок малого таза [52, 53].

Ультразвукове дослідження.

Трансвагінальне УЗД (ТВ УЗД) є першим і основним методом візуалізаційної діагностики ендометріоми яєчників. Проведений метаналіз [54], продемонстрував, що ТВ УЗД є корисним тестом у разі ендометріоми яєчника. У ретроспективному обсерваційному дослідженні італійська група [14] використовувала ТВ УЗД для оцінки 250 жінок репродуктивного віку репродуктивної категорії 20-40 років з ендометріомами діаметром понад 20 мм. Середній діаметр ендометріоми становив 40 мм. Двостороннє ураження яєчників виявлено у 25,5% пацієток, потовщення хоча б однієї матково-крижової зв'язки - у 35,4%. У 73% пацієток спостерігалися ознаки спайок, а у 53% був супутній аденоміоз матки. Лише у 15% обстеженої популяції спостерігалась поодинокі ізольована ендометріома з рухомим яєчником і без інших ознак подальшого захворювання.

Ендометріюїдні кісти в більшості випадків мають досить характерні ехографічні ознаки [55, 56]. Найнадійніші з них:

- 1) відносно невеликі розміри до 7 см;
- 2) розташування кісти ззаду і збоку від матки (іноді виявлення «цілющих» кіст);

3) наявність середньої і підвищеної ехогенності незміщеної дрібнодисперсної суспензії «симптом матового скла»;

4) подвійний контур утворення.

Врахування цих та інших ознак дає змогу правильно поставити діагноз ендометріюїдних кіст яєчників у 97% випадків [57]. Але незважаючи на високу інформативність ехографії у визначенні ендометріюїдних кіст яєчників, у низці випадків під час їхньої диференціації можуть виникати деякі труднощі. Їх насамперед необхідно диференціювати з муцинозною цистаденомою, зрілою тератомою, гематосальпінксом, абсцесом яєчника і солідними пухлинами невеликих розмірів. Однозначно УЗД є надійним діагностичним методом ендометріюїда з чутливістю – 74-83% і специфічністю – 75-89% [58, 59].

МРТ. В останні роки в діагностиці різних форм ендометріюїду особливе місце займає метод МРТ. Він дає змогу визначити характер, локалізацію патологічного процесу і його відношення до суміжних органів малого таза. МРТ має ряд переваг, таких як висока роздільна здатність контрастування м'яких тканин, можливість отримання зображень у будь-якій площині, відсутність променевого навантаження і необхідність застосування контрастувальних речовин. Під час МРТ особливістю ендометріюїдних кіст яєчників є інверсія МР-сигналу на T1- і T2-зважених зображеннях, що характерно для об'єктів, які містять продукти біодеградації гемоглобіну; гомогенний характер підвищення або зниження сигналу з ефектом його рівномірного "затемнення" з кільцем гемосидерину на периферії. [60]. МРТ має чутливість 94% виявлення глибокого ендометріюїду, але специфічність становить лише 79% [61].

Лапароскопія і гістологічна верифікація. Відомо, що в клінічній практиці впродовж багатьох років лапароскопія є «золотим стандартом» у діагностиці та лікуванні ендометріюїду, яка дає змогу провести огляд органів малого таза та черевної порожнини, візуалізувати різні ендометріюїдні гетеротопії з подальшим їх видаленням та провести морфологічне дослідження. Лапароскопія дає змогу, найточніше, визначити локалізацію,

поширеність, зрілість, активність і розміри ендометріюїдних гетеротопій, однак великі труднощі виникають під час оцінки глибини інвазії інфільтративних форм ендометріозу [62].

Робоча група Європейського товариства гінекологічної ендоскопії, ESHRE і WES дає такі рекомендації щодо хірургічного лікування ендометріюїдних кіст під час лапароскопії [187]:

- Шляхом адгезіолізу яєчник з ендометріюїдою відокремлюється від бокової стінки таза, до якої він, як правило, часто прилягає. Зазвичай це призводить до дренажу ендометріюїди. На цьому етапі важливо візуалізувати сечовід, щоб уникнути пошкодження, оскільки до нього може прилягати яєчник. За наявності щільної спайки операція починається з відокремлення сечоводу від здорової тканини проксимальніше і продовжується до точки спайки;

- У разі розриву кісти розширюється отвір у стінці кісти, щоб оголити порожнину кісти. Слід уникати множинних розрізів і надмірного оголення, щоб не пошкодити кору яєчника, функціональну тканину яєчника і ворота. Якщо це можливо, кісту можна вивернути навиворіт, щоб полегшити подальшу роботу;

- В ідеалі розріз має проходити по найтоншій частині ендометріюїдної поверхні яєчника або, якщо її не видно, то по антимезентеріальній межі;

- Ін'єкція фізіологічного розчину між капсулою кісти та яєчником може допомогти під час цистектомії. Щойно площину розшарування капсули кісти визначено, виконується легка тракція і контртракція відповідними інструментами, щоб відокремити капсулу кісти від паренхіми яєчника [148];

- Точкова біполярна коагуляція є ключем до досягнення гемостазу та запобігання непотрібного пошкодження здорових тканин. Потрібно уникати сліпої коагуляції геморагічної тканини, яка може призвести до надмірної коагуляції яєчника [148].

Гістологічна верифікація ендометріозу є необхідним етапом її діагностики. При цьому позитивні результати гістологічного дослідження підтверджують наявність ендометріозу, а негативні не виключають його існування. Також проведення гістологічного дослідження висічених уражених тканин має велике значення для диференціальної діагностики зі злоякісними новоутвореннями, зокрема ендометріюїдних кіст яєчника і глибоких інфільтративних форм ендометріозу. [63].

Таким чином бімануальне дослідження та УЗД, а також лапароскопія з гістологічним дослідженням залишаються методами діагностики ендометріозу, зокрема ендометріюїдних кіст [52, 57, 64].

Біомаркери ендометріозу

Існує понад 100 ідентифікованих сироваткових маркерів ендометріозу, що описано в літературі [65]. У зв'язку з недостатньою специфічністю вони не рекомендуються в рутинній клінічній практиці [66]. Експерти ESHRE не рекомендують використовувати імунологічні маркери ендометріозу, зокрема СА-125, у периферичній крові [67]. Згідно з даними специфічність визначення СА-125 у разі ендометріозу становить 97%, а чутливість – не більше 27% [68].

Одним із перспективних методів неінвазивної діагностики ендометріозу є вимірювання мікро-РНК let-7 та mir-9 у сироватці крові, що має доведені діагностичні переваги перед наявними маркерами як СА-125 [69].

1.4. Оваріальний резерв і ендометріоз.

Під оваріальним резервом розуміють функціональний резерв яєчника, який визначає здатність яєчника до адекватної відповіді на оваріальну стимуляцію з розвитком здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною. Оваріальний резерв відображає кількість що знаходяться в яєчниках фолікулів (прімордіальний пул і зростаючі фолікули) і залежить від фізіологічних і патофізіологічних чинників.

Оваріальний резерв виснажуємо протягом життя жінки і ця швидкість залежить як від зовнішніх, так і від внутрішніх чинників. До 20 тижня гестації

у плода жіночої статі кількість оогоніїв становить 6-7 мільйонів. При народженні ця кількість вже становить 1-2 мільйона. До періоду статевого дозрівання це число зменшується до 300 000 - 500 000. До 37 років 25 000 і до 51 років знижується до 1000 [70]. Дана хронологія подій в залежності від віку з поступовим виснаженням оваріального резерву супроводжується в фізіологічних умовах, даючи можливість жінці здійснити фертильну функцію високим ступенем в певному віковому проміжку, як зазначено вище. Але патологічні фактори, як наприклад ендометріоїдний процес, зокрема, що відбувається в тканини яєчника, призводить до передчасного виснаження «дорогого» в біологічному відношенні для фертильності фолікулярного резерву.

Наявні молекулярні, гістологічні та морфологічні дослідження показали, що ендометріоз шкідливий для яєчників [71]. Він може порушувати фізіологічні репродуктивні механізми, потенційно перериваючи спонтанну овуляцію [72]. Тривалий ендометріоз яєчників супроводжується постійним запаленням, що приводить до фіброзу кори яєчника і тим самим до втрати фолікулів і метаплазії гладком'язових клітин [73]. Крім цього само по собі наявність ендометріоми з його вмістом, механічно розтягує тканину яєчника, що призводить утруднення кровообігу або порушення васкуляризації тканини за рахунок компресії навколишнього кори яєчника [74]. Було висловлено думка, що запальні реакції, пов'язані з ендометріозом, можуть грати роль в пошкодженні тканини яєчника і фолікулів. Оскільки первинні фолікули не мають власної судинної мережі, а стромальні клітини навколо цих фолікулів є важливими медіаторами живлення і молекулярної передачі сигналів [75]. Тому наявність здорової специфічної для кори стромати має важливе значення для розвитку ранніх фолікулів.

Рідина ендометріоїдної кісти містить в собі високі концентрації таких речовин, як вільне залізо активні форми кисню, молекули запалення і протеолітичні ферменти, що є токсичними для навколишнього тканини [71, 76]. Ці речовини проникнувши в тканини навколишні кісту викликають

фіброз, метаплазію гладких м'язів, і як наслідок цього, зменшують специфічну для кори строму і призводять до втрати фолікулів [77]. Це знайшло своє відображення і пояснення в дослідженні, що кора яєчника навколо ендометріом має більш високий рівень окисного стресу, ніж кора, навколишні інші доброякісні кісти яєчника [78]. В іншому дослідженні з використанням тваринної моделі черговий раз доводиться, що ендометріотічна рідина містить в собі речовин нефізіологічної концентрації і навіть є токсичними, що негативно впливає на зростання фолікулів і на якість ембріонів [79]. Китайіма і співавтори [80] відзначали, що кількість фолікулів в яєчнику, де локалізована ендометріоми, значно нижче, ніж в контралатеральному інтактному яєчнику. У своїх дослідженнях вони повідомили, що процентна частка атретічних фолікулів в яєчниках з ендометріомою вище, ніж в порівнянні контралатеральному яєчнику без ендометріоми, а чисельні значення атретічних фолікулів становили 20,3% проти 6,3% відповідно [81]. Для оцінки щільності і атрезії фолікулів, вони виробляли біопсію з макроскопічно нормально виглядаючої області яєчника на відстані більше 1 см від кісти [80, 81]. Таким чином, негативний вплив наявності ендометріоми проявляється на значній відстані від стінки ендометріодної кісти. На підставі цих даних авторами була описана так звана гіпотеза «вигорання» з прискореним виснаженням фолікулів і атрезією в ранніх фолікулах, виявлених в яєчниках з ендометріомою. У внутрішньофолікулярному середовищі спостерігається активований прозапальний цитокіновий каскад, підвищення рівня внутрішньоклітинних вільних радикалів і дисбаланс статевих стероїдів. Осередкове запалення призводить до структурної зміни кори яєчника, з масивним фіброзом і втратою специфічної стромы кори яєчника. Розвиток оксидативного стресу призводить до надлишкового апоптозу і некрозу примордіальних фолікулів і, як наслідок, зниження оваріального резерву [83, 84]. Фіброз ендометріодної кісти також часто спостерігається в роботі інших дослідників [82], хоча цього не спостерігалось в разі дермоїдних і серозних

кіст, коли кора яєчника, здавалося, тільки розтягувалась кістою і при цьому не пошкоджується.

З цього випливає, що оваріальний резерв - необхідна складова репродуктивного потенціалу жінки. Важливим аспектом у діагностиці ендометріом яєчника є визначення стану оваріального резерву до і після операції.

1.4.1. Оцінка оваріального резерву.

Важливим елементом дослідження стану яєчників є вибір адекватних показників оваріального резерву яєчників [85]. Різні роки для оцінки оваріального резерву були запропоновані різні маркери.

На сьогоднішній день в сучасній літературі згадуються такі маркери оваріального резерву, як естрадіол (E_2), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), інгібін В, антимюллерів гормон (АМГ) в сироватці крові та підрахунок кількості антральних фолікулів (КАФ) з допомогу УЗД [86, 87]. Але деякі з них вважаються непрямими, оскільки вони вимагають стимуляції або залежать від гальмування зворотного гормональної зв'язку, або залежать від циклу стимуляції і тим самим не є зручними і точними для визначення справжнього стану оваріального резерву.

З прямих маркерів і рекомендованим американським товариством репродуктивної медицини як біохімічний скринінговий тест оваріального резерву є АМГ. Переваги використання АМГ в тому, що його аналіз може бути виконаний в будь-який час менструального циклу і не залежить від застосування гормональних препаратів [94], тим самим роблячи його унікальним біохімічним маркером оваріального резерву. Було визнано, що маркер АМГ чутливий до пулу первинних фолікулів яєчника і є дивно стабільним протягом менструального циклу і не залежить, від того були використані оральні контрацептиви, чи ні. Серед всіх тестів АМГ вважається найбільш раннім і найбільш чутливим. Він сильно корелює з пулом первинних фолікулів [95, 108].

АМГ це глікопротеїн з сімейства трансформуючого фактору росту- β вивільняється клітинами гранульози дрібних зростаючих фолікулів [96, 97]. У плода яєчники починають виробляти АМГ з 36 тижня внутрішньоутробного розвитку [98]. Починаючи з підліткового віку, до 25 років його рівень підвищується і досягає свого піку, після чого поступово знижується і доходить до невизначених рівнів в пременопаузі. Експресія АМГ ініціюється набором первинних фолікулів до 6 мм і самий пік його експресії відбувається в преантральних і малих антральних фолікулах. АМГ є провідним регулятором раннього фолікулогенезу, так як він пригнічує витрачання первинних фолікулів з первинного пулу, тим самим запобігаючи швидкого виснаження і перехід одночасно всіх ранніх фолікулів в зростання під дією ФСГ, а також пригнічує ароматазу [99].

У ФСГ-залежних стадіях росту фолікулів і в атретичних фолікулах АМГ вже не секретується [100]. На відміну від рівнів ФСГ, експресія АМГ має тільки незначні внутрішньо- та міжциклові коливання [101, 102, 109]. Хоча в дослідженнях повідомлялося про низьку варіабельності рівнів АМГ під час менструального циклу [101, 103, 104]. У більш ранніх дослідженнях повідомлялося про зниження рівня АМГ в лютеїновій фазі менструації [105, 106]. У своєму дослідженні Ла Марка та співавтори [107] проводили вимірювання АМГ незалежно від дня менструального циклу, вони відзначали, що рівні АМГ в сироватці не розрізнялися протягом менструального циклу. Інші дослідники в більш ранніх дослідженнях повідомляли про аналогічні результати [103, 108]. Деякі дослідники вважають, що під час менструального циклу зміна АМГ не відбувається, або ці зміни мінімальні [106]. Навпаки, останні дослідження показують, що рівень АМГ сильно коливається протягом менструального циклу [110, 111], тому що в фолікулярній фазі значення АМГ були вище, ніж в лютеїновій фазі. Тим самим, ставлячи під сумнів використання АМГ в якості єдиного надійного маркера в клінічній ситуації [15, 112]. Незважаючи на те, що ця проблема, як і раніше широко обговорюється, дані свідчать про те, що, якщо значні коливання рівня АМГ

все ж відбуваються, вони обмежені у більш молодих жінок а також у тих, у кого спочатку високий базальний рівень АМГ [113]. У пацієнтів з низьким резервом яєчників (зазвичай у літніх жінок) коливання АМГ мають невелику клінічну значимість [15, 113, 114]. Більш того, випадкові і нециклічні коливання АМГ вказують на те, що вимір гормону в фіксований день менструального циклу не дасть ніякої переваги для випадкової оцінки [145]. Також ці коливання АМГ не були статистично значущими, щоб змінити час вимірювання АМГ під час менструального циклу. Рівень АМГ в сироватці крові ймовірно коливається, через біологічних варіацій і атипівних ізоформ АМГ [114]. Але ця проблема важлива для оцінки резерву яєчників у безплідних жінок з рівнями АМГ, близькими до граничного значення [115]. Повідомлялося також, що гонадотропіни можуть брати участь в стимуляції гонадотропінзалежних фолікулів і тим самим впливати на рівень АМГ [116]. АМГ, який може бути частково чутливим до гонадотропіну, також може вносити внесок в різні біологічні варіації [117].

Кількість антральних фолікулів (КАФ)

На сьогоднішній день ультразвукове дослідження є доступним і неінвазивним методом оцінки оваріального резерву. Воно відіграє важливу роль в оцінці оваріального резерву та моніторингу відповіді яєчників на стимуляцію. Для підрахунку кількості антральних фолікулів (КАФ) проводиться трансвагінальне УЗД як правило на 2-5 день менструального циклу. Шляхом візуалізації обох яєчників ручним способом визначаються всі маленькі антральні фолікули діаметром від 2 до 10 мм [100, 119, 120, 121].

Починаючи з ранньої антральної стадії, фолікулогенез стає циклічним, причому дозрівання залежить від хвиль ФСГ і інших чинників [122, 123]. Також, підрахунок КАФ зазвичай виконується на початку циклу [100]. Однак останні дані свідчать про те, що підрахунок КАФ можна провести безпомилково в будь-який час циклу. З поліпшенням роздільної здатності ультразвукових апаратів і поява можливості отримання тривимірної картини,

теперішній час можна підрахувати антральні фолікули діаметром до 2 мм [119]. Але при цьому не було показано, що тривимірна візуалізація якось покращує клінічні результати в порівнянні стандартної двомірної візуалізації. Важливо вказати, що вибір ультразвукового апарату також впливає на якість зображення [119, 129]. Основних недоліками КАФ є те, що метод оцінки апарат-оператор залежить. Це можна побачити при порівнянні результатів як між центрами, так і всередині одного центру, де проводився підрахунок КАФ [86, 126, 128, 130]. На надійність підрахунку КАФ під час дослідження, можуть впливати отримані і збережені низької якості у жінок з кістами яєчника, міомою або раніше перенесеними операціями в малому тазу. Фактори, які слід враховувати при стандартизації підрахунку КАФ, відносяться до часові характеристики проведення УЗД для підрахунку КАФ (2-5 дні менструального циклу або орального контрацептивного циклу); розмір включених в підрахунок фолікулів, (фолікули діаметром 2-10 мм); використовувана ультразвукова техніка (для забезпечення адекватного роздільної здатності); систематичний процес підрахунку антральних фолікулів і послідовне навчання персоналу [86].

Порівняння АМГ і КАФ як маркерів оваріального резерву

Встановлено, що варіації периферичних рівнів АМГ протягом менструального циклу відбуваються паралельно з варіаціями КАФ. Це означає, що внутріциклічні варіації АМГ можуть бути пов'язані зі змінами числа антральних фолікулів [118]. Оскільки пул малих антральних фолікулів, підрахованих КАФ при УЗД, є тим же, що секретує АМГ, і він пропорційний загальній кількості первинних фолікулів в яєчниках. КАФ і АМГ мають високу кореляцію і показують подібні значення у відображенні кількості ооцитів [87, 134]. В останні роки з'явилися дані, що підтверджують рівень КАФ і АМГ в якості бажаної методів для оцінки і прогнозування резерву яєчників, тому що АМГ і КАФ є ефективними і рівнозначними предикторами для оцінки оваріального резерву, особливо у тих жінок, у яких вкрай низькі показники

оваріального резерву [86, 128, 130, 131, 134, 135]. Ці методи забезпечують пряме і точне вимірювання пулу фолікулів яєчника [136].

Якщо порівняти АМГ з КАФ як методи оцінки стану оваріального резерву, то АМГ має переваги, тому що має дуже невелику варіабельність всередині і між циклами [86, 137]. Відносно нещодавній матаналіз показав, що при ендометріомі АМГ, є більш відповідним біомаркером резерву яєчника, ніж КАФ. Оскільки низький рівень АМГ має на увазі більш коротку репродуктивну тривалість життя жінки [136].

1.4.2. Лапароскопія і оваріальний резерв.

Хірургія відіграє основну роль в лікуванні ендометріом яєчників [139]. Лапароскопічна ексцизія ендометріом вважається золотим стандартом для хірургічного лікування цих кіст [67]. Однак шкода яєчничового резерву, нанесений хірургічним втручанням, являє собою серйозну проблему в балансі між репродуктивними перевагами і ризиками, так як видалення стінки кісти призводить до втрати паренхіми яєчника [140, 141]. І ця втрата фолікулярного пулу пов'язане з хірургічним лікуванням знаходить своє відображення у жінок, які перенесли лапароскопічну цистектомію, де спостерігається більш низька концентрація АМГ після перенесеної операції [142]. Відсутність чіткої площині розщеплення між кістою і строною яєчника може привести до ненавмисного видалення кори яєчника і втрати фолікулів з потенційним зменшенням фолікулярного резерву і це є основною проблемою хірургічного лікування ендометріом [143].

Крім того застосування електрокоагуляції під час хірургічного лікування ендометріом в порівнянні з застосуванням шовного матеріалу для гемостазу призводить до додаткового пошкодження оваріального резерву, що також доводиться зниженням прямого маркера оваріального резерву як АМГ [112, 145, 194].

Операція зазвичай показана жінкам з супутньою боллю, коли медикаментозне лікування не дає ефекту, або коли кіста показує невтішні

ознаки або швидке зростання при сонографії, а також розглядатися в разі безпліддя, при яких ЕКЗ неефективно [146, 147].

Оскільки зниження рівнів АМГ у пацієнтів з ендометріомою є значним у порівнянні з пацієнтами з іншими кістами яєчника, підтверджують гіпотезу про те, що наявність ендометріоми само по собі, і не тільки хірургічна процедура видалення кісти, може бути причиною зниження рівня АМГ у пацієнтів з ендометріомами яєчників. Це зменшення, мабуть, чи не викликано простим розтягуванням навколишньої тканини яєчника через простої наявності кісти [148].

Мета-аналіз показав, що в одних і тих же пацієнтів КАФ в яєчнику з ендометріомою був нижче як до, так і після хірургічного видалення ендометріоми, ніж контрлатеральному інтактному яєчнику [149].

Якщо лікування не розпочато на ранній стадії, майже кожне хірургічне втручання для усунення ендометріоми неминуче призводить до зменшення резерву яєчника і часто супроводжується рецидивом. Якщо жінку піддати повторній операції з приводу рецидиву ендометріоми, то це неминуче спричинить серйозні пошкодження оваріального резерву [112]. Однак не було досягнуто консенсусу щодо термінів проведення операції у молодих жінок з безпліддям, чи слід у них відкласти операцію, у кого планується ЕКЗ [71].

Проміжок часу від початку менархе до часу формування ендометріоми, яке вимагає хірургічного втручання, оцінюється як мінімум 4 роки, що застосування хірургії з ексцизією капсули ендометріоми, може привести у молодих жінок, навіть у підлітків до значного зниження оваріального резерву [150, 151].

Частота настання вагітності після повторної операції, незалежно від форми ендометріоза, приблизно на половину нижче, ніж після першої операції. Згідно наказу МОЗ №319 оптимальна тактика хірургічного лікування — це ендоскопічне втручання за наявності інформованої згоди пацієнтки на можливе розширення об'єму операції у разі необхідності.

1.4.3. Шляхи збереження оваріального резерву.

Звичайно ж, лапароскопія залишається на сьогоднішній день методом вибору для лікування ендометріозу, зокрема ендометріоми яєчника, коли показано її хірургічне видалення [152]. Враховуючи, що використання коагуляції для гемостазу приносить шкоди фолікулярному резерву, виходом його збереження є використання шовного матеріалу, що дає після стріппінгу кращий результат збереження оваріального резерву [127, 153]. При необхідності використання біполярної енергії для гемостазу сильно кровоточивих судин, потрібно дотримуватися принципу мінімального його використання точковим способом, а також застосовувати його як можна далі від яєчникових воріт і рідше по можливості.

Склеротерапія також є одним з перспективних методів лікування ендометріом [154]. Суть його полягає з аспірації вмісту кісти та введення склерозуючої речовини в її порожнину. Його механізм полягає в тому, що склерозант потрапляючи в порожнину кісти, пошкоджує епітеліальне вистилання кісти з наступним запаленням і фіброзом, що в підсумку призводить до облітерації кісти [155]. Було показано, що склеротерапія ефективна і економічно вигідна процедура для жінок з ендометріомою яєчника [156]. Її вплив на оваріальний резерв мінімальний або можна навіть сказати відсутня, що підтверджується дослідженнями, де після склеротерапії етанолом показники КАФ значно покращилися [157, 158].

Частота рецидивів ендометріоми після склеротерапії коливалась від 0 до 62,5% [154]. Перевага склеротерапії над операцією по збереженню оваріального резерву було показано у жінок з первинної та повторної операцією на яєчниках. Як КАФ, так і рівень АМГ в сироватці крові підвищувалися після проведення склеротерапії [157, 158].

Ще однією перспективною методикою збереження оваріального резерву є PRP - терапія з аутологічної крові. Плазма, збагачена тромбоцитами (platelet rich plasma - PRP), являє собою концентрований джерело тромбоцитів,

отримана з венозної крові після її центрифугування [31]. Уперше про це було відомо в 70-х роках минулого століття, коли було виявлено, що тромбоцити відіграють роль у проліферації клітин [159, 160]. Тромбоцити, що утворюються з мегакаріоцитів кісткового мозку, являють собою без'ядерні клітини крові з тривалістю життя у людей від 7 до 10 днів [161]. Їх легко ізолювати, і вони відіграють активну роль у загоєнні ран і відновленні тканин завдяки вмісту в них α -гранул. α -гранули містять понад 800 різних білків, які чинять паракринну дію на навколишні клітини, особливо на локальні мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), сприяючи швидкій регенерації тканин [74, 162, 163].

PRP широко використовується в медицині, зокрема, у випадках травм і захворювань опорно-рухового апарату та інших [164, 165]. Раніше проведені дослідження з введенням PRP в ендометрій давало позитивні результати в лікуванні хронічного ендометриту. [166, 167]. В даний час було повідомлено про використання факторів росту, отриманих з PRP, у спробі відновити функцію яєчників у жінок, які страждають на передчасну яєчникову недостатність, погану (бідну) відповідь яєчників або на стадії перименопаузи і менопаузи. Застосування ін'єкцій PRP є ефективним і безпечним методом, який, згідно з багатьма дослідженнями, успішно стимулює активацію фолікулів під час омолодження яєчників шляхом прямої ін'єкції PRP в яєчники під час лапароскопії. [159, 168, 169]. Безпосереднє введення PRP в оваріальну тканину сприятливо впливає на стимуляцію продукування фолікулів у жінок з такими формами дисфункції яєчників. [170, 171, 172, 173]. При дослідженні у пацієнтів з первинною яєничковою недостатністю було виявлено, що застосування PRP призводило до значного збільшення АМГ у сироватці крові [159, 174].

У фолікулогенезі яєчників беруть участь такі біологічно активні речовини, як фактор росту тромбоцитів (PDGF), трансформуючий фактор росту β (TGF- β), фактор росту фібробластів (FGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF) та інші, впливаючи

позитивно на перехід від примордіальних до преантральних фолікулів. [175]. Передбачається, що неоангіогенез, стимульований факторами росту, такими як PDGF, TGF- β і VEGF, може поліпшити середовище яєчників для підтримки зростання невеликих вторинних преантральних фолікулів, що призведе до утворення великих овуляторних антральних фолікулів. [176, 177]. Крім того, відомо, що TGF- β може впливати на експресію рецептора ФСГ, таким чином, ця взаємодія між ФСГ і його рецептором забезпечує додаткові стимули виживання антральних фолікулів. Таким самим чином TGF- β сприяє експресії рецептора ЛГ, де ЛГ і прогестерон можуть інгібувати апоптоз фолікулів. Більш того, TGF- β разом із вищезазначеними факторами росту, такими як IGF, VEGF і FGF, відіграють значну роль у регуляції росту та дозрівання фолікулів [178].

На сьогодні в літературі немає доказів того, що ін'єкції аутологічної PRP, багаті на ключові фактори росту для омолодження яєчників, можуть додатково спричиняти або посилювати ушкодження яєчників і рак [179]. Таким чином, цю унікальну аутологічну систему можна застосувати інтраопераційна, враховуючи оперативні наслідки лапароскопії.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Ендометриоми яєчників і оваріальний резерв: огляд літератури // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020. – № 1. – С. 85–93. – <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11491>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розділ 2 дисертації присвячений детальному опису матеріалів та методів дослідження, які були використані для аналізу впливу ендометріюїдних кіст яєчників та методів їх лікування на оваріальний резерв жінок, що страждають на безпліддя. Для досягнення поставленої мети дослідження було структуровано на три основні етапи, кожен з яких відігравав вирішальну роль у зборі та аналізі даних. У цьому розділі буде представлено докладний опис методології дослідження, включаючи критерії відбору учасників, методи збору та аналізу даних, що дозволило забезпечити об'єктивність та наукову обґрунтованість отриманих результатів.

2.1 Матеріали дослідження

Дослідження складалось з трьох основних етапів:

Перший етап дослідження був спрямований на ретроспективний аналіз впливу хірургічного лікування ендометріом яєчників на оваріальний резерв. Цей етап охоплював ретельний огляд медичних записів 202 жінок, які звернулися за медичною допомогою до Університетської клініки та Хірургічного центру ім. Пирогова в період з 2011 по 2020 роки. До уваги бралися як стаціонарні, так і амбулаторні картки пацієнток з діагнозом ендометріюїдних кіст, що дало можливість оцінити ефективність традиційних хірургічних методик лікування та їх вплив на репродуктивну функцію жінок.

Особливу увагу приділено аналізу впливу локалізації ендометріюїдних кіст (латеральності) на оваріальний резерв. З цією метою пацієнтки були поділені на дві групи залежно від латеральності присутності кіст:

- перша група (n=158) включала жінок з монолатеральними кістами,
- тоді як друга (n=44) — з білатеральними.

Таке розділення дало змогу зробити висновки щодо специфічних особливостей розвитку та прогресування ендометріозу залежно від кількості та розміщення кіст.

У ході аналізу особлива увага приділялася анамнестичним даним, таким як характеристики менструального циклу, а також лабораторним та інструментальним показникам, що відображають оваріальний резерв до та після хірургічного втручання. Це дозволило отримати цілісне уявлення про стан репродуктивної системи жінок і ефективність вибраної тактики лікування.

Додатково, в рамках цього етапу дослідження було проаналізовано настання вагітності у пацієток після хірургічного лікування та динаміку перебігу вагітності в постопераційний період. Це надало цінну інформацію для оцінки не лише безпосереднього впливу хірургічних методик на оваріальний резерв, але й на здатність жінки до виношування вагітності, що є критично важливим для розуміння комплексного впливу ендометріїдних кіст на жіноче здоров'я.

Другий етап нашого дослідження представляв собою важливий проспективний компонент, реалізований з метою всебічного аналізу ефективності сучасних методик лікування ендометріїдних кіст яєчників і їх впливу на фертильний потенціал жінок. Ця частина дослідження здійснювалася протягом 2019-2022 років у трьох медичних установах: Університетській клініці, Хірургічному центрі ім. М. І. Пирогова та Клініці доктора Медведєва. У дослідженні взяли участь 93 жінки до 35 років з діагнозами первинного та вторинного безпліддя, кожна з яких пройшла комплексне обстеження, спрямоване на визначення причин безпліддя, включаючи аналіз чоловічого фактора.

Учасниць дослідження розподілили на три групи в залежності від обраної методики лікування:

У першій групі (n=30) жінкам була проведена склеротерапія ендометріюїдних кіст з наступним введенням аутологічного PRP для стимуляції регенерації тканини яєчника.

У другій групі (n=33) застосовувалась лапароскопічна методика видалення кіст шляхом "стриппінгу", після чого також здійснювалося введення аутологічного PRP.

Третю, контрольну групу (n=30), склали жінки, яким було проведено лапароскопічну цистектомію без застосування аутологічного PRP.

Окрім цього, було здійснено ретельне обстеження всіх учасниць дослідження на наявність онкологічних захворювань яєчників за допомогою специфічних біохімічних маркерів (CA-125, HE4) та сонографічного дослідження з використанням алгоритмів IOTA, ORADS, що дозволило підвищити онконастороженість при лікуванні ендометріюїдних кіст.

Протягом усього періоду дослідження особлива увага приділялась моніторингу оваріального резерву учасниць, зокрема, оцінці рівня антимюллерового гормону (АМГ) та кількості антральних фолікулів (КАФ) на 3 день менструального циклу до та після лікування. Дані отримані в ході дослідження, дозволили розробити оптимізований алгоритм диференційованого підходу до лікування жінок з ендометріомою яєчників та безпліддям, що спрямований на максимальне збереження фертильного потенціалу та підвищення шансів на настання спонтанної вагітності. У разі відсутності настання вагітності протягом 12 місяців після операції, жінкам рекомендовано було звернутися до методів допоміжних репродуктивних технологій, зокрема екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), для досягнення бажаної вагітності.

Третій етап нашого дослідження був спрямований на апробацію та валідацію розробленого алгоритму диференційованого лікування ендометріюїдних кіст яєчників. Цей етап передбачав практичне застосування методів лікування, випробуваних на основних групах учасниць під час другого етапу дослідження. Для реалізації цього етапу було залучено додаткову

проспективну групу з 20 жінок, що дозволило детально проаналізувати ефективність та безпеку рекомендованих методик лікування.

Учасниць цього етапу ретельно обстежили з метою виявлення скарг, анамнезу захворювання, наявності рецидивів, а також попереднього досвіду лікування ендометріозу. Всі жінки пройшли стандартизований клінічний огляд, під час якого особлива увага приділялася оцінці оваріального резерву, зокрема, вимірюванню рівня антимюллерового гормону (АМГ) і кількості антральних фолікулів (КАФ). Встановлено, що зниження рівня АМГ до 1,5 нг/мл вважалося пониженим, тоді як критичне зниження було визначено як рівень нижче 1 нг/мл, а для КАФ — нижче 10.

На основі зібраних даних жінкам було запропоновано лікування відповідно до розробленого алгоритму, що включало два основні напрямки: склеротерапію з введенням PRP у тканину яєчника для однієї підгрупи (3а) та лапароскопічне лікування з додатковим введенням PRP для іншої (3б). Учасниць дослідження розділили на ці підгрупи залежно від їх відповідності критеріям обраного методу лікування.

Протягом 12 місяців спостереження за станом жінок проводили оцінку оваріального резерву через 3 та 6 місяців після лікування, особливо звертаючи увагу на ті випадки, коли не наставала вагітність. Окремою метою було виявлення настання спонтанної вагітності протягом цього періоду, що стало важливим критерієм для оцінки ефективності запропонованого алгоритму лікування.

Аналіз даних, отриманих на третьому етапі дослідження, дозволив удосконалити алгоритм диференційованого лікування, враховуючи індивідуальні особливості кожної пацієнтки, її репродуктивні плани та стан оваріального резерву. Це сприяло формуванню обґрунтованих рекомендацій для практичного застосування в клінічній практиці, з метою підвищення шансів на вагітність та збереження репродуктивного здоров'я жінок з ендометріюїдними кістами яєчників.

Дизайн усіх етапів дослідження наведено на рисунку 2.1.

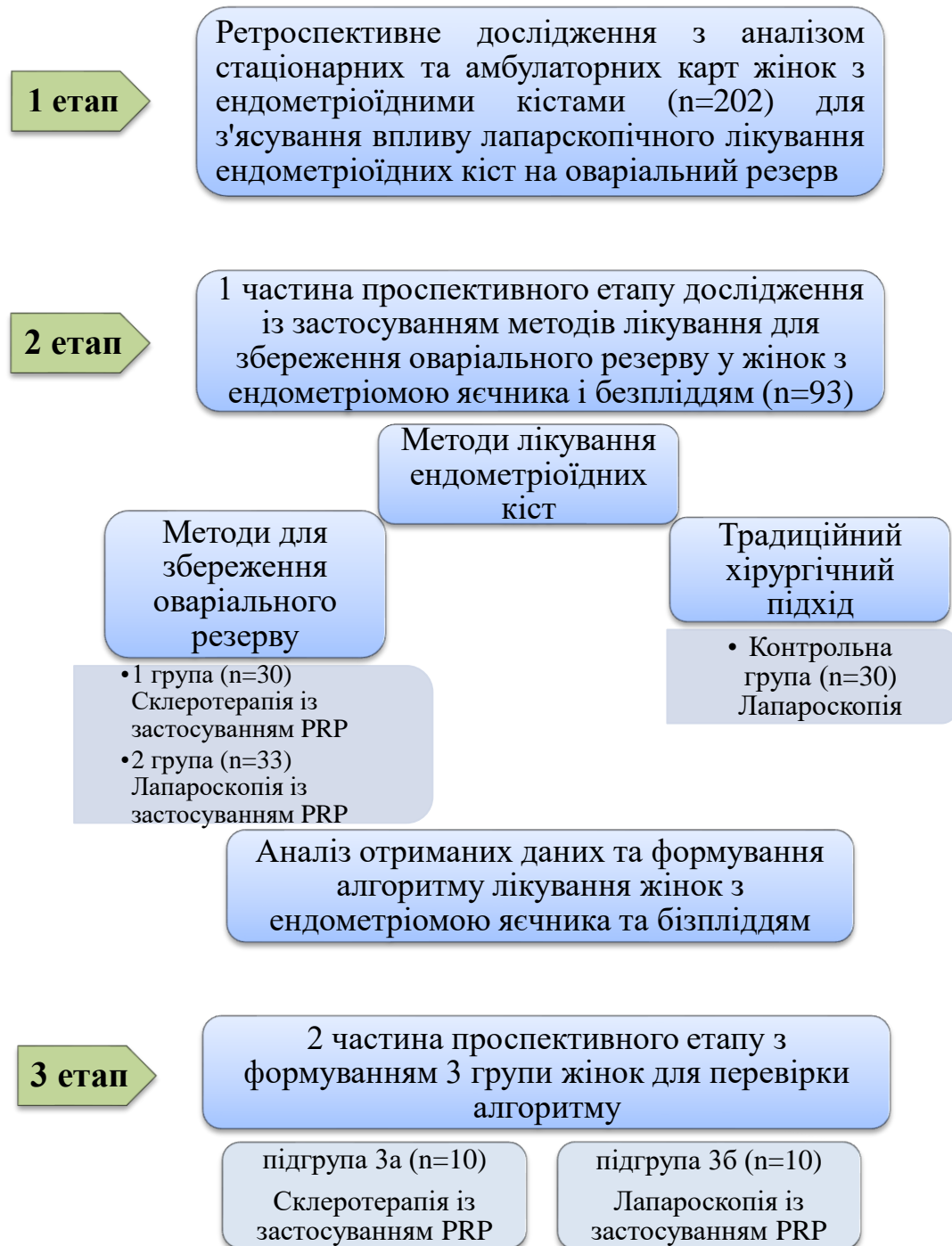


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження.

Методологія даної роботи, що використовувались у дослідженні ґрунтується та відповідає етичним міжнародним та вітчизняним вимогам (Гельсінській декларації) та проводилась після схвалення комісією з біоетики Дніпровського державного медичного університету. Пацієнтки включались у клінічне дослідження після отримання інформованої згоди.

Критерії включення пацієток до груп дослідження:

- жінки віком від 20 до 34 років;
- індекс маси тіла (ІМТ) $<30 \text{ кг/м}^2$
- наявність монолатеральної або білатеральної ендометріоми яєчника (-ів), як основної причини безпліддя протягом одного року та більше;
- відсутність шкідливих звичок як тютюнопаління, вживання алкоголю;
- фертильна спермограма статевого партнера;
- інформована добровільна згода на участь у дослідженні;
- згода на проведення хірургічного втручання та/або процедур, передбачених протоколами ДРТ;
- інформована згода хворої на збір та обробку персональних даних.

Критерії виключення хворих з дослідження:

- Основна причина безпліддя, не асоційована з ендометріозом;
- відсутність ендометріоми за даними інструментальних методів візуалізації;
- аномалії розвитку внутрішніх статевих органів, міома матки, аденоміоз, утворення яєчників іншої етіології;
- гострі гнійно-запальні процеси будь-якої етіології і локалізації, в тому числі уrogenітальні інфекції в активній фазі або хронічного характеру;
- ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити;
- наявність соматичної патології та/або психоневрологічних захворювань, що обмежують застосування ДРТ, проведення запланованого хірургічного втручання та/або істотно підвищують ризик ускладнень вагітності та пологів (гострі або анамнестичні інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, ішемічна хвороба серця, порушення ритму та провідності серця, які потребують медикаментозної корекції, будь-яку ендокринну патологію, включно з цукровим діабетом 1 та 2 типів, бронхіальна астма, наявність серцевої, дихальної, печінкової або ниркової недостатності, наявність протезованих клапанів серця або легеневої гіпертонії, аутоімунними захворюваннями, психічні розлади тощо);

- наявність онкологічного захворювання;
- гіперпролактинемія або інші гормональні розлади, які впливають на фертильність та перебіг вагітності;
- відмова від проведення процедур, передбачених протоколами ДРТ та/або від планованого хірургічного втручання.

2.2. Методи дослідження

Для виконання поставлених у роботі завдань було використано такі методи обстеження пацієнтів, як:

- I. Клініко-анамнестичні;
- II. Лабораторні;
- III. Інструментальні;
- IV. Методи лікування;
- V. Статистичний метод.

2.2.1 Клініко-анамнестичне обстеження

Під час комплексного обстеження всіх пацієнток, включених у дослідження, проводився ретельний збір про їх клінічний стан. Опитування пацієнток складалося зі збору скарг, вивчення параметрів менструальної функції (вік менархе, регулярність, тривалість, болючість і рясність менструацій, наявність порушень менструального циклу).

Проводився аналіз параметрів репродуктивної та дітородної функції (кількість, перебіг, результати вагітностей, особливості ведення пологів і післяпологового періоду та тривалість безпліддя). Виявляли факти про спадкову та екстрагенітальну патологію, перенесені та наявні захворювання, алергічний анамнез. Аналізували дані про діагностичні маніпуляції, консервативне лікування, оперативні втручання, проведені в анамнезі.

Усім жінкам проводили гінекологічний огляд. При виконанні гінекологічного дослідження оцінювали стан зовнішніх статевих органів, проводили огляд піхви та шийки матки в дзеркала і бімануальне вагінальне

дослідження. Під час бімануального дослідження оцінювали положення матки, величину матки, її форму, характер поверхні, консистенцію, рухливість, чутливість під час пальпації, розміри і форму шийки матки, визначали стан придатків матки. Увагу приділяли на утворення придатків - розмірам, консистенції, формі, характеру поверхні (гладка, горбиста), болючості під час пальпації та девіацій, рухливості.

Також особливу увагу приділяли ділянці заднього склепіння піхви, місцю прикріплення крижово-маткових зв'язок, як найчастішій зоні утворення ендометріюїдних інфільтратів.

2.2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження

Оцінка клінічного, біохімічного аналізу крові, коагулограми, аналіз крові на інфекції як, сифіліс, ВІЛ, гепатит В та С, біохімічних маркерів пухлини яєчників (СА-125, HE4); оваріального резерву (АМГ) проводились на етапі загальноклінічного обстеження пацієток для допуску перед оперативним втручанням в лабораторії Сінево з використанням автоматичних аналізаторів Sysmex та Cobas. Усі показники відповідали референтним значенням і не впливали на результати порівняння груп під час дослідження. Усім пацієткам на передопераційному етапі проводили онконастороженість раку яєчника за допомогою біомаркерів і з подальшим математичним обчисленням ризику злоякісної пухлини яєчника (ROMA).

Специфічний пухлинний маркер під назвою СА-125 є важливим маркером для діагностики раку яєчників. Цей глікопротеїн виявляється у всіх органах і тканинах, які виникли з целомічного епітелію. Нечисленні дослідження показали, що підвищення концентрації цього маркера виявляється у 85% випадків епітеліального раку яєчників з пороговим рівнем 35 Од/мл. Чутливість СА-125 для виявлення раку яєчників низька та становить від 30 до 50%, тому цей онкомаркер не може бути використаний самостійно як скринінговий тест. Але від цього маркера також залежать різні програми, системи оцінки та математичні моделі [180].

Епідермальний секреторний білок - HE4 це відносно новий онкомаркер раку яєчника. Його рівень підвищений у крові пацієток із раком яєчника, порівняно з жінками з нормальними яєчниками або доброякісними утвореннями яєчників [181].

Алгоритм індексу ROMA представляє собою математичну модель, яка оцінює ймовірність наявності раку яєчника на основі значень онкомаркерів СА-125 і HE4 з урахуванням менопаузального статусу пацієнтки. Індекс ROMA виявляє рак яєчника з чутливістю 100% і специфічністю 74,2% у групі жінок пременопаузального віку. При значенні індексу менше 11,4% визначається низький ризик епітеліального раку яєчника [182].

У контексті третього етапу нашого дослідження, особливу увагу було приділено оцінці оваріального резерву, зокрема через вимірювання рівня антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці крові учасниць. АМГ, який є критичним біомаркером в контексті репродуктивного здоров'я жінок, відіграє ключову роль у регуляції росту та диференціації фолікулів у яєчниках. Цей гормон, що належить до сімейства трансформуючих факторів росту, синтезується клітинами первинних фолікулів і відіграє вирішальну роль у процесі відбору фолікулів для овуляції. Рівень АМГ у крові жінок тісно корелює з кількістю доступних для дозрівання фолікулів, тому він є надійним показником функціонального стану яєчників та оваріального резерву в цілому, поряд з фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) та іншими репродуктивними гормонами. Розуміння механізму дії та важливості АМГ у процесах овуляції і фолікулярного розвитку дозволило нам з великою точністю оцінювати оваріальний резерв та визначати оптимальні стратегії лікування для жінок з ендометріюїдними кістами яєчників.

Для визначення рівня АМГ кров набирали в передопераційному періоді, а також через 3, 6 місяців після проведеної операції. Рівень АМГ оцінювали на 3-5 день циклу в лабораторії Сінево за методом електрохемілюмінесцентного імунотесту (electrochemiluminescence immunoassay analyzer - ECLIA), аналізатором і тест-системою Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Діапазон вимірювання 0,1-23 нг\мл. Нормою для вікової категорії до 35 років вважалось 1,5-4,0 нг/мл.

Враховуючи, що рівень АМГ безпосередньо впливає на репродуктивний потенціал жінки, визначення його значення мало вирішальне значення для підбору індивідуального підходу до лікування кожної учасниці дослідження. Це дало можливість адаптувати запропонований алгоритм диференційованого лікування, з метою максимізації шансів на успішне настання вагітності та збереження фертильності жінок, що брали участь у дослідженні. Такий підхід забезпечив збалансоване поєднання ефективності лікувальних втручань зі збереженням репродуктивного здоров'я пацієнток, враховуючи їх індивідуальні потреби та особливості стану оваріального резерву.

2.2.3. Морфологічне дослідження капсули ендометріюїдних кіст.

Морфологічне дослідження капсул ендометріюїдних кіст відіграє ключову роль у діагностиці та визначенні подальшої тактики лікування ендометріозу. В рамках третього етапу дослідження всі капсули кіст, видалені під час лапароскопічних оперативних втручань, були детально проаналізовані з використанням патоморфологічних методів у лабораторії CSD для точного підтвердження гістологічного діагнозу ендометріозу.

Забарвлення гематоксилін-еозином, яке є стандартним у патоморфологічній практиці, дозволило нам ефективно візуалізувати морфологію клітин та структуру тканин видалених кіст. Для забарвлення використовувались такі реактиви, як ксилол, замінний ксилол, етанол, розчин гематоксиліну Майєра, 0,5% спиртовий розчин еозину, етиловий спирт, а для закріплення зрізів - бальзам Dako Mounting Medium. Процедура фарбування включала декілька етапів, починаючи з депарафінізації та завершуючи нанесенням захисного покривного бальзаму.

Проведення фарбування:

1) проводимо депарафінізацію скелець (5 хв – ксилол, 5 хв – замінний ксилол, 5 хв – етанол, промити у проточній воді);

- 2) помістити скельця в розчин гематоксилін Майєра на 10 хв;
- 3) промити скельця у проточній воді, після чого залишити в чистій воді на 5 хв;
- 4) нанести 0,5 % спиртовий розчин еозину на 30 секунд;
- 5) промити два рази в етиловому спирті;
- 6) просушити серветкою та висушити в сущі;
- 7) після висихання препарату нанести бальзам Dako Mounting Medium та покрити покривним скельцем.

Додатково, для імуногістохімічного дослідження зразки розміщували на адгезивних скельцях Histobond +M. Відновлення антигенності проводили у ДАКО РТ Module з використанням буфера High pH, що дозволило підготувати зразки до забарвлення первинними антитілами, зокрема до білку CD10.

В якості детект-системи для антитіл використовували систему ДАКО FLEX+ фірми ДАКО (Данія). Зрізи контрастували гематоксиліном Майєра Biognost. Забарвлені зрізи заключали у покривне середовище Histofluid (Marienfeld, Німеччина).

Якщо на початковому предметному склі не було виявлено ендометріозу, дослідження повторювали з використанням зразків з трьох різних рівнів парафінового блоку та забарвлення CD10, щоб допомогти у ідентифікації залоз і стромі. І ендометріальні залози, і строма були присутні для ураження, яке було позначено як ендометріоз [192].

Цитологічне дослідження аспіратів, отриманих під час пункції ендометріюми, стало невід'ємною частиною даного дослідження, маючи за мету оцінку стану тканин кіст з точки зору наявності атипівих клітин, що могли б свідчити про малігнізацію процесу. Цей метод дозволяє провести детальний аналіз клітинних елементів, виділених з кісти, з метою виявлення ознак патологічних змін на клітинному рівні.

Для цитологічного дослідження використовувалися стандартизовані методи фіксації та забарвлення, що забезпечують високу візуалізацію клітинних структур. Аспірати розподіляли на скельця, після чого проводили

їх фіксацію та забарвлення за стандартними протоколами, зазвичай використовуючи метод забарвлення гематоксилін-еозин, які дозволяють ідентифікувати основні морфологічні характеристики клітин, включаючи форму ядра, цитоплазматичні особливості та наявність будь-яких атипових включень.

Аналіз отриманих цитологічних препаратів проводився досвідченими спеціалістами, які оцінювали кожен зразок на предмет наявності клітинної атипії та інших патологічних змін, що можуть вказувати на ризик малігнізації ендометріюїдних кіст. Важливо відзначити, що в ході нашого дослідження в аспіратах не було виявлено атипових клітин, що свідчить про відсутність злоякісної трансформації в досліджуваних випадках.

2.2.4. Інструментальні методи дослідження

Основним інструментальним методом обстеження в цьому дослідженні був ультразвуковий метод. Усім пацієнткам під час первинного обстеження проводилось ТВ УЗД органів малого таза на 2-7 день менструального циклу на апарати для ультразвукової діагностики експертного рівня модель Sonoscape S22Exr із мультичастотним трансвагінальним датчиком (7-12 МГц).

Під час діагностичної процедури трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВ УЗД) проводилася всебічна оцінка репродуктивної системи жінки, включаючи детальний аналіз шийки матки, матки, міометрію, ендометрію, яєчники, а також фолікулярний апарат яєчників. Спеціальна увага приділялася вимірам розмірів, оцінці ехоструктури шийки матки, визначенню розташування, контурів, форми та розмірів матки, аналізу ехоструктури міометрію та товщини ендометрію. Окрім цього, ретельно оцінювалися розташування, розміри, об'єм та ехоструктура яєчників та їх фолікулярний апарат з підрахунком кількості антральних фолікулів (КАФ) перед проведенням оперативного лікування.

Антральні фолікули, які є важливою стадією у розвитку фолікула, коли у ньому формується порожнина, заповнена рідиною, стають видимими на

ультразвуковому дослідженні. Вони представляють особливий інтерес для клінічної практики, оскільки на цьому етапі введення екзогенних гонадотропінів може сприяти подальшому росту фолікулів до формування домінантного фолікула та дозрівання ооцита.

Оцінка КАФ є неінвазивним ультразвуковим методом для визначення оваріального резерву, під час якого рахуються всі фолікули розміром від 2 до 10 мм в обох яєчниках. Цей підрахунок, зазвичай проведений на 2-4 день менструального циклу, надає цінну інформацію про репродуктивний потенціал жінки. В післяопераційному періоді оцінка оваріального резерву та підрахунок КАФ через 3 та 6 місяців дозволяли моніторити відновлення функцій яєчників та ефективність проведеного лікування.

Крім того, у ході ТВ УЗД проводилася оцінка вираженості ендометріюідного ураження, що дозволяло підтвердити наявність ендометріом яєчника, оцінити їх кількість, розміри та розташування. Ця інформація відіграла вирішальну роль у плануванні подальшого лікування та виборі оптимальної стратегії ведення пацієток з ендометріозом, спрямованої на збереження репродуктивного здоров'я та покращення якості життя жінок.

Ендометріюми візуалізували як:

- однокамерні округлі утворення з чітким рівним контуром діаметром не більш 6 см;
- розташування кісти позаду та збоку матки
- потовщеною стінкою (подвійним контуром);
- однорідним дрібнодисперсним вмістом середньої ехогенності (по типу "матового скла");

Для виключення злоякісності керувалися простими правилами ІЮТА та ORADS [183, 184]. Ознаки злоякісності ІЮТА (М-ознаки): 1) солідна пухлина неправильної форми та нерівномірної структури; 2) наявність асцити; 3) щонайменше чотири папілярні структури; 4) багатокамерно-солідна пухлина неправильної форми з діаметром щонайменше 100 мм; 5) дуже високий вміст

кольору під час кольорового доплерівського дослідження (гіперваскуляризація).

Виявлені кісти мали доброякісні сонографічні ознаки ІОТА (М-ознаки): 1) однокамерна кіста; 2) найбільший діаметр найбільшого солідного компонента <7 мм; 3) акустичні тіні; 4) гладка багатокамерна пухлина з діаметром <100 мм; (5) відсутність колірної течії під час доплерівського дослідження (аваскулярність). Також для ультразвукового виключення злоякісних ознак пухлини яєчника керувалися класифікацією O-RADS (рис 2) [195].

Крім того, під час проведення склеротерапії ультразвуковий метод застосовували для контролю руху пункційної голки для пункції ендометріюми.

O-RADS Score	Risk Category [IOTA Model]	Lexicon Descriptors		Management	
				Pre-menopausal	Post-menopausal
0	Incomplete Evaluation [N/A]	N/A		Repeat study or alternate study	
1	Normal Ovary [N/A]	Follicle defined as a simple cyst \leq 3 cm Corpus Luteum \leq 3cm		None	N/A
2	Almost Certainly Benign [$<$ 1%]	Simple cyst	\leq 3 cm	N/A	None
			$>$ 3 cm to 5 cm	None	Follow up in 1 year. *
			$>$ 5 cm but $<$ 10 cm	Follow up in 8 - 12 weeks	
		Classic Benign Lesions	See Figure 3 for separate descriptors		See Figure 3 for management strategies
		Non-simple unilocular cyst, smooth inner margin	\leq 3 cm	None	Follow up in 1 year. * If concerning, US specialist or MRI
			$>$ 3 cm but $<$ 10 cm	Follow-up in 8 - 12 weeks If concerning, US specialist	US specialist or MRI
3	Low Risk Malignancy [1- $<$ 10%]	Unilocular cyst \geq 10 cm (simple or non-simple) Typical dermoid cysts, endometriomas, hemorrhagic cysts \geq 10 cm Unilocular cyst, any size with irregular inner wall $<$ 3 mm height Multilocular cyst $<$ 10 cm, smooth inner wall, CS = 1-3 Solid smooth, any size, CS = 1		US specialist or MRI Management by gynecologist	
4	Intermediate Risk [10- $<$ 50%]	Multilocular cyst, no solid component	\geq 10 cm, smooth inner wall, CS = 1-3	US specialist or MRI	Management by gynecologist with GYN-oncologist consultation or solely by GYN-oncologist
			Any size, smooth inner wall, CS = 4		
			Any size, irregular inner wall and/or irregular septation, any color score		
		Unilocular cyst with solid component	Any size, 0-3 papillary projections, CS = any		
Multilocular cyst with solid component	Any size, CS = 1-2				
Solid	Smooth, any size, CS = 2-3				
5	High Risk [\geq 50%]	Unilocular cyst, any size, \geq 4 papillary projections, CS = any		GYN-oncologist	
		Multilocular cyst with solid component, any size, CS = 3-4			
		Solid smooth, any size, CS = 4			
		Solid irregular, any size, CS = any			
		Ascites and/or peritoneal nodules**			

Рис. 2.2 Класифікація O-RADS (Andreotti R., Timmerman D. at all, Journal of the American College of Radiology 2018) [195].

Лапароскопія. Лапароскопія є золотим стандартом діагностики ендометріозу та оцінки його тяжкості [67]. Під час лапароскопії проводили діагностичний огляд, у ході якого візуально оцінювали парієтальну очеревину, кишківник, діафрагму і печінку. Ревізію органів малого таза проводили в певній послідовності: огляд матки з визначенням її розмірів, кольору, консистенції, рухливості, міхурово-маточного простору, крижово-маткових і широких зв'язок. Особливо ретельно проводили оцінку ендометріюїдних гетеротопій, якщо такі були (колір, кількість, розмір, локалізація і глибина інвазії). Потім оцінювали яєчники, оглядали їх з усіх боків за допомогою затискачів, визначали їхню структуру, величину, велику увагу приділяли їхній поверхні та очеревині під яєчничової ямки, розташуванню ендометріоми в її товщі й особливості її стінки, присутності та виразності спайок, залученню придатків, матки та суміжних органів у спайковий процес. Оцінка ступеня поширення і визначення стадії ендометріоза здійснювалась відповідно до класифікації Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine (rASRM) згідно з якою виокремлюється чотири стадії ендометріозу [185, 186]:

- Стадія I (мінімальна): невеликі поодинокі ураження без значних спайок (1 - 5 балів);
- Стадія II (легка): Поверхневі ураження менш ніж 5 см, без значних спайок (6-15 балів);
- Стадія III (помірна): множинні глибокі імплантати, невеликі односторонні або двосторонні ендометріоми яєчників і тонкі спайки (16-40 балів);
- Стадія IV (важка): множинні глибокі імплантати, великі односторонні або двосторонні ендометріоми на яєчниках, товсті спайки (понад 40 балів).

У даній класифікації враховували не тільки розміри та кількість гетеротопій, також їх розташування: на яєчниках, крижово-маткових зв'язках, маткових трубах, очеревині. Враховували облітерацію позаматкового

простору, включення мезосальпінксу, наявність спайкового процесу. При цьому I-II стадії охоплюють поверхневі гетеротипії та відсутність спайок, III стадія - множинні гетеротопії та ендометріома яєчника менше ніж 2 см, невелика кількість спайок; IV стадія – ендометріома яєчника більше ніж 2 см, значні спайки маткових труб або яєчників, обструкція маткових труб.

Як видно з цих описів, якщо є ендометріома яєчника, у пацієнта вже стадія 3 або 4. У більшості пацієнтів виявляється ендометріоз 1 або 2 стадії. Однак стадія не завжди збігається з тяжкістю симптомів [186]:

Хромогідротубація, проведена з використанням розчину метиленового синього, є важливою процедурою, спрямованою на оцінку прохідності маткових труб. Ця методика є ключовою для жінок, які прагнуть вагітніти, оскільки здатність маткових труб проводити яйцеклітину від яєчника до матки є вирішальною для настання вагітності. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я №319, лапароскопія з хромогідротубацією не лише дозволяє оцінити стан черевної порожнини від дугласового простору до діафрагми, але й перевірити прохідність маткових труб.

2.2.5. Методи лікування пацієнок

Хірургічне лікування. Пацієнткам із 2-ї основної групи, підгрупі перевірки алгоритму 3б та групі К проводилось лапароскопічне хірургічне лікування. Показанням до лапароскопії було наявність ендометріоми та безпліддя. Хірургічне втручання було проведено в одній і тій самій клініці одним і тим самим хірургічним складом лікарів. Оперативне втручання виконували стандартною методикою з використанням обладнання фірми «Karl STORZ» (Німеччина) з використанням загальної анестезії зі штучною вентиляцією легенів у положенні Тренделенбурга. Виконання оперативного втручання починали зі створення карбоксиперитонеуму загальним об'ємом до 3-4 літрів, який підтримував тиск усередині черевної порожнини на рівні 12 мм рт.ст. Автоматичне регулювання тиску і швидкості інсуфляції в черевній порожнині здійснювали лапарофлатором фірми «Karl STORZ». У черевну

порожнину вводили 4 троакари: для лапароскопа в ділянці пупкового кільця діаметром 10 мм, для маніпуляторів праворуч, ліворуч і в надлобкових ділянках діаметром 5 мм. Для забезпечення гемостазу застосовували тільки біполярний коагулятор. Для видалення ендометріюїдних гетеротопій, у разі їх присутності на очеревині, застосовували біполярний дисектор та одноразові ножиці згідно з рекомендаціями ESGE [187].

Енуклеація ендометріюїдної кісти проводилась наступним чином:

- псевдокапсула кісти розкривалась гострим шляхом у найбільш стоншеному і віддаленому від здорової тканини яєчника місці;
- вміст кісти аспірувався вакуумним аспіратором;
- капсула кісти видалялась шляхом стріппінгу двома затискачами (м'яким та за Манесом);
- судини, що кровоточать, у місці стріппінгу визначали під струменем фізіологічного розчину;
- гемостаз проводили точковий тільки великих судин, що кровоточать, біполярним припіканням у режимі коагуляції потужністю 40 ват.;
- ушивання яєчника проводили вікриловим (поліглактин) швом № 2-0.

Склеротерапія.

Склеротерапія - це тип нехірургічного лікування ендометріюїди яєчника. Цей метод передбачає проведення прямої черезшкірної або трансвагінальної пункції ендометріюїди яєчника для видалення "шоколадного" вмісту та введення в порожнину кісти склерозуючого агента і видалення його через певний проміжок часу методом «промивання» [188]. Водорозчинні антисептичні рідини мають властивість дегідратації, денатурації білків і розчинення ліпідів, що призводить до фізичного та хімічного ушкодження епітелію кісти, який вистилає внутрішній функціональний шар епітелію. Однією з переважних речовин для склеротерапії є етанол, оскільки він показав більш ефективні результати під час лікуванні простих кіст яєчника [189]. Завдяки малоінвазивному методу можна впливати виключно на внутрішню

оболонку ендометріюми, не завдаючи водночас шкоди навколишній тканині яєчника [190]. Ця мінімально інвазивна процедура здійснювалася під строгим контролем ультразвукового обстеження, що забезпечувало високу точність введення склерозуючої речовини безпосередньо в порожнину кісти. Використання ультразвукового контролю дозволяло мінімізувати ризик ускладнень та забезпечувати оптимальне розміщення голки всередині кісти, що є вирішальним для успіху лікування [193].

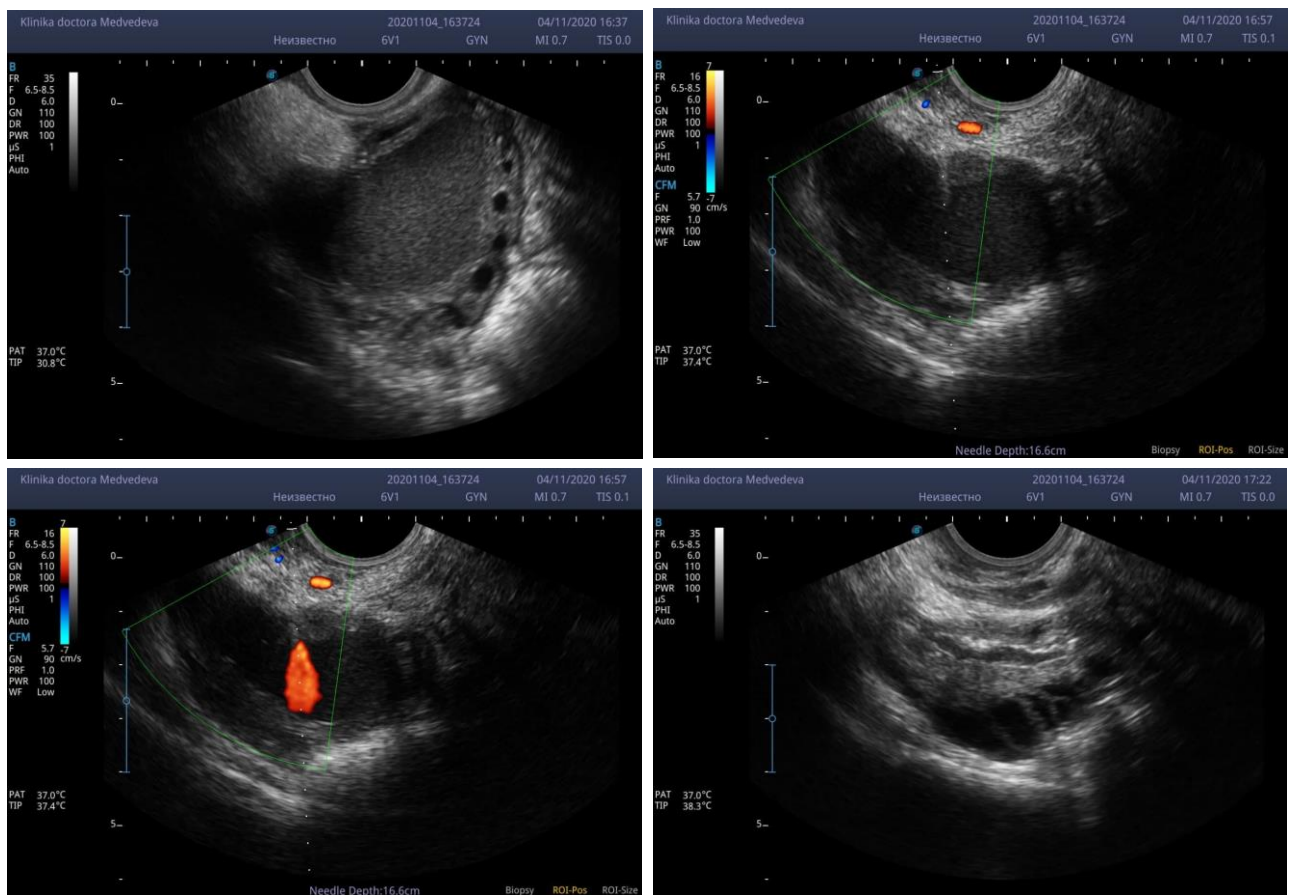


Рис. 2.3. Склеротерапія під УЗД контролем

У жінок 2 основної групи (n=20) та підгрупі перевірки алгоритма За (n=10) - трансвагінально під контролем УЗД і місцевою анестезією лідокаїна 2% - 4мл з попереднім введенням з метою знеболення і профілактики блювотного рефлексу кетанов + налбуфін + осетрон, в асептичних умовах після обробки піхви антисептичним засобом - повідона йод проводилась тонкоголкова пункція ендометріодної кісти яєчника. Аспірували "шоколадний" вміст у ємність для цитологічного дослідження, після чого

порожнину кісти промивали стерильним фізіологічним розчином в об'ємі 200-400 мл, а в порожнину кісти 80% від кількості аспірованої рідини (але не більше 100 мл) на 15 хвилин вводили 96% етанол. Після закінчення 15 хв із порожнини кісти аспірували етанол і знову промивали фізіологічним розчином (Рис. 2.3)

PRP (плазмотерапія).

PRP являє собою плазму, відокремлену від периферичної крові центрифугуванням; він містить високу концентрацію тромбоцитів [31]. Коли тромбоцити активуються, вони вивільняють фактори росту, які викликають проліферацію, ріст і диференціювання [74]. PRP - плазма з високою концентрацією тромбоцитів, її створюють з аутологічної крові пацієнта шляхом центрифугування [160]. Цей концентрат як унікальна система, як було сказано раніше, містить в собі більше ніж 800 типів білкових молекул, цитокінів, гормонів і хемоатрактантів [162]. За біологічної сутності, активація тромбоцитів що потрапили в тканини викликають виділення різноманітних біологічно активних білків, які стимулюють проліферацію, ріст і диференціювання клітин [74, 175]. У літературі згадувалося безліч методів центрифугування [160, 191], та аналогічний метод центрифугування використовувався для крові цього пацієнта.

Аутологічну плазму, збагачену тромбоцитами (PRP), було підготовлено інтраопераційна з використанням спеціальної вакуумної пробірки для PRP-терапії фірми "A-PLASMA™". Спочатку венозну кров набирали за допомогою катетера типу "метелик" до позначки на пробірці (9 мл) і одразу центрифугували зі швидкістю 3200 об/хв протягом 5-7 хвилин. Після цього, використовуючи стерильну пункційну голку, підготовлену PRP в об'ємі 2,0 мл вводили в тканину яєчника.

2.2.6. Статистичні методи.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel 2016 (QNYBP-3JXGX-J73JJ-XYFDH-WK8XC), програмний пакет «MedCalc Statistical Software trial version 22.023» (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>).

Проводилась перевірка на наявність нормального розподілу кількісних ознак з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка (W) і Колмогорова-Смірнова (K-S); перевірка рівності дисперсій за допомогою критерію Фішера (F) та Левіна.

Основні статистичні характеристики, що використовуються при описанні даних, включають: кількість спостережень (n), мінімальне (максимальне) значення; 95 % довірчий інтервал (95% ДІ); відносні величини – %, рівень статистичної значущості (p) [198].

Для показників із розподілом близьким до нормального обчислювали середню арифметичну величину (M) і стандартне відхилення (SD). При відсутності нормального розподілення у кількісних ознак для описання центральної тенденції використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25 %; 75 %). Для порівняння результатів порядкових залежних і незалежних сукупностей був використаний t критерій Вілкоксона і критерій Манна-Уїтні (U) відповідно. Статистичне порівняння ознак при нормальному розподілі проводилося за допомогою критерію Стьюдента [197].

Множинне порівняння кількісних ознак з ненормальним розподілом проводилося за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса (H). Якщо за результатами дисперсійного аналізу спостерігалися суттєві розбіжності (p < 0,05), що означає наявність статистично значущих відмінностей хоча б між двома групами з досліджуваних, проводилося попарне порівняння груп за критерієм Манна-Уїтні (U) з поправкою Бонферроні.

Для розрахунку статистичної значущості відмінностей якісних ознак застосовували критерій Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, у разі чотирипільної таблиці - з поправкою Єйтса. У разі обмеження в застосуванні критерію χ^2 Пірсона, пов'язані з мінімально допустимою емпіричною частотою - застосовували точний тест Фішера. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Коефіцієнти кореляції у діапазоні $0,7 \leq |r_s| < 1$ вказували на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r_s| < 0,7$ - на зв'язок середньої сили; $0 < |r_s| < 0,3$ - на слабкий кореляційний зв'язок [196].

Критичне значення рівня статистичної значущості для всіх видів аналізу приймалося на рівні $p < 0,05$ (5 %). При використанні поправки Бонферроні для попарного порівняння 3-х груп кількість пар порівнянь дорівнювала 3 і новий критичний рівень відповідав $p < 0,017$.

Таким чином, в дослідженні використаний комплексний підхід, який фактично складався із трьох послідовних досліджень: 1. Ретроспективна частина. 2. Проспективна частина, яка призвела до розробки алгоритму лікування ендометріозу. 3. Перевірка алгоритму, як окреме проспективне дослідження, що дозволило науково-обґрунтувати доцільність використання алгоритму в практичній гінекології.

Кількість та особливості використаних методів дослідження відповідали поставленій меті та завданням дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Результати ретроспективної частини дослідження

Усіх жінок (n=202) розподілили за латеральністю присутності ендометріїдних кіст на 2 групи: група 1 – жінки із монолатеральними кістами; група 2 – білатеральними кістами. Середній вік серед всіх 202 проаналізованих пацієнток становив 29,0 (26,0; 31,0) років - Me (25%; 75%). Індекс маси тіла (ІМТ) варіював від 17,0 до 34,0 кг/м², медіана цього показнику становив 23,0 (21,0; 25,0) кг/м².

Проведений аналіз становлення менструальної функції не виявив статистично значущої різниці між групами. Нами оцінювалися середній вік менархе, що в середньому становив 13 років. Серед обстежених пацієнток 1 і 2 груп дослідження відповідно настання менархе припадало на вік 13 (12; 13) років і 13 (12; 14) років відповідно (p=0,98). Раннє настання менархе було зафіксовано в 5,4% (11/202) серед всіх пацієнтів і відповідало по групам наступним чином: 5,1% (95% ДІ 2,2-9,8%) у 1 групі, 6,8% (95% ДІ 1,4-18,6%) у 2 групі. Групи не відрізнялися статистично (p=0,65). Пізнє менархе зустрічалося у групі 1 в 6,3 % (10/158) випадках, у групі 2 в 11,4% (5/44) жінок (p=0,26).

У більшості жінок менструальний цикл мав регулярний характер 195 жінок - 96,5% (95% ДІ 94-99%). під час деталізації регулярності у пацієнток із нерегулярними циклами, показало, що цей показник не перевищував 2х циклів поспіль і не більше 3 разів на рік. Тривалість циклу становила від 25 до 34 днів, в середньому 29,0 (28,0; 30) днів. Тривалість менструальних днів була від 3 до 8 днів, медіана склала 5 (5; 7) днів та не відрізнялося між групами (p=0,56). При цьому у 143 жінок - 70,8% (95% ДІ 64,5-77,1%) була дисменорея, у 33 - 16,3% (95% ДІ 11,2-21,4%) пацієнток гіперменорея. 58 жінок 28,7% (95% ДІ

22,5-34,9%) скаржилися на безплідність. 107 жінок - 52,9% (95% ДІ 46,0-59,8%) мали скаргу на хронічний тазовий біль.

Всі анамнестичні та антропометричні дані наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Анамнестичні дані аналізованих випадків з ендометріюїдними кістами яєчників

Показник	Всі жінки	Жінки з монолатеральним і кістами	Жінки з білатеральними кістами	P
Кількість жінок n, (%)	202 (100)	158 (78,2)	44 (21,8)	-
Вік (років) Me (25%; 75%)	29,0 (26,0; 31,0)	29 (26,0; 31,0)	28 (25,75; 30,25)	0,47
ІМТ, Me (25%; 75%)	23,0 (21,0; 25,0)	23 (21; 25)	23,5 (22; 24)	0,96
Менархе Me (25%; 75%)	13 (12; 13,75)	13 (12; 13)	13 (12; 14)	0,98
Не регулярний менструальний цикл n, (частота %) (95% ДІ)	7 (3,5) (1,4-7,1)	2 (1,27) (0,15-4,5)	5 (11,36) (3,8-24,6)	0,0012*
Гіперменорея n, (%) (95% ДІ)	33 (16,3) (11,2-21,4)	29 (18,4) (12,7-25,3)	4 (9,1) (2,5-21,7)	0,16*
Альгоменорея n, (%) (95% ДІ)	143 (70,8) (64,5- 77,1)	109 (68,9) (61,1-76)	34 (77,3) (62,2-88,6)	0,29*
Хронічний тазовий біль n, (%) (95% ДІ)	107 (52,9) (46,0-59,8)	76 (48,1) (40,1-56,2)	31 (70,5) (54,9-83,3)	0,0086*
Диспареунія n, (%) (95% ДІ)	56 (27,7) (21,7-34,4)	40 (25,3) (17,1-30,9)	16 (36,4) (22,4-52,3)	0,15*
Дизурія n, (%) (95% ДІ)	5 (2,48) (0,8-5,7)	2 (1,27) (0,15-4,5)	3 (6,8) (1,42-18,63)	0,037*
Дисхезія n, (%) (95% ДІ)	21 (10,4) (6,6-15,5)	12 (7,6) (3,99-12,9)	9 (20,5) (9,8-35,4)	0,013*
Безпліддя n, (%) (95% ДІ)	58 (28,7) (22,5-34,9)	36 (22,8) (16,5-30,1)	22 (50) (34,6-65,4)	0,0004*

Примітки. p – розбіжності між групами за критерієм-U Манна-Уїтні;

* – за критерієм χ^2

На тазовий біль часто скаржились жінки з 2 групи 70,5% (95% ДІ 54,9-83,3%) ніж жінки групи 1 48,1% (95% ДІ 40,1-56,2%) ($p=0,0086$). З них 27 (25,2%) страждали як на безпліддя, так і на хронічний тазовий біль.

При прицільному зборі скарг у пацієток 1 і 2 груп відзначено прояви диспареунії у 23,5% (95% ДІ 17,1-30,9%) та в 36,4% (95% ДІ 22,4-52,3%) випадків відповідно ($p=0,15$). Дизурічні прояви відчували 1,27% (95% ДІ 0,15-4,5%) жінок з групи 1 та 6,8% (95% ДІ 4,2-18,63%) жінок з групи 2 ($p=0,037$). Дисхезія зустрічалась з частотою 7,6% (95% ДІ 3,99-12,9%) в групі 1 і майже 3 рази більше 20,5% (95% ДІ 9,8-35,4%) в групі 2 ($p=0,013$).

Також проведено аналіз перенесених або наявності генітальних хвороб. 55,9% (113) пацієток мали в анамнезі різних генітальних патологій. Гіперплазія ендометрія була найчастішою патологією 24,8% (95% ДІ 19,1-31,4%) серед усіх пацієток, особливо у пацієток групи 1 її частота була самою високою 28,4% (95% ДІ 21,5-36,1%). У 2 групі її частота склала 11,4% (95% ДІ 3,8-26,6%) та відрізнялась статистично значуще від 1 групи ($p=0,02$). Міома матки та аденоміоз зустрічались майже з однаковою частотою в кожній групі і статистично не мали відмінностей між групами $p=0,79$; $p=0,9$ відповідно. Хронічний сальпінгіт мали тільки 9 жінок з 1 групи 5,7% (95% ДІ 2,6-10,5%), у групі 2 ця патологія була відсутня. Патологія шийки матки в анамнезі була в 5,5% (95% ДІ 2,8-9,6%) жінок у вигляді цервіциту і дисплазії шийки матки не вище за 2 стадію. У 1 групі патології шийки матки зустрічались рідше, ніж у групі 2, і частота становила 3,8% (95% ДІ 1,4-8,1%) та 11,4% (95% ДІ 3,8-24,6%) відповідно ($p=0,05$). У таблиці 3.2 відображено структуру генітальних патологій.

Крім цього проведено аналіз екстрагенітальної патології та їх розподіл у групах. Аналіз не виявив статистично значущих відмінностей між групами в частоті їхньої зустрічі ($p>0,05$). (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Структура генітальної та екстрагенітальної патології у жінок з ретроспективної частини

Патологія	Усі пацієнтки (n=202) n (%)	1 група (n=158) n (%)	2 група (n=44) n (%)	p
Міома матки	30 (14,85)	24 (15,2)	6 (13,6)	0,79
Патології шийки матки	11 (5,5)	6 (3,8)	5 (11,4)	0,05
Гіперплазія ендометрія	50 (24,8)	45 (28,4)	5 (11,4)	0,02
Хронічний сальпінгіт	9 (4,5)	9 (5,7)	-	<0,001
Аденоміоз	13 (6,4)	10 (6,3)	3 (6,8)	0,9
Артеріальна гіпертензія	3 (1,5)	2 (1,3)	1 (2,3)	0,63
Респіраторні (хронічний бронхіт)	3 (1,5)	2 (1,3)	1 (2,3)	0,63
Шлунково-кишковий тракт (хронічний гастродуоденіт)	27 (13,4)	23 (14,6)	4 (9,1)	0,35
Сечовивідний шлях (хронічний пієлонефрит)	18 (8,9)	15 (9,5)	3 (6,8)	0,58
Варикозне розширення вен н/кінцівок	30 (14,9)	24 (15,2)	6 (13,6)	0,79
Залізодефіцитна анемія	36 (17,8)	30 (19)	6 (13,6)	0,41

Примітка – p - за критерієм χ^2

Також у всіх пацієнток проведено аналіз особливостей репродуктивної функції, що включав наявність в анамнезі: безпліддя та її тип, вагітності, штучні аборти, мимовільні викидні або вагітності, що не розвиваються, передчасні пологи, своєчасні пологи.

Під час аналізу репродуктивного анамнезу виявлено, що 58 (28,7%) пацієнток мали безпліддя. В пацієнток з безпліддям в свою чергу превалювало доля первинного 43 (74,1%) безпліддя. У 1 групі частота первинного безпліддя становила 17,7% (95% ДІ 12,1-24,6%), у групі 2 34,1% (95% ДІ 20,5-49,9%) ($p=0,019$). На вторинне безпліддя скаржилися 15 (25,9%) пацієнток, з частотою 5,1% (2,2-9,8%) у 1 групі та 15,9% (95% ДІ 6,6-30,1%) у групі 2 ($p=0,016$).

Тривалість безпліддя становила від 1,5 до 10 років в середньому 2 (2; 3) роки - Me (25%; 75%) для всіх випадків.

В анамнезі 119 (58,9%) жінок були вагітності. З них у 33,6% (95% ДІ 25,2-42,8%) був штучний аборт, переважно медикаментозний. Так, у першій групі кількість пацієнток із проведеними штучними абортами становила 32 (20,3%), у другій групі – 8 (18,2%). Серед усіх цих жінок, хто мав аборти в анамнезі, 5 (12,5%) мали 2 і 2 (5%) жінок мали 3 штучного аборт.

У 5 (4,2%) жінок вагітність закінчувалась мимовільним викиднем, не більше 1 разу. У 3 (2,5%) жінок в анамнезі діагностувалась завмерла вагітність до 10 тижнів.

3.1.1. Інструментальні та лабораторні характеристики ретроспективної групи

У всіх пацієнток було проведено трансвагінальне ультразвукове дослідження і був виставлений як попередній діагноз ендометріома яєчника (-ів). При цьому діаметр кіст становив від 2 до 10 см, в середньому 4,0 (3,0; 5,0) см. У 158 (78,2%) пацієнток кісти мали монолатеральну і 44 (21,8%) білатеральну локалізацію. Монолатеральна локалізація мала місце в 58,2% випадках зліва і в 41,8% випадках справа.

Всі пацієнтки також були обстежені на сироваткові онкомаркери раку яєчників – СА-125 (cancer antigen 125) і HE4 (human epididymis protein 4). Рівень СА-125 варіював від 11,0 до 154,8 Од/мл - в середньому 31,0 (24,9; 41,8) Од/мл у всіх жінок. Критичний рівень в 35 Од/мл був перевищений з частотою 35,6% (ДІ 29,0-42,2%). У жінок з білатеральними кістами цей показник був вище 44,1 (37,6-63) Од/мл, ніж з монолатеральними кістами 29,06 (26,97-31) Од/мл, але статистично значуще не відрізнявся між групами $p=2,92$ ($p<0,001$).

Рівень сироваткового онкомаркера HE4 у всіх випадках знаходився в межах нормальних значень ($<60,5$ пмоль/л для жінок віку до 40 років), в середньому 37,1 (32,2; 41,9) пмоль/л.

Стан оваріального резерву було оцінено рівнем сироваткового АМГ, що становило від 0,96 до 6,65 нг/мл, в середньому 1,67 (1,86; 2,86) нг/мл.

Рівень АМГ розрізнявся залежно від білатеральної та монолатеральної локалізації кіст. Початково середній показник АМГ у жінок з білатеральним розташуванням кіст був 1,78 (1,62; 1,91) нг/мл, що було значно нижче, ніж у жінок з монолатеральним розташуванням кіст 2,44 (2,18; 2,54) нг/мл, і ця різниця була статистично значущою між групами ($p<0,001$). Кореляційний аналіз показав, що рівень АМГ асоціювався від латеральності кіст - коефіцієнт кореляції Спірмана $r_s = -0,39$ ($p<0,001$)

Після обстеження загальними клініко-лабораторними методами всі пацієнтки прооперовані лапароскопічним методом із застосуванням монополярного (для різання капсули кісти) і біполярного (для коагуляційного гемостазу) електрохірургічних інструментів. Всі зразки капсул кіст були серовані до патоморфологічного дослідження і був підтверджений гістологічний діагноз - ендометріома яєчника.

При порівнянні показників АМГ через 6 місяців після операції було виявлено, що у всіх жінок медіана рівня АМГ статистично значимо знизилась в середньому на 0,34 (95% ДІ 0,2-0,48) нг/мл, що було статистично значущим у порівнянні з даними до операції ($p<0,001$). У жінок з білатеральними і

монолатеральними кістами знизилась в середньому на 0,52 (0,41-0,64) нг/мл ($p < 0,001$) і на 0,27 (0,13-0,42) нг/мл ($p < 0,001$) відповідно.

Таким чином, в залежності від латеральності кіст після операції показники АМГ з білатеральним розташуванням кіст 1,21 (1,14; 1,36) нг/мл були нижче ніж з монолатеральним розташуванням 2,11 (1,94; 2,25) нг/мл і різниця вже була статистично значущою між групами ($p < 0,001$), ніж до операції. На рисунку 3.1. наведені дані змін АМГ до та після операції.

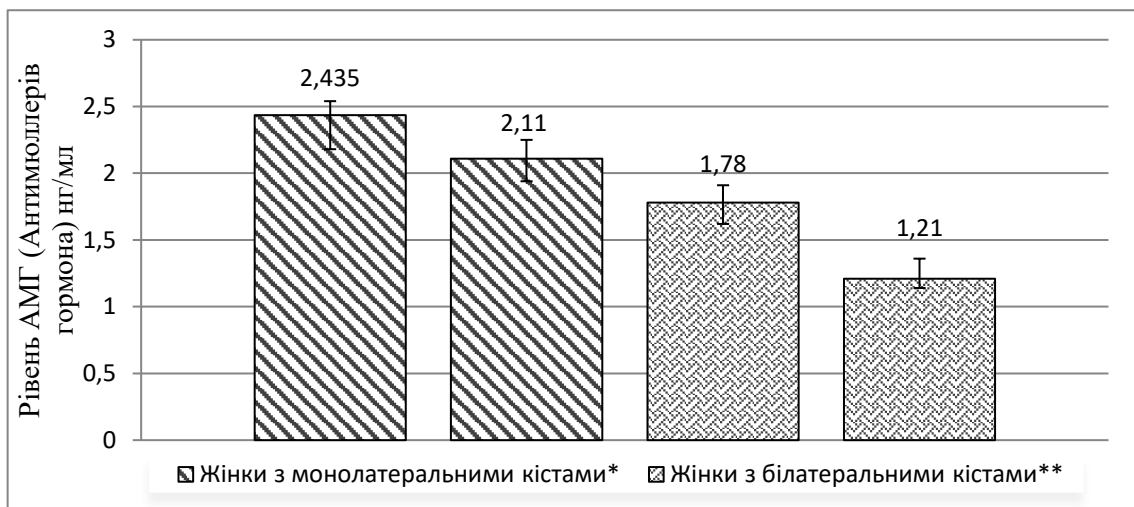


Рис. 3.1. Зміна показників АМГ до і через 6 місяців після операції в залежності від латеральності ендометріом (95% ДІ нг/мл)

*Примітки: * порівняння групи з монолатеральними кістами до та після операції за критерієм Вілкоксона $p = 0,00018$; ** порівняння групи з білатеральними кістами до та після операції за критерієм Вілкоксона $p < 0,001$*

Також у багатьох жінок після операції протягом 6 місяців відзначалась нерегулярність менструального циклу з частотою 16,3% (95% ДІ 11,2-21,4%), ніж до операції, що відповідало 3,5% (95% ДІ 1-6%) ($p < 0,001$). Частота нерегулярності циклу у жінок з білатеральними кістами становила 50% (95% ДІ 34,56%-65,44%), в той час, як серед жінок з монолатеральними кістами було 6,9% (3,48%-12,04%) $p < 0,001$.

У жінок з білатеральними кістами у 6 (13,6%) випадках порушення менструального циклу виражалась у вигляді аменореї. З монолатеральними кістами аменорея була у 4 (2,5%) жінок, і вона зустрічалась у жінок діаметром кіст >5 см ($p < 0,05$).

Протягом 1 року після операції вагітність наступила у 64 (31,7%) серед усіх жінок. У жінок з монолатеральними кістами цей показник був статистично значимо більше ніж з білатеральними кістами, показники відповідно 37,3% проти 11,4% ($p < 0,05$). З них 39,1% мали безпліддя до операції, що відповідає в групі з білатеральними 40% і монолатеральними 38,9% без статистичних відмінностей між ними $p > 0,05$.

3.2. Проспективна частина дослідження

Вік усіх жінок становив від 20 до 34 років, у середньому 28,9 (3,29) років - M(SD), що відповідало: у 1 групі середній вік 29,6 (3,13) років, у 2 групі 28,8 (3,53) років, у групі К 28,2 (3,13) років та під час порівняння даних статистичної відмінності не було виявлено ($p = 0,14$).

Також проведено статистичний аналіз кожної групи за віковими категоріями. Основну частину становили жінки від 26 до 30 років 43(46,2%) і жінки від 31 до 34 років 34(36,6%). Малу частину 16 (17,2%) склали жінки від 20 до 25 років. На рисунку 3.2. наведено дані про розподіл обстежених жінок за віковими категоріями в групах.

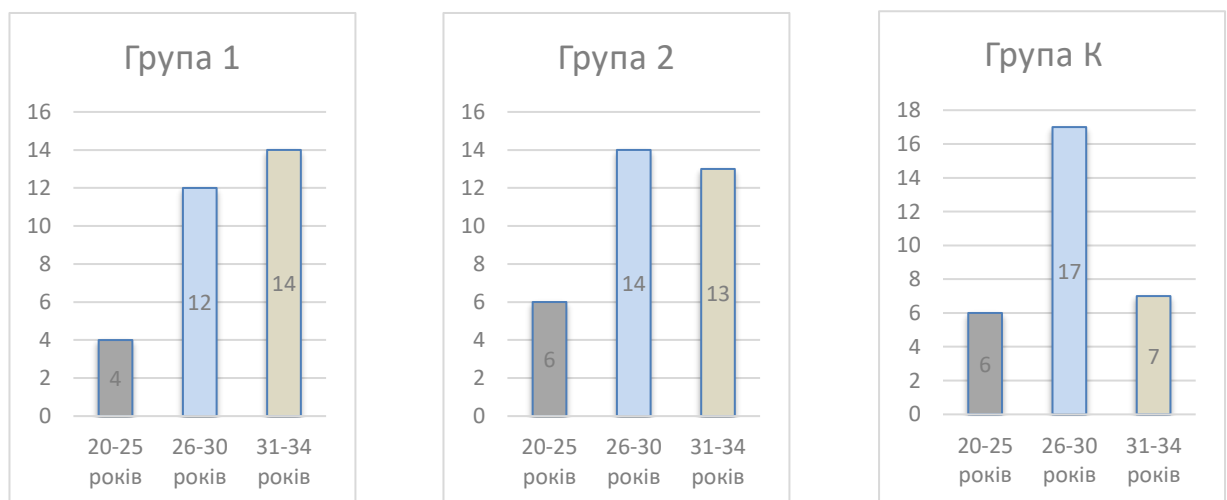


Рис. 3.2. - Розподіл пацієток за віком у групах

На діаграмах наочно видно, що жінок старшого віку (31-34 роки) більше в 1 і 2 групах, ніж у контрольній групі. Жінки середнього (26-30 років) і молодшого (20-25 років) віку склали майже однакову частоту в усіх групах. Але множинне порівняння вікових характеристик пацієток не виявило статистично значущих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$).

За показником ІМТ групи були порівнянними: у пацієток груп 2 і К значення цього параметра були практично на одному рівні 23,3 (0,41) кг/м²; 22,9 (0,45) кг/м² ($p=1$). У групі 1 середня ІМТ була дещо незначно вищою - 24,5 (0,28) кг/м² ніж в інших групах, однак, статистично значуще не різнилися ($p_{1-2}=0,24$; $p_{1-К}=0,18$; $p_{2-К}=0,46$).

3.2.1. Гінекологічний анамнез

Вік менархе у пацієток у всіх групах дослідження достовірно не різнився ($p=0,24$), медіана цього показника у всіх трьох групах становили 13,0 (12,0; 13,0) років. У всіх учасниць дослідження тривалість періоду становлення менструального циклу була в межах 1 року.

У всіх обстежених пацієток менструальний цикл був регулярним ($p < 0,001$). Тривалість менструального циклу та тривалість менструації в кожній групі не відрізнялися *H-критерій* відповідно ($p=0,43$; $p=0,2$). Показники менструального циклу відображені в таблиці 3.3

Таблиця 3.3.

Характер менструальної функції

Менструальна функція	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=33)	Група К (n=30)	p*
Ме (25%; 75%) менархе, років	13 (12; 14)	13 (12; 13)	13 (12; 13)	0,24
Ме (25%; 75%) тривалості менструального циклу, дні	28 (28; 29,75)	29 (28; 29)	28,5 (28; 30)	0,43
Ме (25%; 75%) тривалості менструації, дні	5 (5; 6,75)	5 (5; 6)	5 (5; 7)	0,2

Примітка - p* - за *H-критерієм* Краскела-Уолліса

Розподіл пацієнок за інтенсивністю менструацій був порівнянним у всіх трьох групах дослідження (таблиця 3.4). Усі міжгрупові відмінності за частотою зустрічальності кожного з варіантів менструальної кровотечі були статистично незначущими ($p > 0,05$) для всіх порівнянь.

Таблиця 3.4

Інтенсивність менструацій

Характер менструацій	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=33)		Група К (n=30)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Помірні	27	90	28	84,85	24	80	p ₁₋₂ =0,815 p _{1-к} =0,470 p _{2-к} =0,862
Рясні	3	10	5	15,15	6	20	p ₁₋₂ =0,815 p _{1-к} =0,470 p _{2-к} =0,862

Примітка – p - критерій χ^2 з поправкою Йетса*

Больовий синдром на тлі менструацій відзначали 54,84 % (95% ДІ 44.18-61,9%) пацієнок всіх трьох груп ($p=0,967$ для всіх порівнянь). При цьому про слабку вираженість больового синдрому повідомили майже 1/4 всіх пацієнок. Майже 20 % обстежених жінок менструації були помірна болючими. У трохи більше 10 % всіх хворих менструації супроводжувалися сильно вираженим больовим синдромом. Міжгрупові порівняння частот вираженості дисменореї відображено на малюнку 3.3.

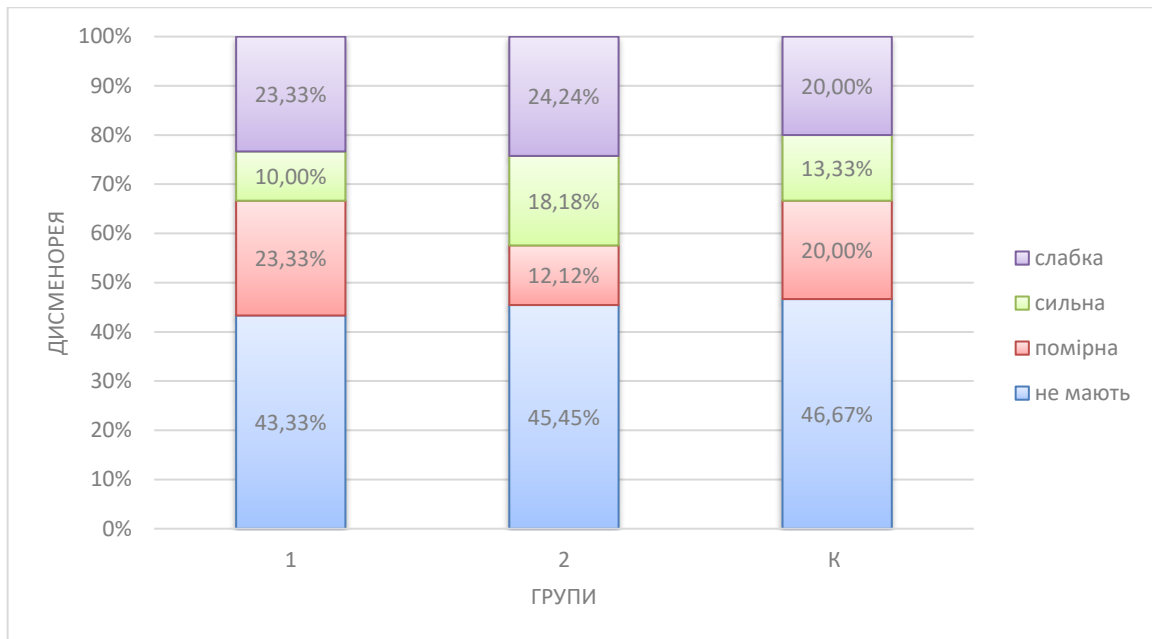


Рис. 3.3. Структура і вираженість дисменореї в обстежених пацієнток (%)

У ході нашого дослідження було виявлено, що значна частина учасниць, а саме 70,97% (95% ДІ від 60,64% до 79,92%), висловлювали скарги на диспареунію, що є показником болю під час статевого акту. Цікаво, що аналіз розподілу частоти цієї скарги між досліджуваними групами показав, що вона не мала статистично значущих відмінностей, що демонструють однакову розповсюдженість цього симптому серед усіх груп: між першою та другою групою ($p=0,8$), між першою групою та контрольною групою ($p=0,57$), а також між другою групою та контрольною ($p=0,96$).

Крім диспареунії, дослідження також фіксувало скарги на дисхезію, яка виявляється у вигляді утруднення або болісності при дефекації, з частотою 9,7% (95% ДІ від 4,54% до 17,6%). Ці скарги були розподілені між групами наступним чином: у першій групі їх було виявлено у 2 учасниць (6,7%), у другій групі - у 3 жінок (9,1%), тоді як у контрольній групі таких скарг було найбільше - у 4 учасниць (13,3%). Статистичний аналіз показав, що різниця у частоті скарг на дисхезію між групами не була значущою (p між першою та другою групою $p=0,72$; між першою групою та контрольною $p=0,39$; між другою групою та контрольною $p=0,59$), що свідчить про однорідність розподілу цього симптому серед досліджуваних.

Окремо слід зазначити, що на дизурію, що є симптомом частого та непереборного бажання сечовипускання, скаржилася лише одна учасниця з першої групи (3,3%), тоді як в інших групах подібних скарг не було зареєстровано. Це вказує на меншу поширеність дизурії як симптому серед учасниць дослідження в порівнянні з іншими виявленими скаргами.

В дослідженні спостерігалася висока частота безпліддя серед учасниць: 90,4% жінок зіткнулися з цією проблемою. Серед них, в основних групах безпліддя було у всіх 100% учасниць, в той час, як у контрольній групі - 70%. Лише 30% жінок з контрольної групи не мали проблем з безпліддям. Переважна більшість випадків в усіх групах стосувалася первинного безпліддя, що склало 64,3%. Це підкреслює значну проблему безпліддя серед досліджуваної популяції.

Таблиця 3.5

Частота безпліддя

Безпліддя	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=33)		Група К (n=30)		р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Первинне	18	60	22	66,7	14	46,7	$p_{1-2}=0,775$ $p_{1-к}=0,350$ $p_{2-к}=0,668$
Вторинне	12	40	11	33,3	7	23,3	$p_{1-2}=0,775$ $p_{1-к}=0,267$ $p_{2-к}=0,550$
Відсутня	-	-	-	-	9	30	-

Примітка – р - критерій χ^2 з поправкою Йетса

У рамках нашого дослідження було зосереджено увагу на аналізі розподілу частоти первинного безпліддя серед учасниць, розділених на дві групи в залежності від вибраного методу лікування ендометріюїдних кіст. Було встановлено, що найвища частота первинного безпліддя, що становить 66,7%, була зафіксована у жінок другої групи. Це вказує на значний відсоток жінок у

цій групі, які не мали жодної вагітності до початку дослідження. Одночасно, серед учасниць першої групи частота первинного безпліддя була трохи нижчою і склала 40%. Однак, попри різницю в частоті первинного безпліддя між цими двома групами, статистичний аналіз показав, що ці міжгрупові відмінності не мають значущості ($p > 0,05$), що свідчить про однорідність вибірки за цим параметром.

Детальніше, у таблиці 3.6 представлено інформацію про тривалість періоду безпліддя серед жінок у різних групах дослідження. Загальна медіана тривалості безпліддя для всіх учасниць дослідження становила 2,5 роки, з варіацією від 2 до 3 років. Мінімальний зафіксований період безпліддя склав 1 рік, тоді як максимальний період досягав 7 років. Ці дані дозволяють оцінити середній період очікування вагітності серед жінок, що страждають на безпліддя, і підкреслюють значний відрізок часу, протягом якого учасниці спробували завагітніти перед зверненням за медичною допомогою.

Таблиця 3.6

Тривалість відсутності вагітності

Безпліддя	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=33)		Група К (n=30)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Від 1 до 2 років	12	40	16	48,5	13	43,3	$p_{1-2}=0,673$ $p_{1-к}=1,0$ $p_{2-к}=0,876$
Більш 2 років	18	60	17	51,5	8	26,7	$p_{1-2}=0,673$ $p_{1-к}=0,02$ $p_{2-к}=0,045$

Примітка – p* - критерій χ^2 з поправкою Йетса

У дослідженні ми зосередили увагу на аналізі тривалості безпліддя серед учасниць, розділених на три групи в залежності від застосованої методики лікування. Було встановлено, що частота відсутності вагітності від 1 до 2 років у всіх трьох групах пацієнток була приблизно на одному рівні, не показуючи статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Така однорідність свідчить про

загальну схожість проблеми безпліддя серед учасниць незалежно від методу лікування.

При цьому, аналіз тривалості безпліддя понад 2 роки виявив, що між групами 1 та 2 не було виявлено значущих відмінностей, що вказує на порівнянність ситуації з безпліддям у цих групах. Однак, у контрольній групі (група К) частота тривалого безпліддя була статистично значуще нижчою порівняно з іншими групами ($p < 0,05$), що може свідчити про вплив різних факторів на репродуктивну функцію жінок у цій групі.

Додатково, при аналізі акушерського анамнезу виявлено, що 40,86% пацієнток (95% ДІ від 30,77% до 51,54%) мали в анамнезі вагітності. Це вказує на те, що значна частина учасниць дослідження раніше стикалася з репродуктивними проблемами. У 13,9% випадків у групах 2 та К були виявлені ускладнення попередніх вагітностей, які проявилися у формі мимовільних абортів до 8 тижнів, з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологами ($p < 0,05$). Також, 22,6% жінок мали в анамнезі штучні аборти (медикаментозного типу) до 12 тижнів, зі статистично не значущою відмінністю між групами ($p_{1-2}=0,62$; $p_{1-К}=0,13$; $p_{2-К}=0,43$), що свідчить про розповсюдженість такого досвіду серед учасниць.

Результати обстежень, проведених вузькими спеціалістами, вказують на екстрагенітальні захворювання в анамнезі, зокрема: дитячі інфекції (вітряна віспа, кір, краснуха), хронічні захворювання вен нижніх кінцівок, захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, цистит), захворювання травної системи (хронічний гастрит, гастродуоденіт), захворювання дихальної системи (хронічний ларингіт, бронхіт), залізодефіцитна анемія (ЗДА). У структурі екстрагенітальної патології виявлено схожу частоту зустрічальності перенесених дитячих інфекцій, патологія вен нижніх кінцівок, захворювання сечовидільної та травної системи ($p > 0,05$). Частота анемії у 2 групі виявилась у 2 рази більшою, ніж у групі 1 і К, однак не мало статистичної різниці ($p > 0,05$). У контрольній групі у всіх

пацієнток в анамнезі відсутнє захворювання дихальних шляхів. Структура екстрагенітальної патології відображено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Структура екстрагенітальної патології в анамнезі

Патологія	Група 1 (n=30) n(%)	Група 2 (n=33) n(%)	Група К (n=30) n(%)	p*
Дитячі інфекції (вітряна віспа, кір, краснуха)	17(56,7)	15(45,5)	18(60)	p ₁₋₂ =0,525 p _{1-к} =1,0 p _{2-к} =0,944
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	3(10)	4(12,1)	4(13,3)	p ₁₋₂ =0,894 p _{1-к} =1,0 p _{2-к} =0,815
Захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, цистит)	6(20)	6(18,2)	7(23,3)	p ₁₋₂ =0,891 p _{1-к} =1,0 p _{2-к} =0,848
Захворювання травної системи (хронічний гастрит та гастродуоденіт)	7(23,3)	9(27,3)	5(16,7)	p ₁₋₂ =0,945 p _{1-к} =0,747 p _{2-к} =0,48
Захворювання дихальної системи (хронічний ларингіт та бронхіт)	2(6,7)	4(12,1)	-	p ₁₋₂ =0,759
Залізодефіцитна анемія	5(16,7)	10(30,3)	4(13,3)	p ₁₋₂ =0,331 p _{1-к} =1,0 p _{2-к} =0,189

Примітка – p* - критерій χ^2 з поправкою Йетса

3.2.2. Інструментальні та лабораторні характеристики жінок з ендометріодними кістами проспективної групи.

3.2.2.1. Ультразвукове дослідження

Основний передопераційний діагноз як ендометріома яєчника (яєчників) ставився при ультразвуковому дослідженні. Дослідження проводилося в першу фазу на 5-7 день менструального циклу. Під час проведення ехографічного дослідження оцінювали розміри, структурні зміни матки (міометрій, перехідна зона, ендометрій), об'єм здорового яєчника, кількість антральних фолікулів у здоровому яєчнику, розміри кісти та об'єм ураженого яєчника. За даними обстеження, довжина тіла матки, ширина та її передньо-задній розмір у всіх пацієнток відповідали нормальним розмірам матки жінок репродуктивного віку. У структурі міометрія у 13 (13,9%) пацієнток визначався одиничний міоматозний вузол не більше 15 мм (4; 5 и 6 типів за класифікацією FIGO 2018) у діаметри, в 1 групі 2 (6,7%), в 2 групі 6 (18,2%) та у групі К 5 (16,7%).

У всіх пацієнток у ділянці яєчників визначалися округлої форми утворення однокамерної аваскулярної будови, що містить однорідну масу за типом "матового скла". Розміри утворень коливалися від 30 до 85 мм, медіана діаметра склав в 1 групі – 4,6 (4; 5,4) см, 2 групі – 4,0 (3,5; 5) та в групі К – 4,0 (3; 5) см ($p_{1-2}=0,096$; $p_{1-к}=0,018$; $p_{2-к}=1$). Під час вимірювання ендометріодних кіст яєчників проводили вимірювання лінійних розмірів кожної кісти, з обчисленням об'єму кожної кісти в см³. Об'єм кісти коливався від 13,9 до 310 см³. Медіана об'єму кісти в 1 групі становила 49,3 (39,9; 81,3) см³, 2 групі - 33,5 (22,4; 66,2) см³ та групі К – 33,5 (15,3; 65,4) см³ (*Критерій-H=7,89*; $p=0,019$) ($p_{1-2}=0,12$; $p_{1-к}=0,021$; $p_{2-к}=1$).

Сонографічні результати органів малого таза (ОМТ) свідчили, що у 55,9% (95% ДІ 45,22 -66,19%) пацієнок ендометріодні кісти розташовувалися монолатерально. Відповідно білатеральне розташування було у 44,1% (95% ДІ 33,81%-54,78%) пацієнок. Частота розташування ендометріодних кіст залежно від латеральності в групах наведена на рисунку 3.4

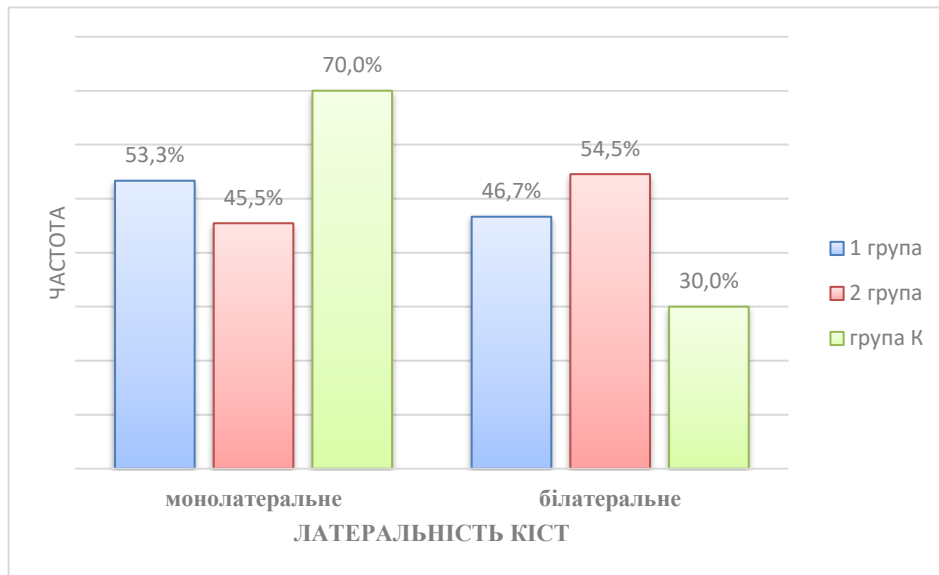


Рис. 3.4. Частота розташування ендометріом яєчника залежно від латеральності в групах (%)

Аналіз розподілу локалізації ендометріодних кіст яєчників серед учасниць дослідження, як це відображено в таблиці 3.8, вказує на те, що кісти переважно знаходилися у лівому яєчнику у 28 жінок, що становить 30,1% від загальної кількості учасниць. Детальніше, у першій групі 7 учасниць (23,3%), у другій групі – 11 (33,3%), а в контрольній групі – 10 (33,3%) мали ендометріоми локалізовані в лівому яєчнику. Ці результати не показали статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність явної тенденції щодо преференції розвитку кіст у лівому яєчнику залежно від методу лікування.

Щодо білатерального розташування кіст, тобто коли кісти розташовані в обох яєчниках, найбільшу кількість таких випадків спостерігали у групах 1 і 2, де білатеральне розташування кіст зафіксовано у 14 (46,7%) та 18 (54,6%) пацієнок відповідно, у порівнянні з 9 (30%) у контрольній групі. Це вказує на

те, що в першій і другій групах кількість випадків з білатеральним розташуванням кіст була відповідно у 1,5 і 2 рази більшою, ніж у контрольній групі. Проте, ці відмінності не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$), що може свідчити про випадковий характер розподілу локалізації кіст між досліджуваними групами.

Таблиця 3.8

Розташування ендометріюїдних кіст обстежених жінок

Локалізація ендометріом	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=33)		Група К (n=30)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Лівий яєчник	7	23,3	11	33,3	10	33,3	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-к}=0,567$ $p_{2-к}=0,79$
Правий яєчник	9	30	4	12,1	11	36,7	$p_{1-2}=0,15$ $p_{1-к}=0,785$ $p_{2-к}=0,047$
Білатеральна локалізація	14	46,7	18	54,6	9	30	$p_{1-2}=0,71$ $p_{1-к}=0,289$ $p_{2-к}=0,088$

Примітка – p - критерій χ^2 з поправкою Йетса*

У дослідженні було здійснено аналіз розмірів ендометріюїдних кіст яєчників серед жінок, розділених на три групи за методикою лікування. Було виявлено значні відмінності в розподілі розмірів кіст між групами.

Зокрема, кісти діаметром до 3,5 см частіше виявлялися у жінок контрольної групи (група К), де такі кісти були зареєстровані у 36,7% випадків (95% ДІ від 20,7% до 55,2%), що статистично значуще перевищує частоту їх виявлення у другій групі - 18,2% (95% ДІ від 6,6% до 36,5%), і було повністю відсутнє у першій групі ($p < 0,01$).

В той же час, кісти з діаметром більше 5 см зустрічалися рідше у пацієток контрольної групи, де такі кісти були виявлені лише у 6,6% випадків (95% ДІ від 0,8% до 21,9%), в порівнянні з першою та другою групами, де частота виявлення кіст більшого розміру становила 30% (95% ДІ від 14,7% до

49,4%) та 21,2% (95% ДІ від 8,9% до 38,9%) відповідно. Різниця у частоті виявлення кіст такого розміру між групами була статистично значущою ($p < 0,001$).

Кісти середнього розміру (від 3,5 до 5 см) зустрічалися майже з однаковою частотою у всіх трьох групах: 66,7% (95% ДІ від 47,2% до 82,7%) у першій групі, 60,6% (95% ДІ від 42,1% до 77,1%) у другій групі та 56,7% (95% ДІ від 37,5% до 74,6%) у контрольній групі. Статистично значущих відмінностей у частоті виявлення кіст такого розміру між групами не було знайдено ($p > 0,05$).

3.2.2.2.Лабораторні показники

На етапі первинного обстеження під час постановки діагнозу у всіх пацієнток проведено оцінку онкомаркерів із розрахунком індексу ROMA. Рівні онкомаркера СА-125 на етапі постановки діагнозу виявилися вищими за референсних значень (30 МО/мл) у всіх 3 групах пацієнток, що становило в середньому 41,2 (39,8-42,6) МО/мл у 1 групі, 35,3 (33,6-36,9) МО/мл у 2 групі та 37 (35,8-38,2) МО/мл у групі К ($p = 0,44$).

У дослідженні ми акцентували увагу на оцінці ризику малігнізації новоутворень яєчників у пацієнток до менопаузи, використовуючи розрахунок індексу ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Цей індекс інтегрує рівні онкомаркера HE4 та інші біомаркери для прогнозування можливості розвитку злоякісних пухлин яєчників, пропонуючи важливий інструмент для ранньої діагностики та прийняття клінічних рішень.

Згідно з результатами нашого дослідження, середній рівень індексу ROMA в усіх досліджуваних групах не показав значення вище за 70 пмоль/л, що вказує на низький ризик малігнізації новоутворень яєчника у цій вибірці. Конкретно, середній індекс ROMA становив 4,0% (95% ДІ від 3,89% до 4,12%) у першій групі, 4,05% (95% ДІ від 3,95% до 4,15%) у другій групі, та 4,45% (95% ДІ від 4,32% до 4,58%) у групі порівняння. Статистичний аналіз цих

даних не виявив значущих розбіжностей між групами ($p > 0,05$), що свідчить про однорідний розподіл ризику малігнізації серед учасниць.

Інформація щодо ризику малігнізації, отримана на основі розрахунків індексу ROMA та вимірювань рівнів онкомаркера HE4, детально представлена у таблиці 3.9. Ці результати наголошують на необхідності застосування комплексного підходу до оцінювання можливості розвитку злоякісних новоутворень яєчників. Це дозволяє не тільки своєчасно виявляти пацієнток із високим ризиком, але й вибрати найбільш адекватні методи лікування та нагляду, спрямовані на зниження ризику малігнізації та покращення репродуктивного здоров'я жінок.

Таблиця 3.9

Показники онкомаркерів яєчника

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=33)	Група К (n=30)	p
СА-125 МО/мл (95% ДІ)	41,2 (39,8-42,6)	35,3 (33,6-36,9)	37 (35,8-38,2)	0,44
HE4 пмоль/л (95% ДІ)	36,58 (36,1-37,06)	37,0 (36,57-37,43)	38,86 (38,31-39,41)	0,45
ROMA % (95% ДІ)	4,0 (3,89-4,12)	4,05 (3,95-4,15)	4,45 (4,32-4,58)	0,47

p - за *H*-критерієм Краскела-Уолліса

3.2.2.3. Оцінка оваріального резерву до лікування

Для оцінки стану яєчникового резерву були використані наступні надійні маркери:

1). Підрахунок кількості антральних фолікулів (КАФ): Результати підрахунку, проведеного під час передопераційного ультразвукового дослідження, були представлені у таблиці 3.10. Було встановлено, що

загальний КАФ був вищим у контрольній групі порівняно з групами 1 та 2, що свідчить про вплив ендометріом на оваріальний резерв, де вона розташовувалася. Зниження КАФ у яєчнику з ендометріомами було спостережено майже однаково у всіх трьох групах, і ця різниця не мала статистичної значущості ($p=0,35$). Водночас, в інтактному яєчнику КАФ не відрізнявся між групами ($p=0,18$), але був значно вищим порівняно з яєчником, що містив ендометріому, у всіх трьох групах ($p<0,001$).

Таблиця 3.10

Оцінка оваріального резерву її маркерами.

Кількість антральних фолікулів (КАФ). Антімюллерів гормон (АМГ) Me (25% 75%)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=33)	Група К (n=30)	p*
КАФ в інтактному яєчнику	6 (6; 7)	7 (6; 7)	7 (6; 8)	0,18
КАФ в яєчнику з ендометріомою	4 (2; 5)**	5 (4; 5) **	5 (4;6) **	0,35
Загальний КАФ	10 (9; 10)***	10 (9; 11)***	11 (13)	<0,001
АМГ нг/мл	2,67 (1,59-3,16)	2,58 (2,01-2,95)	3,03 (2,56-3,47)	0,037

Примітки: p* - за H-критерієм Краскела-Уолліса

** - відмінності статистично не значущі (при $p>0,05$) за критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона (порівняння з інтактним яєчником)

*** - відмінності статистично значущі (при $p<0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні (порівняння з групою К)

Загальний КАФ відносно був вищим у групі К ніж у групах 1 і 2 ($p_{1-к}=p<0,001$; $p_{2-к}=p<0,001$), натомість статистично не відрізнявся між групами 1 і 2 ($p_{1-2}=0,73$). Цей показник був знижений за рахунок впливу ендометріоми на

яєчник, де вона розташовувалась. КАФ у яєчнику з ендометріомами був знижений майже однаково в усіх 3х групах і статистично значуще не відрізнялися ($p=0,35$). В інтактному яєчнику КАФ між групами не відрізнявся ($p=0,18$) і значно був вищим щодо яєчника з ендометріомою в усіх 3 групах ($p<0,001$).

2). Оцінка стану оваріального резерву через вимірювання рівня АМГ: Результати вимірювань АМГ, які також були представлені у таблиці 3.10, продемонстрували відмінності у рівнях цього гормону між групами. Використання дисперсійного аналізу з Н-критерієм Краскела-Волліса показало статистично значущу різницю між групами ($p=0,037$). Однак, подальше попарне порівняння груп за методом Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні вказало на відсутність статистично значущих відмінностей у рівнях медіани АМГ між усіма групами ($p_{1-2}=0,94$; $p_{1-к}=0,036$; $p_{2-к}=0,019$), що може свідчити про відносну однорідність оваріального резерву серед учасниць дослідження в контексті впливу ендометріом.

3.2.3. Результати лікування

Наступний етап дослідження був присвячений аналізу особливостей і результатів хірургічного і нехірургічного лікування, проведеним жінкам з ендометріомою, при цьому вивчали дані пацієток усіх 3 груп.

3.2.3.1. Оваріальний резерв після лікування.

У дослідженні ми здійснили всебічне порівняння основних показників оваріального резерву, як до, так і через 3 та 6 місяців після лікування, у різних групах учасниць. Використання критерію Манна-Уїтні (U-критерій) дозволило нам детально оцінити вплив різних методів лікування на функціональний стан яєчничової тканини, включаючи динаміку рівнів антимюллерового гормону (АМГ) в сироватці крові та кількість антральних фолікулів у яєчниках. Крім того, з метою більш детального вивчення впливу лікування на оваріальний резерв, була застосована оцінка за критерієм

Вілкоксона для аналізу динаміки цих показників в оперованому та інтактному яєчниках до і після операції.

У таблиці 3.11 представлені результати вимірювань концентрацій АМГ, отримані під час первинного обстеження пацієток усіх трьох груп, що надали змогу визначити вихідний рівень оваріального резерву перед проведенням лікування. Крім того, дані таблиці дозволяють простежити динаміку змін цих показників в післяопераційному періоді, що має важливе значення для оцінки ефективності обраної методики лікування та її впливу на репродуктивну функцію жінок.

Таблиця 3.11

Динаміка концентрації АМГ

Термін	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=33)	Група К (n=30)	p
До втручання	2,67 (1,59-3,16)	2,58 (2,01-2,95)	3,03 (2,56-3,47)	0,037
Через 3 міс. після втручання	2,7 (1,75-3,15)	2,34 (1,8-2,85)	1,97 (1,62-2,14)	0,022
Через 6 міс. після втручання	2,65 (1,87-3,16)	2,73 (2,01-2,94)	1,43 (1,21-1,77)	<0,001

Примітка – p - за H-критерієм Краскела-Уолліса

Далі ми зосередилися на аналізі динаміки зміни рівнів АМГ як ключового показника оваріального резерву серед різних груп пацієток в післяопераційний період. Для оцінки впливу вибраних методів лікування на репродуктивну функцію жінок, було проведено порівняння медіан АМГ між групами через 3 та 6 місяців після лікування.

Через 3 місяці після операції, порівняння медіани АМГ між групами виявило, що у контрольній групі (група К) цей показник статистично значуще знизився порівняно з першою групою ($p_{1-К}=0,013$). У порівнянні з другою

групою, медіана АМГ у контрольній групі також показала зниження приблизно на 0,4 нг/мл, але ця різниця не досягла статистичної значущості після застосування поправки Бонферроні ($p > 0,017$; $p_{2-K} = 0,035$). Медіани АМГ між першою і другою групами були майже ідентичними ($p_{1-2} = 0,32$), свідчаючи про відсутність значущої різниці в оваріальному резерві між цими групами на початковому етапі післяопераційного періоду.

Через 6 місяців після лікування зміни у медіані АМГ між групами показали важливі результати. Було зазначено значну статистичну різницю між контрольною групою і групами 1 і 2 ($p_{1-K} < 0,001$; $p_{2-K} < 0,001$), що вказує на більш виражений вплив лікування на оваріальний резерв у контрольній групі. Водночас, зміни між першою і другою групами не виявили статистичної різниці ($p_{1-2} = 0,76$), підкреслюючи схожість впливу обраних методів лікування на оваріальний резерв у цих групах на більш тривалому етапі відновлення.

Ці результати, представлені в табл. 3.11, наголошують на необхідності глибшого розуміння механізмів впливу різних методів лікування ендометріюїдних кіст на оваріальний резерв. Такий аналіз допомагає визначити оптимальні стратегії лікування з метою максимального збереження репродуктивного потенціалу жінок.

Подальший аналіз рівня АМГ у післяопераційному періоді в кожній групі показав наступне, що відображено на рисунку 3.5

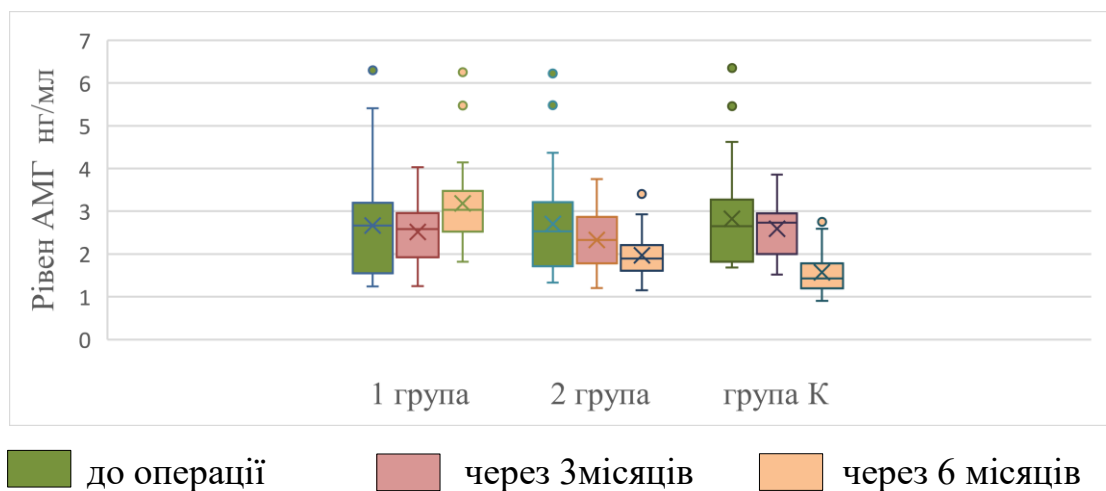


Рисунок 3.5. Динамічна зміна рівня АМГ до і після операції через 3 і 6 місяців

Через 3 місяці після лікування в першій групі медіана рівня АМГ майже не зазнала змін ($p=0,37$), що може свідчити про збереження оваріального резерву на стабільному рівні. Однак, в другій групі ми спостерігали деяке зниження медіани АМГ ($p<0,001$), що може вказувати на негативний вплив використаної методики лікування на оваріальний резерв. Найбільш значне зниження медіани АМГ було зафіксоване у контрольній групі (група К), де показник знизився вдвічі порівняно з рівнем до операції ($p<0,001$), що може вказувати на істотне вплив лікування на оваріальний резерв.

Повторне вимірювання рівня АМГ через 6 місяців після операції показало підвищення медіани у першій і другій групах ($p<0,001$), що свідчить про відновлення оваріального резерву до вихідного рівня або навіть його покращення у деяких випадках. Це підкреслює потенційну здатність оваріальної тканини до регенерації після лікувального втручання. Результати порівняння медіан АМГ передопераційного і через 6 місяців післяопераційного періоду засвідчили значуще покращення ($p=0,001$ для групи 1, $p=0,07$ для групи 2).

Графічне відображення рівня медіан АМГ через 6 місяців після операції для кожної з груп надає візуальне підтвердження зазначених динамік і дозволяє легше візуалізувати зміни оваріального резерву в результаті лікування. Ці результати надають цінну інформацію для розуміння впливу різних терапевтичних підходів на репродуктивне здоров'я жінок і можуть сприяти оптимізації стратегій лікування з метою збереження фертильності.

Також проведено дослідження динаміки кількості антральних фолікулів в інтактному та ураженому яєчниках у всіх групах. (табл. 3.12)

Таблиця 3.12

Динаміка КАФ через 3 місяців після лікування Ме (25%; 75%)

Термін	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=33)	Група К (n=30)	p*
КАФ в інтактному яєчнику	6 (6; 7)	7 (6; 7)	7 (6; 7)	0,28
КАФ в яєчнику з ендометріомою	5 (5; 6)**	5 (4; 6) **	3 (3; 4) **	<0,001
Загальний КАФ	11 (10; 12)***	11 (11; 12)***	10 (9; 10)	<0,001

p* - за H-критерієм Краскела-Уолліса

** - відмінності статистично не значущі (при $p > 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона (порівняння з інтактним яєчником)

*** - відмінності статистично значущі (при $p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні (порівняння з групою К)

Проведені 3 методи лікування не призводили до зміни КАФ в інтактному яєчнику і його показники були приблизно на одному рівні в усіх 3 групах як до втручання ($p=0,18$) (Табл. 3.10) так і після втручання ($p=0,28$) (Табл. 3.12).

Підрахунок КАФ у яєчниках з ендометріомою, навпаки, показав значне зниження його показників у групі пацієнтів, які перенесли типову лапароскопічну цистектомію. Зниження показника відзначалося майже в 1,5 раза, з 5 (4; 6), до 3 (3; 4) до і через 3 міс. після операції відповідно ($p < 0,001$). У групі 2 підрахунок КАФ показав незначне підвищення його показника, ніж до операції, з 5 (4; 5) до 5 (4; 6) ($p=0,002$). Така ж ситуація спостерігалась в 1 групі з підвищенням КАФ, ніж до лікування, з 4 (2; 5) до 5 (5; 6). При цьому різниця була в деяких випадках з підвищенням кількості до 1,5 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3.13

Динаміка КАФ через 6 місяців після лікування Me (25%; 75%)

Термін	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=33)	Група К (n=30)	p*
КАФ в яєчнику з ендометріомою	6 (6)	6 (6)	3 (2; 3)	<0,001
Загальний КАФ	12 (12; 13)	13 (12; 13)	9 (7; 9)	<0,001

*p** - за *H*-критерієм Краскела-Уолліса

Через 6 місяців після лікування в інтактному яєчнику КАФ залишався на тому ж рівні, що й було до операції в 1 і 2 групах. У групі К цей показник достовірно ($p=0,003$) зменшився до 6 (6; 7), ніж у доопераційному періоді 7 (6; 8).

У групі К на яєчнику, що зазнав втручання стандартного лапароскопічного втручання, показник КАФ різко був знижений ($p<0,001$) майже до 2 разів (3 (2; 3) проти вихідного показника 5 (4; 6)). У групі зі склеротерапією цей показник значно ($p<0,001$) покращився 6 (6) через 6 місяців, проти 4 (2; 5) до операції. У групі 2 також показник КАФ покращився, ніж до операції, і становив 6 (6) проти 4 (2;5), ніж до операції ($p<0,001$).

Відповідно загальний КАФ через 6 місяців у групах становив таку картину. У 1 групі достовірно збільшилося з 10 (9; 10) до 12 (12; 13). У 2 групі збільшення відбулося з 10 (9; 11) до 13 (12; 13). У групі К зменшення було з 11 (13) до 9 (7; 9). У всіх порівняннях зміни були достовірно значущі ($p<0,001$).

3.2.3.2. Менструальна функція після лікування

Оцінюючи частоту менструальної функції, через 3 місяці після оперативного втручання у спостережуваних із групи 1, де проводили склеротерапію, і групи 2, де виконали лапароскопічну ексцизію

ендометріодної кісти з наступним введенням PRP, менструальний цикл не був порушений. Тривалість менструального циклу варіювалась також, як і до лікування, від 25 до 35 днів, становлячи в середньому 28 (29; 30) днів. Тривалість менструальних днів також у цих групах не змінилась.

У групі К, де проводили класичну лапароскопічну ексцизію капсули ендометріодної кісти, у 6 (20%) пацієнток спостерігалось порушення характеру регулярності менструального циклу у вигляді опсоменореї. Збільшення тривалості менструального циклу до 40 днів спостерігалось у 2 (6,7%) пацієнток. Тривалість менструальних днів у середньому була 4,5 (3; 5) днів проти 5 (5; 7) днів до операції ($p=0,003$). При цьому в 1 (3,3%) пацієнтки знизилась до 2 днів. Убогість менструальних виділень спостерігалась у 5 (16,7%) спостережуваних.

Частота болісних менструацій (альгодисменорея) зменшилась у всіх 3 групах з 54,8% (95% ДІ 44,1-65,2%) до 14% (95% ДІ 7,7-22,7%) ($p<0,0001$).

Оцінка стану менструальної функції в наслідок застосування різних методів лікування ендометріодних кіст виявила ключові аспекти відновлення та потенційні порушення менструального циклу. Через півроку після застосування лікувальних заходів, жінки з першої та другої груп зазнали мінімальних змін у характеристиках менструального циклу, таких як тривалість, регулярність, кількість менструальних днів та об'єм виділень, демонструючи стабільність цих параметрів.

Проте, аналіз у контрольній групі виявив зростання відсотка пацієнток, які відзначили порушення регулярності менструального циклу — з 6,45% до 9,7%. Серед цих порушень особливо виділялася опсоменорея, тривалістю від 40 днів до 2 місяців, що є значним відхиленням від норми, особливо порівняно з вихідним станом ($p<0,001$). Більшість випадків нерегулярних менструацій, зокрема, 66,7%, були зафіксовані у жінок після білатеральної ексцизії кіст.

Паралельно, у всіх досліджуваних групах було зафіксовано значне зниження частоти альгодисменореї та інших больових синдромів, пов'язаних із хронічним тазовим болем, що свідчить про позитивну динаміку у

покращенні якості життя пацієнок ($p < 0,001$). Втім, персистуючий біль залишався у 8,6% пацієнок, без значущих статистичних відмінностей між групами ($p > 0,05$), вказуючи на індивідуальний характер цього явища.

Крім того, у контрольній групі через шість місяців після операції спостерігалось зниження об'єму менструальних виділень у 9,7% випадків, з основною часткою, 66,7%, серед жінок з білатеральною ексцизією кіст. Це може свідчити про додатковий вплив хірургічного втручання на регуляцію менструальної функції.

Таким чином, результати вказують на необхідність уважного спостереження за відновленням менструальної функції після лікування ендометріюїдних кіст, особливо у випадках білатеральної ексцизії, для раннього виявлення та корекції потенційних порушень.

3.2.3.3. Репродуктивна функція після лікування

У рамках дисертаційного дослідження було проведено аналіз репродуктивної функції жінок після оперативного лікування ендометріюїдних кіст, з особливим акцентом на їхнє бажання до реалізації материнства в період дослідження. З усіх пролікованих пацієнок (93 особи) до аналізу було включено 89 (95,7%), які планували вагітність протягом періоду спостереження. Серед них, спонтанна вагітність була зафіксована у 22 (24,7%) осіб впродовж шести місяців після завершення лікувального втручання.

Аналіз частоти вагітностей між групами виявив, що у першій групі вона становила 33,3% (95% ДІ 17,3-52,8%), що було вище порівняно з показниками другої та контрольної груп, де відповідні показники склали 21,2% (95% ДІ 8,9-38,9%) та 16,7% (95% ДІ 5,7-34,8%). Втім, статистично значуща різниця між групами не була зафіксована ($p_{1-2}=0,2$; $p_{1-к}=0,14$; $p_{2-к}=0,65$), свідчачи про схожий вплив різних методик лікування на репродуктивні можливості жінок.

Значною знахідкою стало виявлення кореляційного зв'язку між рівнем антимюллерового гормону (АМГ) після лікування та ймовірністю спонтанного настання вагітності ($r_s=0,59$; $p < 0,001$). Це підтверджує значення

АМГ як важливого індикатора оваріального резерву, що впливає на фертильність жінки.

Отже, результати дослідження підкреслили, що головним детермінантом репродуктивного потенціалу жінок після хірургічного лікування ендометріюїдних кіст слугує рівень АМГ. Такі дані стали фундаментом для подальшого розроблення репродуктивних стратегій для пацієток, які мають намір народжувати дітей після подібного лікування.

Також проаналізовано настання спонтанної вагітності протягом 6 місяців після лікування залежно від латеральності проведених операцій. У групі зі склеротерапією серед тих, хто спонтанно завагітніли, з монолатеральною процедурою було 8 (80%), а з білатеральною процедурою завагітніли 2 (20%) жінок ($p=0,008$). У групі з лапароскопією+PRP спонтанна вагітність настала у 4 (57,1%) жінок з монолатеральною цистектомією і 3 (42,9%) з білатеральною ($p>0,05$). У групі з класичною лапароскопією всі 5 (100%) жінок, які завагітніли спонтанно, мали монолатеральну цистектомію ($p<0,001$).

Протягом наступних 6 місяців (до 1 року після лікування) також у 41 (44,1%) жінок настала спонтанна вагітність. За цей період у групі зі склеротерапією частота настання спонтанної вагітності становила 53,3% (95% ДІ 34,3-71,6%), у групі лапароскопія+PRP 54,5% (95% ДІ 36,3-71,9%), у групі з класичною лапароскопією 23,3% (95% ДІ 9,9-42,3%). При цьому в 1 групі вагітність настала у 8 (50%) жінок з монолатеральною і у 8 (50%) з білатеральною. У 2 групі в 9 (50%) з монолатеральною і в 9 (50%) жінок з білатеральною цистектомією наставала спонтанна вагітність. У групі К вагітність у цьому періоді тільки наставала у жінок з монолатеральною цистектомією 7 (100%) ($p<0,001$).

У пацієток із відсутністю спонтанної вагітності протягом 6 місяців і з низьким рівнем АМГ, КАФ, із дисфункціями менструального циклу під час динамічного спостереження було запропоновано та проведено процедуру ЕКЗ. Також було запропоновано та проведено процедуру ЕКЗ для жінок, у кого до 1 року після лікування не було досягнуто спонтанної вагітності, але при цьому

мали нормальні показники КАФ та АМГ. Частота проведеної ЕКЗ У тих жінок, хто не досяг вагітності протягом року і пройшли процедуру ЕКЗ: 4 (13,3%) з 1 групи, 8 (24,2%) з групи 2 і 9 (30%) з групи К.

Ці результати свідчать про значний потенціал відновлення репродуктивної функції після лікування ендометріюїдних кіст, особливо з урахуванням типу хірургічного втручання. Особлива увага до латеральності процедур і їх впливу на репродуктивні можливості жінок може допомогти в оптимізації лікувальних стратегій для покращення репродуктивного здоров'я.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Вплив лапароскопічного видалення капсули ендометріюїдної кісти на оваріальний резерв (ретроспективний аналіз) [Електронний ресурс] / А.С. Садуллаєв, М.В. Медведєв // Медичні перспективи. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 78–83.: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265937>
2. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Порівняння впливу на оваріальний резерв сучасних методів лікування ендометріюїдних кіст [Електронний ресурс] / А.С. Садуллаєв, М.В. Медведєв // Журнал акушерства та гінекології Канади. – 2022. – Т. 44, № 8. – С. 908-914.: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.006>

РОЗДІЛ 4

ОПИС АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОМОЮ ЯЄЧНИКІВ І БЕЗПЛІДДЯМ ТА ОТРИМАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НА ПІДСТАВІ АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

4.1. Опис алгоритму

Для лікаря, що практикує лікування жінок з ендометріозом та безпліддям, постає складне завдання оптимізації терапевтичного процесу. Визначення ефективної тактики лікування та встановлення правильної послідовності терапевтичних втручань вимагає глибокого розуміння особливостей хвороби, а також знання останніх наукових досліджень і медичних рекомендацій. У цьому контексті, Всесвітній консенсус щодо сучасного ведення ендометріозу надає цінні напрямки для лікування безплідних пацієнток з ендометріомами яєчників, пропонуючи чіткі вказівки, які спрощують процес прийняття клінічних рішень [199]:

- Принципи лапароскопічної хірургії безпліддя аналогічні як при інших симптомах;
- Хірургічна підготовка і досвід хірурга є ключем до досягнення найкращих результатів;
- Перед операцією слід враховувати оваріальний резерв;
- Хірургічне втручання з приводу ендометріом впливає на оваріальний резерв;
- Під час ухвалення рішення про доцільність операції необхідно враховувати біль;
- Хірургічне втручання і ДРТ слід розглядати як взаємодоповнюючі стратегії;
- Лапароскопічне видалення ендометріозу ефективне для поліпшення фертильності за мінімальних і легких випадків;

- Висічення вогнища ураження краще за термічну або лазерну деструкцію, особливо за глибокого інфільтративного ендометріозу, коли біль є проблемою;
- Не існує переконливих доказів, що дають змогу оцінити, чи покращує хірургічне втручання фертильність у разі помірною та тяжкого ендометріозу, зокрема глибокого інфільтративного ендометріозу;
- Функціональний вигляд труб і яєчників наприкінці операції пов'язаний із шансами на природне настання вагітності в майбутньому;
- Цистектомія при ендометріомах діаметром понад 4 см, якщо це можливо, покращує фертильність більшою мірою, ніж проста абляція (дренування і коагуляція);
- Цистектомію слід виконувати кваліфіковано і обережно, визначаючи площини тканини і проводячи обережне препарування, уникаючи видалення навколишніх тканин яєчника;
- Накладання швів порівняно з коагуляцією для гемостазу краще, щоб не впливати на оваріальний резерв;
- Молодих пацієнок слід проконсультувати щодо кріоконсервації ооцитів перед операцією на яєчниках;
- Спостережні дослідження показують хороші результати фертильності після операції з приводу глибокого інфільтративного ендометріозу;
- Хірургічне втручання з приводу глибокого інфільтративного ендометріозу; слід розглядати як лікування другої лінії після невдалого ЕКЗ;
- Частота настання вагітності після повторної операції низька;
- Два цикли ЕКЗ можуть бути більш ефективними, ніж друга операція;

- Хірургічне втручання слід розглядати за наявності болю або збільшення ендометріюми, а також у разі повторних невдалих спроб ЕКЗ або за її недоступності;
- Післяопераційна медикаментозна (гормональна) терапія затримує і не сприяє настанню вагітності, за винятком випадків важкого ендометріозу перед ЕКЗ;
- Внутрішньоматкова інсемінація в поєднанні зі стимуляцією яєчників є ефективним варіантом за умови, що зонди є патентованими;
- Використання гонадотропінів видається більш ефективним порівняно з кломіфеном;
- ЕКЗ є кращим методом першої лінії в більш важких випадках, у пізньому репродуктивному віці жінки або зниженій якості сперми у партнера;
- Ендометріоз може негативно впливати на показники успішності ЕКЗ.
- ЕКЗ не збільшує ризик рецидиву ендометріозу.

На основі зібраних даних із попередніх етапів дослідження, аналізу динаміки стану жінок після лікування, а також урахування міжнародних клінічних рекомендацій, можливо розробити комплексну схему диференційованого підходу до лікування ендометріому яєчника у жінок з безпліддям. Цей підхід включає індивідуалізований вибір стратегії ведення пацієнток, зорієнтований на їхні репродуктивні плани, ступінь вираженості ендометріозу та супутні умови.

Алгоритм диференційованого ведення пацієток з ендометріомою яєчників і безпліддям

1. Діагностичний етап:

На цьому етапі важливо провести всебічну оцінку стану пацієтки для розробки оптимального плану лікування. Основні аспекти включають:

- Збір анамнезу: необхідно детально вивчити історію захворювання пацієтки, зокрема наявність попередніх випадків ендометріозу, рецидивів, а також вік жінки, що є важливим для планування репродуктивних стратегій.
- Оцінка латеральності ендометріом: важливо визначити, чи ураження є монолатеральним або білатеральним, оскільки це може вплинути на вибір методу лікування. Об'єм ураження та його точне розташування уточнюються за допомогою фізикального обстеження та інструментальних методів діагностики.
- Інструментальна діагностика:
 - Ультразвукове дослідження (УЗД): дозволяє визначити розміри та структуру ендометріюїдних кіст, оцінити стан сусідніх органів малого таза.
 - Магнітно-резонансна томографія (МРТ): використовується для детальної візуалізації уражень ендометріозу, зокрема в складних або неоднозначних випадках.
 - Гістеросальпінгографія: метод, що дозволяє оцінити прохідність маткових труб і виключити їх obturacію, що є важливим у діагностиці безпліддя.

Оцінка оваріального резерву: критично важливо для жінок, що планують вагітність. Включає вимірювання рівня антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці крові та проведення УЗД для підрахунку кількості антральних фолікулів (КАФ), що дозволяє оцінити функціональний потенціал яєчників.

Цей діагностичний етап є фундаментом для подальшого планування індивідуалізованого лікування та репродуктивного менеджменту жінок з ендометріозом і безпліддям, враховуючи їхні репродуктивні цілі та специфіку захворювання.

2. Вибір методу лікування.

- Склеротерапія.

➤ У жінок з ендометріомою яєчника і безпліддям, старше 30 років, із низьким оваріальним резервом, які мають рівень АМГ у сироватці крові нижчий за 1,5 нг/мл, і КАФ менше за 10 при білатеральному розташуванні кісти та/або наявності рецидиву ендометріоми, проводять склеротерапію з введенням у тканину яєчника PRP. Після лікування до 6 місяців проводиться очікувальна тактика настання спонтанної вагітності. У разі недосягнення спонтанної вагітності проводиться ДРТ (ЕКЗ).

➤ У жінок з ендометріомою яєчника і безпліддям, низьким оваріальним резервом, віком до 30 років, які мають рівень АМГ у сироватці крові вище за 1,5 нг/мл, КАФ більше ніж 10, у разі білатерального або монолатерального розташування кісти, проводять склеротерапію із введенням у тканину яєчника PRP. Після лікування до 12 місяців проводиться очікувальна тактика настання спонтанної вагітності. У разі недосягнення спонтанної вагітності проводять ДРТ (ЕКЗ).

- Лапароскопія із введенням PRP.

Обов'язковою складовою етапу є гістопатологічне підтвердження діагнозу ендометріома яєчника.

➤ У жінок з ендометріомою яєчника та безпліддям, а також зі скаргами на хронічний тазовий біль, на підставі додаткових інструментальних даних на розповсюджений ендометріоз, які мають рівень АМГ у сироватці крові понад 1 нг/мл, КАФ більше ніж 10, проводять лапароскопічну цистектомію з ексцизією ендометріюїдних гетеротопій, хромогідротубацією та введенням PRP у тканину яєчника. Після лікування до 12 місяців (у жінок до 30 років) і до 6 місяців (у жінок старше 30 років) проводиться очікувальна

тактика настання спонтанної вагітності. У разі недосягнення спонтанної вагітності проводять ДРТ (ЕКЗ).

➤ У жінок з ендометріомою яєчника і безпліддям, а також скаргами на хронічний тазовий біль, на підставі додаткової інструментальної інформації про поширений ендометріоз та з низьким оваріальним резервом, які мають рівень АМГ у сироватці крові менш як 1 нг/мл, КАФ менш як 10, проводять доопераційну стимуляцію яєчників із забором яйцеклітин і кріоконсервацією. Після цього проводять лапароскопічну цистектомію з ексцизією ендометріюїдних гетеротопій, хромогідротюбацію і введення PRP у тканину яєчника. Якщо після хірургічного лікування протягом 6 місяців не досягається спонтанна вагітність, проводиться ЕКЗ попередньо кріоконсервованими яйцеклітинами.

На рисунку 4.1.1 представлено схему запропонованого алгоритму із застосуванням методів лікування

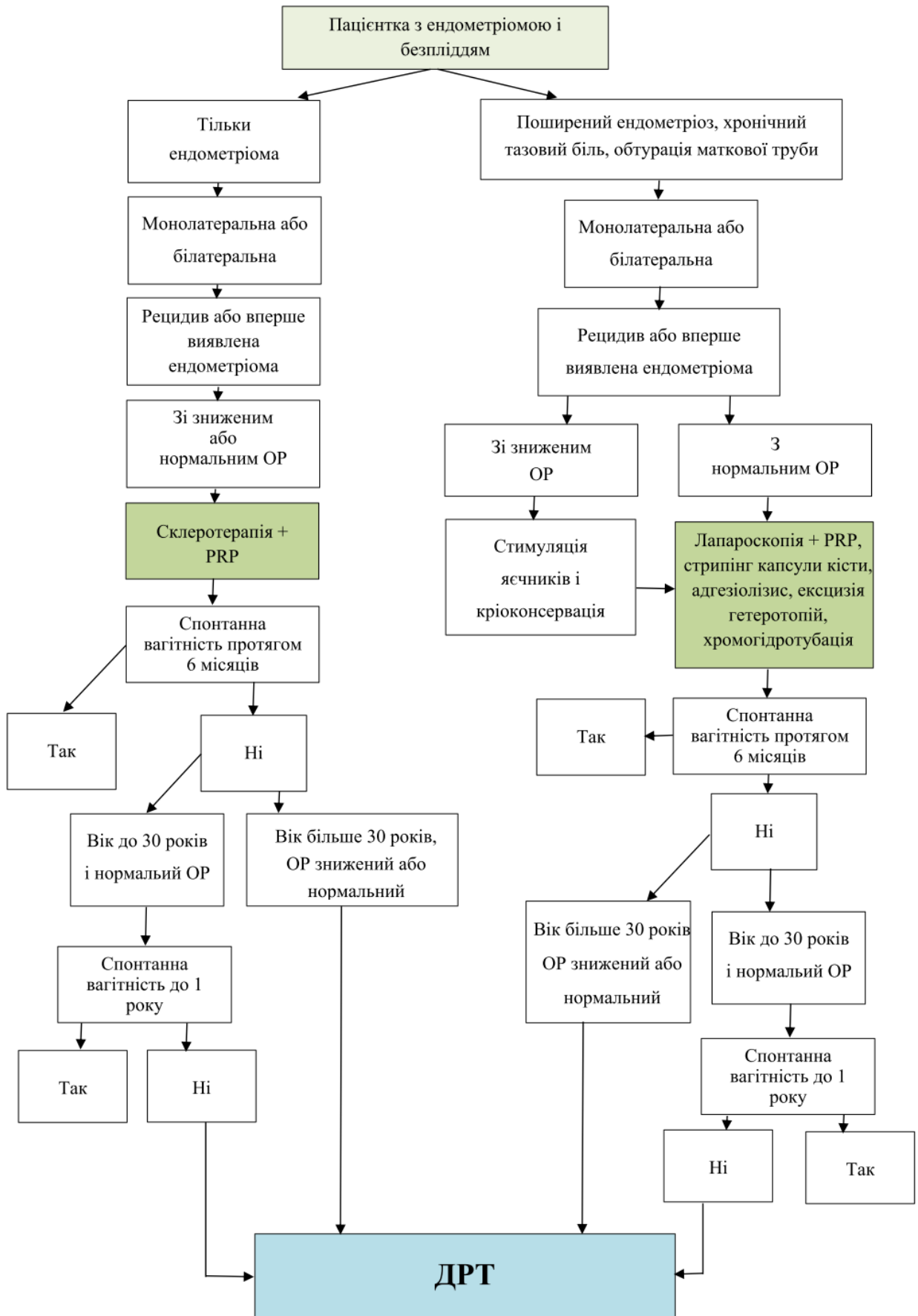


Рис. 2. Алгоритм диференційованого ведення хворих на ендометріому яєчника(-ів) за наявності безпліддя

4.2. Результати на підставі алгоритму диференційованого лікування жінок з ендометріомою яєчника і безпліддям

У рамках наступного етапу дослідження була реалізована перевірка розробленого алгоритму лікування ендометріюїдних кіст яєчників за допомогою методів, які раніше були застосовані до учасниць основних груп 1 та 2. Для цієї мети була створена додаткова проспективна група 3, що складалася із 20 жінок з діагнозом монолатеральної або білатеральної ендометріюми яєчників, що супроводжувалась безпліддям. Середній вік цих жінок склав 29,1 року зі стандартним відхиленням 3,8 року.

Процес збору даних у цієї групи був ретельним і включав детальний анамнез щодо перебігу захворювання, наявність попередніх рецидивів, а також застосування різних методів лікування до початку дослідження. Крім того, учасниці проходили стандартизований клінічний огляд, що дозволяло отримати повне уявлення про їхній стан здоров'я.

Особлива увага була приділена оцінці оваріального резерву. Визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці крові, як ключового біохімічного маркера, доповнювалось інструментальними методами обстеження. Зокрема, під час УЗД, що проводилося за допомогою конвексного датчика з частотою 3,5-8 МГц та трансвагінального датчика 7-12 МГц, відбувався підрахунок кількості антральних фолікулів (КАФ). Рівень АМГ нижче 1,5 нг/мл розглядався як знижений, тоді як показник нижче 1 нг/мл – як критичний. Аналогічно, КАФ менше ніж 10 було визначено як ознаку низького оваріального резерву.

На основі зібраних анамнестичних, клінічних, а також інструментальних та лабораторних даних щодо стану оваріального резерву у жінок було вироблено підхід, що передбачав вибір між двома методами лікування ендометріюм. Жінки були розділені на дві підгрупи залежно від їх відповідності критеріям конкретних методів лікування.

Підгрупа 3а об'єднала тих, хто підходив під критерії для склеротерапії відповідно до розробленого алгоритму. Цей метод передбачав введення спеціального розчину в порожнину кісти з метою її "склеювання" і запобігання подальшому її наповненню.

В підгрупі 3б були жінки, що відповідали критеріям для проведення лапароскопічного лікування, доповненого введенням аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP), безпосередньо в тканину яєчника. Це направлено на стимулювання регенеративних процесів і покращення оваріального резерву після хірургічного втручання.

Спостереження за станом пацієток в обох групах проводилося протягом року. Оцінка стану оваріального резерву включала вимірювання рівня АМГ і підрахунок КАФ під час УЗД через 3 і 6 місяців після лікування, а також фіксацію настання вагітності протягом цього періоду.

Цей етап дослідження мав на меті не лише оцінити ефективність різних методів лікування ендометріюїдних кіст з погляду відновлення репродуктивної функції, але й проаналізувати їх вплив на оваріальний резерв у довгостроковій перспективі, що є критично важливим для жінок, які планують материнство.

У таблиці 4.1 наведено клініко-анамнестичні дані пацієнтів із кожної з цих підгруп.

Таблиця 4.1.

Клініко-анамнестичні дані пацієток групи 3

Дані	Підгрупа 3а (n=10)		Підгрупа 3б (n=10)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Монолатеральни кісти	5	50	4	40	>0,05
Білатеральни кісти	5	50	6	60	>0,05
Рецидив кісти	5	50	-	-	<0,001

Дані	Підгрупа 3а (n=10)		Підгрупа 3б (n=10)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Первинне безпліддя	6	60	7	70	>0,05
Вторинне безпліддя	4	40	3	30	>0,05
Хронічний тазовий біль	1	10	7	70	0,01

Примітка – p - точний критерій Фішера*

У рамках третьої проспективної групи, що була сформована для перевірки алгоритму лікування ендометріюїдних кіст яєчників, було включено 20 жінок з різним розташуванням ендометріюїдних кіст та безпліддям. Серед них, монолатеральне розташування кіст виявлено у 9 (45%) жінок. З цієї кількості, 5 (50%) жінок належали до підгрупи 3а, які пройшли склеротерапію, тоді як 4 (40%) з підгрупи 3б були піддані лапароскопічному лікуванню з введенням PRP.

Білатеральне розташування кіст спостерігалось у 11 (55%) жінок досліджуваної групи, з яких 5 (50%) перебували у підгрупі 3а і 6 (60%) у підгрупі 3б. Цікаво, що рецидив кіст було зареєстровано тільки у 5 (50%) жінок із підгрупи 3а, що може свідчити про різницю у довготривалій ефективності застосованих методів лікування.

Скарги на хронічний тазовий біль висловлювали 8 (40%) жінок групи, розподіл скарг між підгрупами був нерівномірним: тільки 1 (10%) жінка з підгрупи 3а та 7 (70%) з підгрупи 3б вказали на наявність цього симптому. Такий розподіл скарг може вказувати на більш виражений вплив лапароскопічного лікування з введенням PRP на зменшення хронічного тазового болю порівняно зі склеротерапією.

Таблиця 4.2

Показники оваріального резерву до втручань

Показник	Підгрупа 3а (n=10)	Підгрупа 3б (n=10)	p
АМГ	1,7 (1,49; 2,19)*	2,19 (0,31) (95% ДІ 1,92-2,45)	0,12**
Загальний КАФ	9,2 (0,44) (95% ДІ 8,2-10,2)	10,5 (0,27) (95% ДІ 9,9-11,1)	0,02***

Примітка – * - $Me(25; 75)$

** – за критерієм Вілкоксона для незалежних груп

*** – за критерієм Стьюдента для незалежних груп

Під час спостереження за динамікою оваріального резерву (ОР) через три місяці після застосування лікувальних процедур виявлено позитивні зміни, аналогічні тим, що були зафіксовані на першому етапі дослідження в групах 1 і 2. В підгрупі 3а, де жінки проходили склеротерапію, середній показник рівня антимюллерового гормону (АМГ) продемонстрував зростання з 1,76 нг/мл (1,47; 1,71) до 1,87 нг/мл (1,63; 1,86), що статистично значуще з показником $p=0,036$.

У підгрупі 3б, яка включала жінок, що отримали лапароскопічне лікування з додатковим введенням PRP у тканину яєчника, також спостерігалася тенденція до збільшення рівня АМГ, хоча й не настільки виражена. Показник АМГ в цій групі змінився з 2,15 нг/мл (1,89; 2,48) до 2,22 нг/мл (1,91; 2,53), але ця зміна не мала статистичної значущості ($p>0,05$).

Ці результати вказують на позитивний вплив обраних методів лікування на оваріальний резерв жінок з ендометріомою яєчників і безпліддям, свідчачи про потенційну ефективність цих методів в контексті відновлення або збереження фертильності.

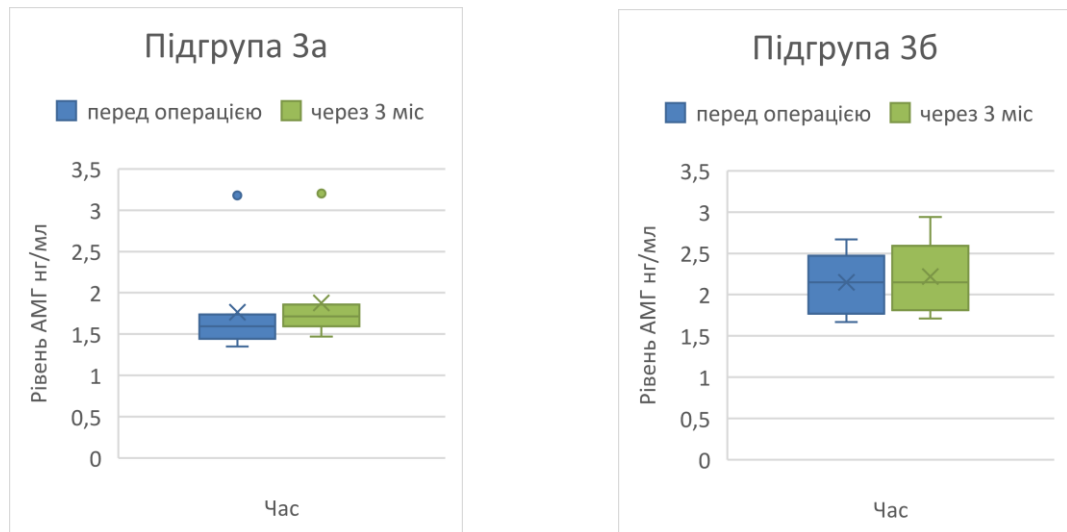


Рис. 4.1. Динамічна зміна рівня АМГ (нг/мл) перед та після втручання

Примітка p значення для підгрупі 3а за критерієм Вілкоксона $p=0,03$

Для підгрупі 3б за критерієм Стюдента $p>0,05$

В рамках динамічного спостереження за оваріальним резервом (ОР) через три місяці після лікування було отримано позитивні зміни у показниках кількості антральних фолікулів (КАФ) у жінок обох підгруп. У підгрупі 3а, де жінки проходили склеротерапію, КАФ значно підвищився зі середнього значення 8,88 (7,9; 9,9) до 11,1 (10,4; 11,8), зі статистичною значущістю ($p<0,001$). Натомість у підгрупі 3б, де лікування включало лапароскопію з введенням PRP, КАФ злегка збільшився з 10,6 (9,9; 11,2) до 11 (10,5; 11,5), але це зростання не мало статистичної значущості ($p>0,05$).

Цікаво відзначити, що спонтанна вагітність протягом перших 6 місяців спостереження настала у 6 (60%) жінок із підгрупи 3а і в 4 (40%) з підгрупи 3б, проте різниця між цими групами не була статистично значущою ($p>0,05$). Після шести місяців спостереження у 2 жінок були застосовані допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). До одного року спостереження додатково спонтанна вагітність настала в 3 (30%) жінок з підгрупи 3а і в 5 (50%) з підгрупи 3б, при цьому статистично значущих відмінностей між групами також не було виявлено ($p>0,05$).

Зазначені результати демонструють, що обрані методи лікування мають позитивний вплив на оваріальний резерв, сприяючи збільшенню кількості антральних фолікулів, що може відіграти роль у збільшенні шансів на настання спонтанної вагітності. Однак, потрібне подальше спостереження для оцінки довготривалої ефективності лікування та його впливу на репродуктивне здоров'я жінок. Детальніше динаміку змін оваріального резерву ілюструють рисунки 4.1. та 4.2., які візуалізують отримані результати.

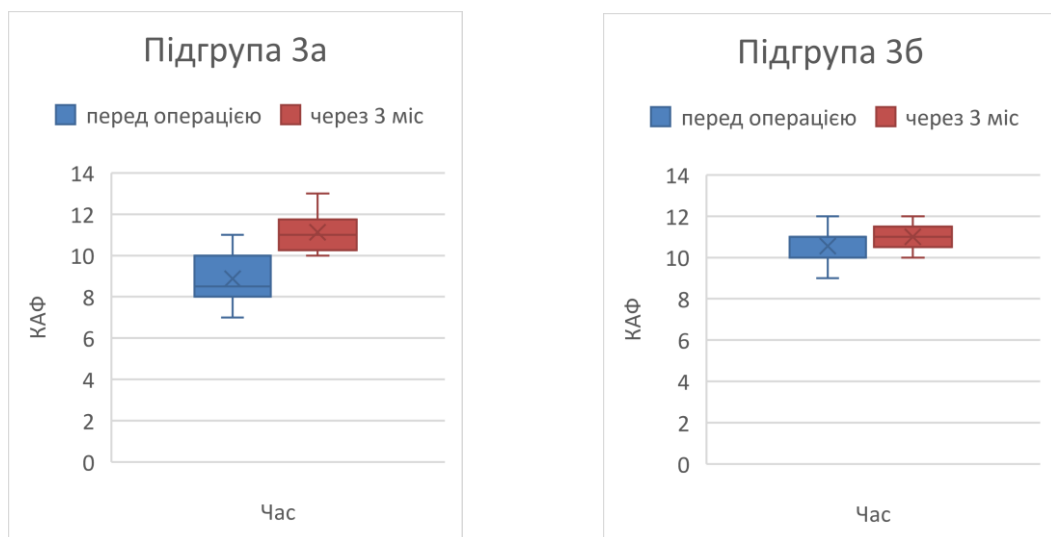


Рис. 4.2. Динамічна зміна рівня КАФ перед та після втручання

- *p* значення для обох підгруп за критерієм Стюдента
- $p > 0,05$ для підгрупи 3а; $p < 0,001$ для підгрупи 3б

Протягом одного року після застосування лікувальних методів жінки були під динамічним спостереженням із метою фіксації настання спонтанної вагітності. Такий підхід дозволив не лише оцінити безпосередній вплив лікування на репродуктивну функцію, але й визначити подальшу стратегію щодо використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у випадку відсутності вагітності.

На основі даних, отриманих з цих спостережень, була складена таблиця 4.3, яка відображає частоту настання вагітності серед учасниць дослідження після проведення лікувальних процедур, згідно з рекомендаціями розробленого алгоритму. Ця таблиця містить інформацію про кількість жінок,

які успішно завагітніли протягом вказаного періоду, а також про тих, кому було рекомендовано пройти процедуру ДРТ через відсутність спонтанної вагітності.

Аналіз отриманих даних дає змогу оцінити ефективність застосованих методів лікування ендометріюїдних кіст у контексті відновлення фертильності та визначити необхідність застосування додаткових репродуктивних технологій для досягнення вагітності. Це, в свою чергу, дозволяє зробити висновки про переваги та недоліки кожного з лікувальних підходів, а також вдосконалити алгоритм лікування з метою підвищення шансів на успішну реалізацію репродуктивної функції жінок, які зіткнулися з проблемою ендометріюїдних кіст та безпліддя.

Таблиця 4.3

Настання вагітності у жінок у групі 3 після лікування

Вагітність	Підгрупа 3а (n=10)		Підгрупа 3б (n=10)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Спонтанна Протягом 6 місяців	6	60	4	40	p>0,05
Спонтанна протягом 12 місяців	3	30	5	50	p>0,05
ЕКЗ	1	10	1	10	p>0,05

Примітка – p - точний критерій Фішера

Спонтанна вагітність відзначилася у значній кількості учасниць дослідження протягом перших шести місяців спостереження. Зокрема, в підгрупі 3а, яка включала жінок, що пройшли склеротерапію з додаванням PRP, вагітність настала у 6 (60%) випадках. У підгрупі 3б, де було виконано лапароскопічне лікування також із використанням PRP, спонтанна вагітність настала у 4 (40%) жінок. Статистичний аналіз не виявив значущих

відмінностей між цими групами ($p > 0,05$), що свідчить про схожу ефективність обох методів лікування щодо можливості настання спонтанної вагітності.

Після шести місяців спостереження одній жінці з кожної підгрупи були проведені процедури допоміжних репродуктивних технологій, враховуючи їхній молодший вік (менше ніж 30 років) та низький оваріальний резерв до операції. Незважаючи на покращення показників оваріального резерву після лікування, що було статистично значущим ($p < 0,05$), ці жінки віднесені до категорії, які потребують ДРТ для досягнення вагітності.

До кінця першого року спостереження додаткові спонтанні вагітності настали у 3 (30%) жінок з підгрупи 3а та у 5 (50%) з підгрупи 3б. Ці дані не показали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$), вказуючи на те, що існує рівний потенціал до відновлення репродуктивної функції у жінок після різних методів лікування ендометріюїдних кіст яєчників з використанням PRP.

Ефективність розробленого алгоритму диференційованого лікування ендометріюїдних кіст яєчників у жінок з безпліддям, що базується на використанні інноваційних методів лікування, як склеротерапія з введенням PRP і лапароскопія з введенням PRP, демонструє значні переваги порівняно з традиційною лапароскопічною цистектомією. Зокрема, відмічено майже дворазове збільшення частоти настання спонтанної вагітності протягом одного року (90% у групах з інноваційним лікуванням проти 46,2% у групі зі стандартною цистектомією, зі статистичною значущістю $p = 0,039$). Водночас, частота вдачі до допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) зменшилася майже в чотири рази (10% проти 38,5%, $p = 0,03$).

Такі результати свідчать про високу ефективність запропонованого алгоритму не лише у контексті покращення фертильних результатів, але й у збереженні оваріального резерву. Особливість цього підходу полягає в його спроможності значно підвищувати шанси на спонтанне настання вагітності у жінок з ендометріюїдними кістами яєчників та безпліддям, що в свою чергу дозволяє значно знизити необхідність вдаватися до ДРТ. Це не тільки сприяє

економії фінансових ресурсів, але й зменшує потребу в подальших медичних втручаннях, пов'язаних з процесом лікування безпліддя.

Отже, дослідження підтверджує важливість індивідуалізованого підходу у лікуванні ендометріюїдних кіст яєчників і безпліддя, акцентуючи на потенціалі інноваційних методів як ефективною альтернативи стандартним процедурам. Такий підхід може стати основою для подальшого вдосконалення стратегій лікування безпліддя, зокрема в контексті ендометріозу.

Також у кожної пацієнтки 3 групи після досягнення вагітності спонтанно або за допомогою ДРТ було відстежено результати вагітностей. У таблиці 4.4. відображено результати вагітностей 3 групи.

Таблиця 4.4

Наслідки вагітності у жінок у 3 групі

Вагітність	Підгрупа 3а (n=10)		Підгрупа 3б (n=10)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Термінові пологи	5	50	5	50	p=1
Передчасні пологи	2	20	1	10	p=0,61
Мимовільний викидень	1	10	3	30	p=0,33
Завмерла вагітність	2	20	1	10	p=0,61

Примітка – p - точний критерій Фішера

Під час аналізу перебігу вагітності встановлено, що серед пацієнток після склеротерпії із застосуванням PRP пологамі закінчилися 7 (70%) вагітностей, з них 5 (50%) - терміновими та 2 (20%) - передчасними. Усі випадки були з живонародженням. У 1 (10%) пацієнтки вагітність завершилася мимовільним викиднем і у 2 (20%) спостерігалася завмерла вагітність протягом вагітності. Усі втрати були в терміні до 12 тижнів, між 6-8 тижнями. У групі пацієнток із лапароскопією із застосуванням PRP 6 (60%) вагітностей завершилися пологамі. З них 5 (50%) терміновими пологамі, 1 (10%) передчасними

пологами в 35 тижнів. Гестаційні втрати були у 4 (40%) у вигляді мимовільних викиднів: 3 (30%) і 1 (10%) завмерлою вагітністю. У цій групі також ці втрати спостерігалися в 1 триместрі переважно 5-8 тижнів гестації.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Алгоритм диференційованого лікування пацієнок з ендометріомою яєчників і безпліддям // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – № 1 (170). – С. 71-78. – DOI: 10.15574/HW.2024.170.71. ISSN 2786-6009

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ендометріоз це естроген-залежне гінекологічне захворювання. За різними оцінками, на ендометріоз страждають приблизно 10% жінок репродуктивного віку, що екстраполюється приблизно на 190 мільйонів жінок в усьому світі. [7, 8].

Розвиток ендометріозу має складний механізм і включає взаємодію імунологічних, ендокринних, прозапальних і проангіогенних процесів. [36]. Він складається з міграції тканини ендометрія (стромі плюс залоз) за межі порожнини матки. Зокрема, глибока форма ендометріозу яєчників представлена ендометріомою (ендометріюїдна кіста яєчника), інкапсульованою тканиною ендометрія, яка містить темно-коричневу рідину, що утворюється в результаті катаболізму крові. [94].

Ендометріоми яєчників складають 35% всіх доброякісних кіст яєчників і зустрічаються у 17-44% жінок з ендометріозом і є частою причиною безпліддя та болів в малому тазу [30, 31, 32]. При ретроспективному аналізі 202 пацієнток з ендометріомою яєчника тазовий біль мали 52,9% (95% ДІ 46-59,8%) жінок. Часто на тазовий біль скаржилися жінки з білатеральними кістами 70,5% (95% ДІ 54,9-83,3%) ніж жінки зі монолатеральною кистою 48,1% (95% ДІ 40,1-56,2%) ($p=0,0086$). При прицільному зборі скарг у 27,7% (95% ДІ 21,7-34,4%) пацієнток відзначалась проявами диспареунії. При цьому 23,5% (95% ДІ 17,1-30,9%) у жінок зі монолатеральним та 36,4% (95% ДІ 22,4-52,3%) у жінок зі білатеральним розташуванням кіст ($p=0,15$). Дизурічні прояви відчували 1,27 % (95% ДІ 0,15-4,5%) жінок. Дисхезія зустрічалась з частотою 10,4% (95% ДІ 6,6-15,5%).

Майже в 1/3 випадків ендометріоми є двобічними. В нашому аналізі 21,8% (95% ДІ 16,3-28,1%) жінок мали двобічні кісти.

У ході дослідження було проведено детальний аналіз репродуктивного анамнезу всіх пацієнток, що охоплював наявність в історії безпліддя та його тип, історію вагітностей, штучні аборти, мимовільні викидні чи вагітності, які

не розвиваються, передчасні та своєчасні пологи. Аналіз виявив, що 28,7% пацієнток стикалися з проблемою безпліддя, причому у більшості з них (74,1%) спостерігалось первинне безпліддя. Особливо висока частота первинного безпліддя була зафіксована у групі 2, де вона склала 34,1%, порівняно з 17,7% у групі 1, зі статистично значущою різницею ($p=0,019$).

Вторинне безпліддя було зареєстроване у 25,9% жінок, з яких у групі 1 цей показник склав 5,1%, а у групі 2 — значно вище, 15,9% ($p=0,016$). Тривалість безпліддя варіювалася від 1,5 до 10 років, з медіаною у 2 роки для всіх розглянутих випадків.

Ці дані підкреслюють важливість ретельного аналізу репродуктивного анамнезу жінок з ендометріомами яєчників, адже відомості про тип і тривалість безпліддя можуть значно вплинути на вибір методу лікування та стратегію ведення пацієнток. Особлива увага до репродуктивного анамнезу дозволяє не лише виявити основні труднощі, з якими стикаються пацієнтки, але й адаптувати підхід лікування з метою оптимізації шансів на успішну вагітність.

Трансвагінальне УЗД (ТВ УЗД) є першим і основним методом візуалізаційної діагностики ендометріоми яєчників. Проведений метаналіз, продемонстрував, що ТВ УЗД є корисним тестом у разі ендометріоми яєчника [54]. У ретроспективному обсерваційному дослідженні італійська група використовувала ТВ УЗД для оцінки 250 жінок репродуктивного віку репродуктивної категорії 20-40 років з ендометріомами діаметром понад 20 мм. Середній діаметр ендометріоми становив 40 мм. Двостороннє ураження яєчників виявлено у 25,5% пацієнток. Лише у 15% обстеженої популяції спостерігалась поодинокі ізольована ендометріома з рухомим яєчником і без інших ознак подальшого захворювання [14].

У всіх пацієнток ретроспективних та проспективних груп було проведено ТВ УЗД і був виставлений діагноз ендометріома яєчника. Діаметр кіст становив від 2 до 10 см, в середньому 4,0 (3,0; 5,0) см. У 158 (78,2%) пацієнток кісти мали монолатеральну і 44 (21,8%) білатеральну локалізацію.

Аналіз та оцінка оваріального резерву у ретроспективних та проспективних групах проводився на підставі рівня АМГ у сироватці крові. З прямих маркерів і рекомендованим американським товариством репродуктивної медицини як біохімічний скринінговий тест оваріального резерву є АМГ. Переваги використання АМГ в тому, що його аналіз може бути виконаний в будь-який час менструального циклу і не залежить від застосування гормональних препаратів [94]. Рівні АМГ розрізнялися залежно від білатеральної та монолатеральної локалізації кіст. Початково середній показник АМГ у жінок з білатеральним розташуванням кіст був 1,78 (1,62; 1,91) нг/мл, що було значно нижче, ніж у жінок з монолатеральним розташуванням кіст 2,44 (2,18; 2,54) нг/мл, і ця різниця була статистично значущою між групами ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз показав, що рівень АМГ асоціювався від латеральності кіст - коефіцієнт кореляції Спірмана $r_s = -0,39$ ($p < 0,001$).

При порівнянні показників АМГ через 6 місяців після операції було виявлено, що у всіх жінок медіана рівня АМГ статистично значимо знизилась в середньому на 0,34 (95% ДІ 0,2-0,48) нг/мл, що було статистично значущим у порівнянні з даними до операції ($p < 0,001$). У жінок з білатеральними і монолатеральними кістами знизилась в середньому на 0,52 (0,41-0,64) нг/мл ($p < 0,001$) і на 0,27 (0,13-0,42) нг/мл ($p < 0,001$) відповідно.

Таким чином, в залежності від латеральності кіст після операції показники АМГ з білатеральним розташуванням кіст 1,21 (1,14; 1,36) нг/мл були нижче ніж з монолатеральним розташуванням 2,11 (1,94; 2,25) нг/мл і різниця вже була статистично значущою між групами ($p < 0,001$), ніж до операції.

Також у багатьох жінок після операції протягом 6 місяців відзначалась нерегулярність менструального циклу з частотою 16,3% (95% ДІ 11,2-21,4%), ніж до операції, що відповідало 3,5% (95% ДІ 1-6%) ($p < 0,001$). Частота нерегулярності циклу у жінок з білатеральними кістами становила 50% (95% ДІ 34.56-65.44%), в той час, як серед жінок з монолатеральними кістами було 6,9% (95% ДІ 3.48-12.04%) $p < 0,001$.

У жінок з білатеральними кістами у 6 (13,6%) випадках порушення менструального циклу виражався у вигляді аменореї. З монолатеральними кістами аменорея була у 4 (2,5%) жінок, і вона зустрічалась у жінок діаметром кіст >5 см ($p < 0,05$).

Протягом року після операції вагітність наступила у 64 (31,7%) серед усіх жінок. У жінок з монолатеральними кістами цей показник був статистично значимо більше ніж з білатеральними кістами, показники відповідно 37,3% проти 11,4% ($p < 0,05$). З них 39,1% мали безпліддя до операції, що відповідає в групі з білатеральними 40% і монолатеральними 38,9% без статистичних відмінностей між ними $p > 0,05$.

Наявні молекулярні, гістологічні та морфологічні дослідження показали, що ендометріоз шкідливий для яєчників [71]. Він може порушувати фізіологічні репродуктивні механізми, потенційно перериваючи спонтанну овуляцію [72]. Тривалий ендометріоз яєчників супроводжується постійним запаленням, що приводить до фіброзу кори яєчника і тим самим до втрати фолікулів і метаплазії гладком'язових клітин [73]. Крім цього само по собі наявність ендометріому з його вмістом, механічно розтягує тканину яєчника, що призводить утруднення кровообігу або порушення васкуляризації тканини за рахунок компресії навколишньої кори яєчника [74]. Було висловлено думка, що запальні реакції, пов'язані з ендометріозом, можуть грати роль в пошкодженні тканини яєчника і фолікулів. Оскільки первинні фолікули не мають власної судинної мережі, а стромальні клітини навколо цих фолікулів є важливими медіаторами живлення і молекулярної передачі сигналів [75].

Рідина ендометріодної кісти містить в собі високі концентрації таких речовин, як вільне залізо активні форми кисню, молекули запалення і протеолітичні ферменти, що є токсичними для навколишньої тканини [71, 76]. Кітайіма і співавтори [80] відзначали, що кількість фолікулів в яєчнику, де локалізована ендометріоми, значно нижче, ніж в контралатеральному інтактному яєчнику. У своїх дослідженнях вони повідомили, що процентна частка атретичних фолікулів в яєчниках з ендометріомою вище, ніж в

порівнянні контралатеральному яєчнику без ендометріоми, а чисельні значення атретичних фолікулів становили 20,3% проти 6,3% відповідно [81].

Хірургія відіграє основну роль в лікуванні ендометріом яєчників [139]. Лапароскопічна ексцизія ендометріом вважається золотим стандартом для хірургічного лікування цих кіст [67]. Однак шкода яєчничового резерву, нанесений хірургічним втручанням, являє собою серйозну проблему в балансі між репродуктивними перевагами та ризиками, оскільки видалення стінки кісти призводить до втрати паренхіми яєчника [140, 141]. І ця втрата фолікулярного пулу пов'язане з хірургічним лікуванням знаходить своє відображення у жінок, які перенесли лапароскопічну цистектомію, де спостерігається більш низька концентрація АМГ після перенесеної операції [142]. Крім того застосування електрокоагуляції під час хірургічного лікування ендометріом в порівнянні з застосуванням шовного матеріалу для гемостазу призводить до додаткового пошкодження оваріального резерву, що також доводиться зниженням прямого маркера оваріального резерву як АМГ [144, 145, 194].

Енуклеація ендометріоїдної кісти проводилась наступним чином:

- псевдокапсула кісти розкривалась гострим шляхом у найбільш стоншеному і віддаленому від здорової тканини яєчника місці;
- вміст кісти аспірувався вакуумним аспіратором;
- капсула кісти видалялась шляхом стріппінгу двома затискачами (м'яким та за Манесом);
- судини, що кровоточать, у місці стріппінгу визначали під струменем фізіологічного розчину;
- гемостаз проводили точковий тільки великих судин, що кровоточать, біполярним припіканням у режимі коагуляції потужністю 40 ват.;
- ушивання яєчника проводили вікриловим (поліглактин) швом № 2-0.

З огляду на патомеханізм впливу ендометріоїдного процесу на тканину яєчника і негативні моменти хірургічного лікування, було запропоновано

застосування PRP у поєднанні зі склеротерапією і лапароскопічною цистектомією. Було проліковано 3 групи жінок:

1 група - склеротерапія + PRP;

2 група - лапароскопічна цистектомія шляхом стріппінгу + PRP;

група К - стандартна лапароскопічна цистектомія шляхом стріппінгу.

Суть склеротерапії полягає з аспірації вмісту кісти та введення склерозуючої речовини в її порожнину. Склерозант потрапляючи в порожнину кісти, пошкоджує епітеліальне вистилання кісти з наступним запаленням і фіброзом, що в підсумку призводить до облітерації кісти [155]. Було показано, що склеротерапія ефективна і економічно вигідна процедура для жінок з ендометріомною яєчника [156]. Її вплив на оваріальний резерв мінімальний або можна навіть сказати відсутня, що підтверджується дослідженнями, де після склеротерапії етанолом показники КАФ значно покращилися [157, 158].

Плазма, збагачена тромбоцитами (platelet rich plasma - PRP), являє собою концентроване джерело тромбоцитів, отримана з венозної крові після її центрифугування перспективною і є перспективною методикою збереження оваріального резерву [31]. Тромбоцити відіграють активну роль у загоєнні ран і відновленні тканин завдяки вмісту в них α -гранул. α -гранули містять понад 800 різних білків, які чинять паракринну дію на навколишні клітини, особливо на локальні мезенхімальні стовбурові клітини, сприяючи швидкій регенерації тканин [74, 162, 163]. В даний час було повідомлено про використання факторів росту, отриманих з PRP, у спробі відновити функцію яєчників у жінок, які страждають на передчасну яєчникову недостатність, погану (бідну) відповідь яєчників або на стадії перименопаузи і менопаузи. Застосування ін'єкцій PRP є ефективним і безпечним методом, який, згідно з багатьма дослідженнями, успішно стимулює активацію фолікулів під час омолодження яєчників шляхом прямої ін'єкції PRP в яєчники під час лапароскопії. [168, 169, 170]. Безпосереднє введення PRP в оваріальну тканину сприятливо впливає на стимуляцію продукування фолікулів у жінок з такими формами дисфункції яєчників. [159, 171, 172, 173]. При дослідженні у пацієнтів з первинною

яєчничковою недостатністю було виявлено, що застосування PRP призводило до значного збільшення АМГ у сироватці крові [172, 174]. На сьогодні в літературі немає доказів того, що ін'єкції аутологічної PRP, багатой на ключові фактори росту для омолодження яєчників, можуть додатково спричинити або посилювати ушкодження яєчників і рак [179]. Таким чином, цю унікальну аутологічну систему можна застосувати інтраопераційна, враховуючи оперативні наслідки лапароскопії.

Вік жінок у проспективних групах становив від 20 до 34 років, у середньому 28,9 (3,29) років. Основну частину становили жінки від 26 до 30 років 46,2% і жінки від 31 до 34 років 36,6%. Малу частину 17,2% склали жінки від 20 до 25 років. У всіх пацієнток менструальний цикл був регулярним ($p < 0,001$). Тривалість менструального циклу та тривалість менструації в кожній групі не відрізнялися $p = 0,43$ та $p = 0,2$ відповідно.

Загальний КАФ відносно був вищим у групі К ніж у групах 1 і 2 ($p_1 - k = p < 0,001$; $p_2 - k = p < 0,001$), натомість статистично не відрізнявся між групами 1 і 2 ($p_{1-2} = 0,73$). *Muzii, L. Di Tucci [et all.]* у своєму матаналізі показали що у одних і тих же пацієнтів КАФ в яєчнику з ендометріомою був нижче ніж контрлатеральному інтактному яєчнику [149]. В нашому дослідженні також КАФ був знижений за рахунок впливу ендометріоми на яєчнику де вона розташовувалась, навпаки в інтактному яєчнику КАФ значно був вищим. Проведені 3 методи лікування не призводили до зміни КАФ в інтактному яєчнику і його показники були приблизно на одному рівні в усіх 3 групах як до втручання ($p = 0,18$) так і після втручання ($p = 0,28$).

Також цією групою дослідників було виявлено, що показник КАФ був низьким як до, так і після хірургічного видалення ендометріоми [149]. Під час обсервації пацієнток перенісши типову лапароскопічну цистектомію, нами було виявлено значне зниження КАФ у яєчниках з ендометріомою, Зниження показника відзначалося майже в 1,5 раза ніж перед лікуванням.

У групі 2 підрахунок КАФ показав незначне підвищення його показника, ніж до операції, з 5 (4; 5) до 5 (4; 6) ($p = 0,002$). Така ж ситуація спостерігалась

в 1 групі з підвищенням КАФ, ніж до лікування, з 4 (2; 5) до 5 (5; 6). При цьому різниця була в деяких випадках з підвищенням кількості до 1,5 раза ($p < 0,001$).

Порівняння показника АМГ між групами в динаміці через 3 і 6 місяців показало, що медіана АМГ групи К знизилась порівняно з групами 1 і 2, що ще раз показує негативний вплив стандартного хірургічного лікування на оваріальний резерв як це описується в літературі [138, 200].

За результатами нашого дослідження, частота настання спонтанної вагітності протягом 6 місяців була вищою в 1 групі (33,3%) порівняно з групами 2 і К, де ця частота становила 21,2% та 16,7% відповідно. Також було виявлено кореляційний зв'язок між настанням спонтанної вагітності та рівнем АМГ після лікування кісти.

На підставі отриманих результатів протягом попередніх етапів дослідження та динамічного спостереження жінок після лікування, також враховуючи міжнародні рекомендації ми запропонували схему диференційованого ведення хворих на ендометріому яєчника за наявності безпліддя та на підставі складеного алгоритму проліковано 20 жінок (група 3) запропонованими методами лікування, як склеротерапія ЕЯ + PRP (підгрупа 3а) і лапароскопічна ексцизія капсули ЕЯ + PRP (підгрупа 3б). Середній вік жінок групи 3 становив 29,1 (3,8) року.

За результатами спостереження та динамічного контролю показників оваріального резерву через 3 місяці після лікування також отримано позитивні дані, як було у групах 1 і 2 на першому етапі дослідження при цьому середній рівень АМГ у підгрупі 3а підвищився з 1,76 (1,47; 1,71) нг/мл до 1,87 (1,63; 1,86) нг/мл ($p = 0,036$). У підгрупі 3б АМГ змінився з 2,15 (1,89; 2,48) нг/мл до 2,22 (1,91; 2,53) нг/мл ($p > 0,05$).

КАФ у підгрупі 3а підвищилася з 8,8 (7,9; 9,9) до 11,10 (10,4; 11,8) ($p < 0,001$), у підгрупі 3б - з 10,6 (9,9; 11,2) до 11 (10,5-11,5) ($p > 0,05$). Спонтанна вагітність протягом 6 місяців настала в 6 (60%) пацієток із підгрупи 3а і в 4 (40%) жінок із підгрупи 3б ($p > 0,05$). Після 6 місяців спостереження 2 жінкам

проведено ЕКЗ. В інших жінок із підгруп 3а (3 (30%)) і 3б (5 (50%)) до 1 року спостереження також настала спонтанна вагітність ($p>0,05$).

При спостереженні після лікування спонтанна вагітність протягом 6 місяців настала в 6 (60%) пацієток, які пройшли склеротерапію + PRP, і в 4 (40%) жінок, які перенесли лапароскопію + PRP. У решти жінок із підгруп 3а і 3б до року спостереження також настала спонтанна вагітність 3 (30%) і 5 (50%) відповідно ($p>0,05$).

Ефективність алгоритму диференційованого лікування ЕЯ в жінок із безпліддям із застосуванням запропонованих методів лікування, порівняно з пацієтками зі стандартною лапароскопічною цистектомією, підтверджується збільшенням частоти настання спонтанної вагітності впродовж 12 місяців майже вдвічі (90% проти 46,2%, відповідно; $p=0,039$) і зниженням частоти ДРТ майже в 4 рази (10% проти 38,5%, відповідно; $p=0,03$).

Таким чином запропонований алгоритм введення пацієток з ендометріомою яєчника та безпліддям з диференційованим застосуванням лікувальних методик як склеротерапія+PRP та лапароскопія+PRP допомагає зберегти оваріальний резерв.

Результати дослідження підкреслюють важливість комплексного підходу до діагностики та лікування ендометріозу яєчників, особливо коли мова йде про жінок з безпліддям. Ретельний аналіз репродуктивного анамнезу, застосування сучасних методів діагностики та індивідуалізовані стратегії лікування дозволяють не тільки покращити симптоми захворювання, але й збільшити шанси на вагітність.

Значний інтерес викликають інноваційні методи лікування, такі як склеротерапія з застосуванням PRP, які показали обнадійливі результати в покращенні оваріального резерву та збільшенні частоти спонтанних вагітностей. Ці методи можуть відіграти ключову роль у збереженні репродуктивного здоров'я жінок з ендометріозом, мінімізуючи при цьому негативний вплив традиційних хірургічних втручань на оваріальний резерв.

Важливим аспектом є також розуміння механізмів пошкодження оваріального резерву при ендометріозі, що дозволяє розробити цілеспрямовані стратегії для запобігання та лікування цього стану. Дослідження показали, що тривалий ендометріоз та наявність ендометріом можуть спричинити запалення, фіброз та втрату фолікулів, що негативно впливає на фертильність.

Розроблений алгоритм диференційованого лікування ендометріозу яєчників із безпліддям демонструє ефективність інтеграції інноваційних методів у комплексну програму ведення таких пацієток. Цей підхід не тільки сприяє збереженню оваріального резерву, але й значно покращує репродуктивні результати, зменшуючи потребу в застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

У підсумку, це дослідження надає значний внесок у розуміння ендометріозу яєчників як складного мультифакторного захворювання, що вимагає комплексного підходу до лікування з акцентом на збереження репродуктивного здоров'я жінки. Використання індивідуалізованих лікувальних стратегій, заснованих на останніх наукових дослідженнях, відіграє вирішальну роль у покращенні якості життя та репродуктивних результатів у жінок з цим захворюванням.

ВИСНОВКИ

Сучасні підходи до лікування ендометріоїдних кіст яєчників у жінок з безпліддям вимагають не лише ефективного усунення патології, але й максимального збереження оваріального резерву для подальшого успішного зачаття. У цьому контексті було проведено дослідження, метою якого було оцінити вплив різних методик лікування на фертильність жінок, включаючи традиційні хірургічні втручання та інноваційні підходи з використанням склеротерапії та PRP. Висновки, представлені нижче, висвітлюють результати цієї роботи, демонструючи ефективність запропонованих методів у плані збереження оваріального резерву та покращення шансів на вагітність.

1. Дослідження показало, що присутність ендометріоїдних кіст яєчників істотно впливає на оваріальний резерв жінок із безпліддям. Рівень АМГ у сироватці крові різниться залежно від білатеральної та монолатеральної локалізації кіст. Середній рівень АМГ у жінок із білатеральним розташуванням кіст був майже в 1,4 раза нижчим, ніж у жінок із монолатеральним розташуванням кіст. Кореляційний аналіз показав, що рівень АМГ асоціювався з латеральністю кіст ($r_s = -0,39$ ($p < 0,001$)).

2. Аналіз фолікулярного резерву до та після лікування ендометріоми яєчника за допомогою стандартної лапароскопічної цистектомії показав, що латеральність кіст має значний вплив на успішність зачаття. Протягом першого року після втручання вагітність була досягнута у 31,7% (95% ДІ 25,4-38,6%) випадків серед усіх операційних випадків. Важливо зазначити, що в жінок з монолатеральними кістами частота вагітності була значно вищою та склала 37,3% (95% ДІ 29,8-45,3%), порівняно з 11,4% (95% ДІ 3,8-24,6%) у випадках з білатеральними кістами ($p = 0,001$). Такі дані свідчать про важливість врахування гормональних та ультразвукових маркерів при оцінці фолікулярного резерву для прогнозування можливостей зачаття після лікування.

3. Дослідження продемонструвало, що склеротерапія з використанням PRP є ефективним методом лікування ендометріюїдних кіст із погляду збереження оваріального резерву порівняно зі стандартним лапароскопічним стріппінгом капсули ендометріюїдної кісти. Аналіз показав, що через 3 місяці після лікування рівень медіани АМГ у групі К статистично значуще знизився на 0,73 нг/мл (1,97 (1,62; 2,14) нг/мл) порівняно з групою 1 (2,7 (1,75; 3,15) нг/мл) ($p=0,013$). Також, через 6 місяців після лікування в групі 1 спостерігалось статистично значуще підвищення рівня АМГ ніж у групі К ($p_{1-к}<0,001$). Ці результати підтверджують високу ефективність використання PRP для збереження фолікулярного резерву при лікуванні ендометріюїдних кіст без оперативного втручання.

4. Було продемонстровано, що лапароскопічна цистектомія із застосуванням PRP дає можливість зберегти оваріальний резерв. Під час динамічного спостереження з'ясовано, що механічне видалення капсули кісти все таки призводить до зменшення показника оваріального резерву. Аналіз показав, що через 3 місяці рівень АМГ знизився порівняно з передопераційними показниками з 2,58 (2,01; 2,95) нг/мл до 2,34 (1,8; 2,85) нг/мл ($p<0,001$). Однак, показники АМГ після операції були вищими майже на 0,4 нг/мл ($p<0,05$) у групі де застосовували PRP, ніж у групі зі стандартною лапароскопічною цистектомією. Це говорить про те, що застосування PRP запобігає негативному впливу стандартної лапароскопічної цистектомії. Подальше динамічне спостереження показало, що рівень АМГ на 6 місяць після операції підвищився з 2,34 (1,8; 2,85) нг/мл до 2,73 (2,01; 2,94) нг/мл, що в деяких випадках було вищим за доопераційний показник ($p<0,001$). Таким чином лапароскопія із застосуванням PRP запобігає негативному впливу хірургічного втручання на оваріальний резерв і в подальшому призводить до відновлення його показників.

5. Розроблений алгоритм диференційованого лікування ендометріюїдних кіст яєчників для жінок з безпліддям, який включає методики склеротерапії з PRP та лапароскопії з PRP, продемонстрував високу

ефективність. Порівняно з традиційною лапароскопічною цистектомією, цей підхід забезпечує значне збільшення шансів настання спонтанної вагітності впродовж 12 місяців — до 90% проти 46,2% ($p=0,039$), а також знижує необхідність застосування допоміжних репродуктивних технологій майже в 4 рази — 10% проти 38,5% ($p=0,03$). Використання цього алгоритму не тільки сприяє збереженню оваріального резерву, але й покращує фертильні результати, знижуючи фінансові витрати та потребу в подальших медичних втручаннях для досягнення вагітності у жінок з ендометріомою та безпліддям.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В сучасній гінекології лікування ендометріюїдних кіст яєчників вимагає комплексного підходу, особливо коли йдеться про жінок з безпліддям. Різноманітність клінічних картин та індивідуальні особливості кожної пацієнтки потребують детального аналізу та індивідуалізованого підходу до вибору методу лікування. Враховуючи це, були розроблені практичні рекомендації, спрямовані на оптимізацію лікувального процесу. Ці рекомендації базуються на останніх наукових дослідженнях та клінічному досвіді, з урахуванням таких аспектів як ефективність лікування, збереження оваріального резерву та покращення репродуктивної функції. Надалі представлено ключові пункти цих рекомендацій, які допоможуть лікарям у прийнятті обґрунтованих рішень при веденні пацієнток з ендометріюїдними кістами яєчників і безпліддям.

1. При виявленні ендометріюїдних кіст яєчників під час ультразвукового дослідження важливо враховувати різні фактори для прийняття рішень про подальше лікування. Серед них - вік пацієнток, історія попередніх хірургічних втручань з приводу ендометріюїдних кіст яєчників, наявність больового синдрому, розміри і кількість кіст, а також характеристики оваріального резерву.
2. Важливим є онконастороженість на етапі обстеження жінок з ендометріюїдами яєчників. Для цього використовується лабораторні маркери СА-125 і HE4 з математичним розрахунком ризику раку яєчника ROMA. Також практично зручно керуватися ультразвуковими алгоритмами і критеріями IOTA і O-RADS. Під час склеротерапії ендометріюїдом цитологічне дослідження отриманого аспірату є обов'язковим.
3. Доцільним є застосування запропонованого алгоритму з метою раціонального вибору тактики ведення пацієнток з ендометріюїдою

яєчника(-ів) і безпліддям, враховуючи клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані оваріального резерву.

4. Для жінок, старших за 30 років і з відносно низьким оваріальним резервом, що визначається до операції (АМГ 1-1,5 нг/мл та КАФ менш ніж 10), рекомендується почати підготовку до ЕКЗ, якщо вагітність не настає протягом 6 місяців.
5. Жінкам із низьким оваріальним резервом, які мають рівень АМГ у сироватці крові менше ніж 1 нг/мл та КАФ менше ніж 10, краще проводити передопераційну стимуляцію яєчників із забором яйцеклітин та кріоконсервацію. Якщо після хірургічного лікування протягом 6 місяців не досягається спонтанна вагітність у цій категорії жінок проводиться ЕКЗ попередньо кріонсервованими яйцеклітинами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine reviews*, *40*(4), 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
2. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, *10*(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
3. Bulun, S. E., Monsavais, D., Pavone, M. E., Dyson, M., Xue, Q., Attar, E., Tokunaga, H., & Su, E. J. (2012). Role of estrogen receptor- β in endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*, *30*(1), 39–45. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299596>
4. Osteen, K. G., & Sierra-Rivera, E. (1997). Does disruption of immune and endocrine systems by environmental toxins contribute to development of endometriosis?. *Seminars in reproductive endocrinology*, *15*(3), 301–308. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1068760>
5. Rahmioglu, N., Missmer, S. A., Montgomery, G. W., & Zondervan, K. T. (2012). Insights into Assessing the Genetics of Endometriosis. *Current obstetrics and gynecology reports*, *1*(3), 124–137. <https://doi.org/10.1007/s13669-012-0016-5>
6. Suvitie, P. A., Hallamaa, M. K., Matomäki, J. M., Mäkinen, J. I., & Perheentupa, A. H. (2016). Prevalence of Pain Symptoms Suggestive of Endometriosis Among Finnish Adolescent Girls (TEENMAPS Study). *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, *29*(2), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.07.001>
7. Shafrir, A. L., Farland, L. V., Shah, D. K., Harris, H. R., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. A. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best practice & research.*

- Clinical obstetrics & gynaecology*, 51, 1–15.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
8. The World Bank. Population ages 15-64 (% of population). 2017 (<https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.1564.TO.Z>. opens in new tab).
 9. Agarwal, S. K., Chapron, C., Giudice, L. C., Laufer, M. R., Leyland, N., Missmer, S. A., Singh, S. S., & Taylor, H. S. (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(4), 354.e1–354.e12.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>
 10. Marcellin, L., Santulli, P., Bourdon, M., Comte, C., Maignien, C., Just, P. A., Streuli, I., Borghese, B., & Chapron, C. (2019). Serum antimüllerian hormone concentration increases with ovarian endometrioma size. *Fertility and sterility*, 111(5), 944–952.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.013>
 11. Sáinz de la Cuesta, R., Izquierdo, M., Cañamero, M., Granizo, J. J., & Manzarbeitia, F. (2004). Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 113(1), 87–93. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(03\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00367-1)
 12. Gracia, C. R., Shin, S. S., Prewitt, M., Chamberlin, J. S., Lofaro, L. R., Jones, K. L., Clendenin, M., Manzanera, K. E., & Broyles, D. L. (2018). Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(5), 777–783. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1141-5>
 13. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, De los Santos, M. J., Apter, S., Coticchio, G., Debrock, S., Lundin, K., Plancha, C. E., Prados, F., Rienzi, L., Verheyen, G., Woodward, B., & Vermeulen, N. (2016). Revised

- guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Human reproduction (Oxford, England)*, 31(4), 685–686. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew016>
14. Exacoustos, C., De Felice, G., Pizzo, A., Morosetti, G., Lazzeri, L., Centini, G., Piccione, E., & Zupi, E. (2018). Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *Journal of minimally invasive gynecology*, 25(5), 884–891. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.12.026>
 15. Raffi, F., Metwally, M., & Amer, S. (2012). The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(9), 3146–3154. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1558>
 16. Giampaolino, P., Bifulco, G., Di Spiezio Sardo, A., Mercurio, A., Bruzzese, D., & Di Carlo, C. (2015). Endometrioma size is a relevant factor in selection of the most appropriate surgical technique: a prospective randomized preliminary study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 195, 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.046>
 17. Unlü, C., & Yıldırım, G. (2014). Ovarian cystectomy in endometriomas: Combined approach. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 15(3), 177–189. <https://doi.org/10.5152/jtggga.2014.1111>
 18. Shah, D. K., Mejia, R. B., & Lebovic, D. I. (2014). Effect of surgery for endometrioma on ovarian function. *Journal of minimally invasive gynecology*, 21(2), 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.09.012>
 19. Tsoumpou, I., Kyrgiou, M., Gelbaya, T. A., & Nardo, L. G. (2009). The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 92(1), 75–87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.049>
 20. Urman, B. Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve / B. Urman, E. Alper, K. Yakin [et al.] // *Reprod Biomcd Online*. - 2013. - V. 27, № 2. - P. 212-216.

21. Karadağ, C., Demircan, S., Turgut, A., & Çalışkan, E. (2020). Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, *17*(1), 15–20. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.37605>
22. Owczarek, D., Malinowski, A., & Wilczyński, M. (2018). Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, *17*(1), 22–27. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.74899>
23. Shero, N., & Kim, D. S. (2022). Laparoscopic removal of a dermoid cyst in one ovary and an endometrioma in the other: A case report and literature review. *Case reports in women's health*, *36*, e00466. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00466>
24. Pais, A. S., Flagothier, C., Tebache, L., Almeida Santos, T., & Nisolle, M. (2021). Impact of Surgical Management of Endometrioma on AMH Levels and Pregnancy Rates: A Review of Recent Literature. *Journal of clinical medicine*, *10*(3), 414. <https://doi.org/10.3390/jcm10030414>
25. Moreno-Sepulveda, J., Romeral, C., Niño, G., & Pérez-Benavente, A. (2022). The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA assisted reproduction*, *26*(1), 88–104. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060>
26. Deckers, P., Ribeiro, S. C., Simões, R. D. S., Miyahara, C. B. D. F., & Baracat, E. C. (2018). Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *140*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12338>
27. Tanprasertkul, C., Ekarattanawong, S., Sreshthaputra, O., & Vutyavanich, T. (2014). Impact of hemostasis methods, electrocoagulation versus suture, in

- laparoscopic endometriotic cystectomy on the ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 97 Suppl 8, S95–S101.
28. Song, T., Kim, W. Y., Lee, K. W., & Kim, K. H. (2015). Effect on ovarian reserve of hemostasis by bipolar coagulation versus suture during laparoendoscopic single-site cystectomy for ovarian endometriomas. *Journal of minimally invasive gynecology*, 22(3), 415–420. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.11.002>
29. Gordts, S., Koninckx, P., & Brosens, I. (2017). Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertility and sterility*, 108(6), 872–885.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036>
30. Chapron, C., Vercellini, P., Barakat, H., Vieira, M., & Dubuisson, J. B. (2002). Management of ovarian endometriomas. *Human reproduction update*, 8(6), 591–597. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.6.591>
31. Pietrzak, W. S., & Eppley, B. L. (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *The Journal of craniofacial surgery*, 16(6), 1043–1054. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf>
32. Polyzos, N. P., Tournaye, H., Guzman, L., Camus, M., & Nelson, S. M. (2013). Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*, 100(2), 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.029>
33. Guo, S. W., Wang, Y., Liu, X., & Olive, D. L. (2008). Laterality and asymmetry of endometriotic lesions. *Fertility and sterility*, 89(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.043>
34. Rizzello, F., & Coccia, M. E. (2018). Direct shedding of endometrioma contents through the follicle rupture: Insight on the pathogenesis of endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 223, 144–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.02.019>

35. Rolla E. (2019). Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-529. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>
36. Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
37. Suda, K., Nakaoka, H., Yoshihara, K., Ishiguro, T., Tamura, R., Mori, Y., Yamawaki, K., Adachi, S., Takahashi, T., Kase, H., Tanaka, K., Yamamoto, T., Motoyama, T., Inoue, I., & Enomoto, T. (2018). Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell reports*, 24(7), 1777–1789. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.037>
38. Gargett, C. E., Schwab, K. E., Brosens, J. J., Puttemans, P., Benagiano, G., & Brosens, I. (2014). Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Molecular human reproduction*, 20(7), 591–598. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau025>
39. Suginami H. (1991). A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *American journal of obstetrics and gynecology*, 165(1), 214–218. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90254-o](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90254-o)
40. Jerman, L. F., & Hey-Cunningham, A. J. (2015). The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biology of reproduction*, 92(3), 64. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.124313>
41. Han, S. J., Jung, S. Y., Wu, S. P., Hawkins, S. M., Park, M. J., Kyo, S., Qin, J., Lydon, J. P., Tsai, S. Y., Tsai, M. J., DeMayo, F. J., & O'Malley, B. W. (2015). Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*, 163(4), 960–974. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
42. Klemmt, P. A., Carver, J. G., Koninckx, P., McVeigh, E. J., & Mardon, H. J. (2007). Endometrial cells from women with endometriosis have increased

- adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(12), 3139–3147. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem262>
43. Symons, L. K., Miller, J. E., Kay, V. R., Marks, R. M., Liblik, K., Koti, M., & Tayade, C. (2018). The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in molecular medicine*, 24(9), 748–762. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>
44. Bałkowiec, M., Maksym, R. B., & Włodarski, P. K. (2018). The bimodal role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in etiology and pathogenesis of endometriosis (Review). *Molecular medicine reports*, 18(3), 3123–3136. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9303>
45. Igarashi S. Igarashi T. Abe Y. Liang S.-G. Minegishi T. Igarashi M. (2013). Important initiative roles of CD44 and tenascin in Sampson's theory of the pathogenesis and development of endometriosis. *J. Endometr.*(5) 100-104 <http://doi.org/10.5301/je.5000158>
46. Visser, J. A., & Themmen, A. P. (2005). Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*, 234(1-2), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2004.09.008>
47. Florio, P., Reis, F. M., Torres, P. B., Calonaci, F., Abrao, M. S., Nascimento, L. L., Franchini, M., Cianferoni, L., & Petraglia, F. (2009). High serum follistatin levels in women with ovarian endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(10), 2600–2606. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep195>
48. Brosens, I., Gordts, S., Puttemans, P., & Benagiano, G. (2014). Pathophysiology proposed as the basis for modern management of the ovarian endometrioma. *Reproductive biomedicine online*, 28(2), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.024>
49. Borghese, B., Mondon, F., Noël, J. C., Fayt, I., Mignot, T. M., Vaiman, D., & Chapron, C. (2008). Gene expression profile for ectopic versus eutopic

- endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 22(11), 2557–2562. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0322>
50. Eyster, K. M., Klinkova, O., Kennedy, V., & Hansen, K. A. (2007). Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. *Fertility and sterility*, 88(6), 1505–1533. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.056>
51. Benagiano, G., Petraglia, F., Gordts, S., & Brosens, I. (2016). A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence. *Reproductive biomedicine online*, 32(6), 556–562. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.001>
52. Ballard, K., Lowton, K., & Wright, J. (2006). What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertility and sterility*, 86(5), 1296–1301. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.054>
53. Ballard, K. D., Seaman, H. E., de Vries, C. S., & Wright, J. T. (2008). Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(11), 1382–1391. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x>
54. Moore, J., Copley, S., Morris, J., Lindsell, D., Golding, S., & Kennedy, S. (2002). A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 20(6), 630–634. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x>
55. Noventa, M., Scioscia, M., Schincariol, M., Cavallin, F., Pontrelli, G., Virgilio, B., Vitale, S. G., Laganà, A. S., Dessole, F., Cosmi, E., D'Antona, D., Andrisani, A., Saccardi, C., Vitagliano, A., & Ambrosini, G. (2019). Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and

- Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 9(4), 225. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040225>
56. Young, S. W., Groszmann, Y., Dahiya, N., Caserta, M., Yi, J., Wasson, M., & Patel, M. D. (2020). Sonographer-acquired ultrasound protocol for deep endometriosis. *Abdominal radiology (New York)*, 45(6), 1659–1669. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02341-4>
57. Famuyide, A. O., Shazly, S. A., Makdisi, P. B., El-Nashar, S. A., Breitkopf, D. M., Hopkins, M. R., & Laughlin-Tommaso, S. K. (2016). Impact of Simple Ovarian Cysts on the Interpretation of Endometrial Thickness in Women with Postmenopausal Bleeding. *Journal of women's health (2002)*, 25(9), 889–896. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5644>
58. Walsh, J. W., Taylor, K. J., & Rosenfield, A. T. (1979). Gray scale ultrasonography in the diagnosis of endometriosis and adenomyosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 132(1), 87–90. <https://doi.org/10.2214/ajr.132.1.87>
59. Guerriero, S., Mais, V., Ajossa, S., Paoletti, A. M., Angiolucci, M., Labate, F., & Melis, G. B. (1995). The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 22(1), 20–22.
60. Kido, A., Himoto, Y., Moribata, Y., Kurata, Y., & Nakamoto, Y. (2022). MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean journal of radiology*, 23(4), 426–445. <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0405>
61. Nisenblat, V., Bossuyt, P. M., Farquhar, C., Johnson, N., & Hull, M. L. (2016). Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD009591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>
62. Vercellini, P., Crosignani, P., Abbiati, A., Somigliana, E., Viganò, P., & Fedele, L. (2013). Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual

- functioning, psychological status and health-related quality of life. *Human Reproduction*, 28(5), 1221-1230.
63. Wanyonyi, S. Z., Sequeira, E., & Mukono, S. G. (2011). Correlation between laparoscopic and histopathologic diagnosis of endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 115(3), 273–276. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.07.022>
64. Forte, A., Schettino, M. T., Finicelli, M., Cipollaro, M., Colacurci, N., Cobellis, L., & Galderisi, U. (2009). Expression pattern of stemness-related genes in human endometrial and endometriotic tissues. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 15(11-12), 392–401. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00068>
65. May, K. E., Conduit-Hulbert, S. A., Villar, J., Kirtley, S., Kennedy, S. H., & Becker, C. M. (2010). Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Human reproduction update*, 16(6), 651–674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009>
66. Schweppe, K.W., Rabe, T., Langhardt, M., et al. (2013). Endometriosis-pathogenesis, diagnosis and therapeutic options for clinical and ambulatory care. *Reproduktionsmed. Endokrinol.*, 10(1), 102-119.
67. Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Jansen, F., Kiesel, L., King, K., Kvaskoff, M., Nap, A. W., Petersen, K., Sarıdoğan, E., Tomassetti, C., Van Hanegem, N., Vulliamoz, N., & Vermeulen, N. (2022). ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*, 2022(2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
68. Bilibio, J.P., Souza, C.A.B., Rodini, G.P., Andreoli, C.G., Genro, V.K., Conto, E. de, & Cunha-Filho, J.S.L. (2014). Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 78(1), 45-52. <https://doi.org/10.1159/000362272>
69. Покровенко, Д. А., & Медведєв, М. В. (2021). Алгоритм лікування зовнішнього генітального ендометріозу із застосуванням нових

- молекулярних маркерів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 106–113. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12607>
70. Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J., & Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human reproduction (Oxford, England)*, 7(10), 1342–1346. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570>
71. Ruiz-Flores, F. J., & Garcia-Velasco, J. A. (2012). Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility?. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 24(3), 136–140. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835175d9>
72. Horikawa, T., Nakagawa, K., Ohgi, S., Kojima, R., Nakashima, A., Ito, M., Takahashi, Y., & Saito, H. (2008). The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 25(6), 239–244. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9229-y>
73. Gordts, S., Puttemans, P., Gordts, S., & Brosens, I. (2015). Ovarian endometrioma in the adolescent: a plea for early-stage diagnosis and full surgical treatment. *Gynecological surgery*, 12(1), 21–30. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0877-x>
74. Sundman, E. A., Cole, B. J., Karas, V., Della Valle, C., Tetreault, M. W., Mohammed, H. O., & Fortier, L. A. (2014). The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*, 42(1), 35–41. <https://doi.org/10.1177/0363546513507766>.
75. Matsuzaki, S., & Schubert, B. (2010). Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertility and sterility*, 93(7), 2431–2432. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.068>

76. Wright, K. N., & Laufer, M. R. (2010). Endometriomas in adolescents. *Fertility and sterility*, *94*(4), 1529.e7–1529.e9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.018>
77. Robertson, D. M., Kumar, A., Kalra, B., Shah, S., Pruyers, E., Vanden Brink, H., Chizen, D., Visser, J. A., Themmen, A. P., & Baerwald, A. (2014). Detection of serum antimüllerian hormone in women approaching menopause using sensitive antimüllerian hormone enzyme-linked immunosorbent assays. *Menopause (New York, N.Y.)*, *21*(12), 1277–1286. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000244>
78. Lukaszuk, K., Kunicki, M., Liss, J., Lukaszuk, M., & Jakiel, G. (2013). Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *168*(2), 173–177. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.013>
79. Kim, S. K., Jee, B. C., & Kim, S. H. (2018). Effects of Supplementation of Human Endometriotic Fluids on In Vitro Mouse Preantral Follicle Culture. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, *25*(5), 683–689. <https://doi.org/10.1177/1933719116678687>
80. Kitajima, M., Defrère, S., Dolmans, M. M., Colette, S., Squifflet, J., Van Langendonck, A., & Donnez, J. (2011). Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertility and sterility*, *96*(3), 685–691. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.064>
81. Kitajima, M., Dolmans, M. M., Donnez, O., Masuzaki, H., Soares, M., & Donnez, J. (2014). Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertility and sterility*, *101*(4), 1031–1037. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.049>
82. Sanchez, A. M., Papaleo, E., Corti, L., Santambrogio, P., Levi, S., Viganò, P., Candiani, M., & Panina-Bordignon, P. (2014). Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma

- compared with distal ones. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(3), 577–583. <https://doi.org/10.1093/humrep/det466>
83. Dumesic, D. A., Meldrum, D. R., Katz-Jaffe, M. G., Krisher, R. L., & Schoolcraft, W. B. (2015). Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertility and sterility*, 103(2), 303–316. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.015>
84. Sanchez, A. M., Somigliana, E., Vercellini, P., Pagliardini, L., Candiani, M., & Vigano, P. (2016). Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 155(Pt A), 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.023>
85. van Disseldorp, J., Lambalk, C. B., Kwee, J., Looman, C. W., Eijkemans, M. J., Fauser, B. C., & Broekmans, F. J. (2010). Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(1), 221–227. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep366>
86. Iliodromiti, S., Anderson, R. A., & Nelson, S. M. (2015). Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Human reproduction update*, 21(6), 698–710. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu062>
87. Fleming, R., Seifer, D. B., Frattarelli, J. L., & Ruman, J. (2015). Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*, 31(4), 486–496. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.015>
88. Burney, R. O., Talbi, S., Hamilton, A. E., Vo, K. C., Nyegaard, M., Nezhat, C. R., Lessey, B. A., & Giudice, L. C. (2007). Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 148(8), 3814–3826. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1692>

89. Shigeshi, N., Kvaskoff, M., Kirtley, S., Feng, Q., Fang, H., Knight, J. C., Missmer, S. A., Rahmioglu, N., Zondervan, K. T., & Becker, C. M. (2019). The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(4), 486–503. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>
90. Reis, F. M., Petraglia, F., & Taylor, R. N. (2013). Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Human reproduction update*, 19(4), 406–418. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>
91. Mu, F., Harris, H. R., Rich-Edwards, J. W., Hankinson, S. E., Rimm, E. B., Spiegelman, D., & Missmer, S. A. (2018). A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis. *American journal of epidemiology*, 187(3), 515–522. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx272>
92. Kang, Y. J., Jeung, I. C., Park, A., Park, Y. J., Jung, H., Kim, T. D., Lee, H. G., Choi, I., & Yoon, S. R. (2014). An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(10), 2176–2189. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu172>
93. Laux-Biehlmann, A., d'Hooghe, T., & Zollner, T. M. (2015). Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends in pharmacological sciences*, 36(5), 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.004>
94. Sanchez, A. M., Viganò, P., Somigliana, E., Panina-Bordignon, P., Vercellini, P., & Candiani, M. (2014). The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human reproduction update*, 20(2), 217–230. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt053>
95. Ercan, C. M., Duru, N. K., Karasahin, K. E., Coksuer, H., Dede, M., & Baser, I. (2011). Ultrasonographic evaluation and anti-mullerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. *European journal of*

- obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 158(2), 280–284.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.043>
96. Oktem, O., & Urman, B. (2010). Understanding follicle growth in vivo. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(12), 2944–2954.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq275>
97. Var, T., Batioglu, S., Tonguc, E., & Kahyaoglu, I. (2011). The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. *Fertility and sterility*, 95(7), 2247–2250. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.078>
98. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 98(3), 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
99. Garcia-Velasco, J. A., Moreno, L., Pacheco, A., Guillén, A., Duque, L., Requena, A., & Pellicer, A. (2005). The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertility and sterility*, 84(1), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.117>
100. Jeppesen, J. V., Anderson, R. A., Kelsey, T. W., Christiansen, S. L., Kristensen, S. G., Jayaprakasan, K., Raine-Fenning, N., Campbell, B. K., & Yding Andersen, C. (2013). Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Molecular human reproduction*, 19(8), 519–527.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gat024>
101. La Marca, A., Grisendi, V., & Griesinger, G. (2013). How Much Does AMH Really Vary in Normal Women?. *International journal of endocrinology*, 2013, 959487. <https://doi.org/10.1155/2013/959487>
102. La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Arsenio, A. C., Stabile, G., & Volpe, A. (2010). Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology

- (ART). *Human reproduction update*, 16(2), 113–130.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036>
103. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. (2018). *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 125(6), e19–e28. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14834>
104. Tran, N. D., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2011). The role of anti-müllerian hormone (AMH) in assessing ovarian reserve. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(12), 3609–3614. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0368>
105. Cook, C. L., Siow, Y., Taylor, S., & Fallat, M. E. (2000). Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and sterility*, 73(4), 859–861. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00639-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00639-1)
106. Vegetti, W., & Alagna, F. (2006). FSH and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation. *Reproductive biomedicine online*, 12(6), 684–694. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61080-2](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61080-2)
107. La Marca, A., Spada, E., Grisendi, V., Argento, C., Papaleo, E., Milani, S., & Volpe, A. (2012). Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 163(2), 180–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.04.013>
108. Fanchin, R., Taieb, J., Lozano, D. H., Ducot, B., Frydman, R., & Bouyer, J. (2005). High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(4), 923–927. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh688>
109. Hehenkamp, W. J., Looman, C. W., Themmen, A. P., de Jong, F. H., Te Velde, E. R., & Broekmans, F. J. (2006). Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *The*

- Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 4057–4063.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0331>
110. Hadlow, N., Longhurst, K., McClements, A., Natalwala, J., Brown, S. J., & Matson, P. L. (2013). Variation in antimüllerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertility and sterility*, 99(6), 1791–1797.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.132>
111. Kissell, K. A., Danaher, M. R., Schisterman, E. F., Wactawski-Wende, J., Ahrens, K. A., Schliep, K., Perkins, N. J., Sjaarda, L., Weck, J., & Mumford, S. L. (2014). Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(8), 1764–1772. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu142>
112. Melado, L., Lawrenz, B., Sibal, J., Abu, E., Coughlan, C., Navarro, A. T., & Fatemi, H. M. (2018). Anti-müllerian Hormone During Natural Cycle Presents Significant Intra and Intercycle Variations When Measured With Fully Automated Assay. *Frontiers in endocrinology*, 9, 686.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00686>
113. Seo, J. W., Lee, D. Y., Yoon, B. K., & Choi, D. (2017). The Efficacy of Postoperative Cyclic Oral Contraceptives after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy to Prevent Endometrioma Recurrence in Adolescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 30(2), 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2016.10.004>
114. Okagaki, R., Osuga, Y., Momoeda, M., Tsutsumi, O., & Taketani, Y. (1999). Laparoscopic findings after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometrial cyst. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(1), 270. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.270>
115. Gorkem, U., & Togrul, C. (2019). Is There a Need to Alter the Timing of Anti-Müllerian Hormone Measurement During the Menstrual

- Cycle?. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79(7), 731–737.
<https://doi.org/10.1055/a-0840-3817>
116. Takashima, A., Takeshita, N., Otaka, K., & Kinoshita, T. (2013). Effects of bipolar electrocoagulation versus suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of in vitro fertilization. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 39(7), 1246–1252. <https://doi.org/10.1111/jog.12056>
117. Hagen, C. P., Sørensen, K., Anderson, R. A., & Juul, A. (2012). Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertility and sterility*, 98(5), 1326–1330. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1118>
118. Depmann, M., van Disseldorp, J., Broer, S. L., Eijkemans, M. J., Laven, J. S., Visser, J. A., de Rijke, Y. B., Mol, B. W., & Broekmans, F. J. (2016). Fluctuations in anti-Müllerian hormone levels throughout the menstrual cycle parallel fluctuations in the antral follicle count: a cohort study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 95(7), 820–828. <https://doi.org/10.1111/aogs.12886>
119. Broekmans, F. J., de Ziegler, D., Howles, C. M., Gougeon, A., Trew, G., & Olivennes, F. (2010). The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertility and sterility*, 94(3), 1044–1051. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.040>
120. Chang, M. Y., Chiang, C. H., Chiu, T. H., Hsieh, T. T., & Soong, Y. K. (1998). The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination program. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 15(1), 12–17. <https://doi.org/10.1023/a:1022518103368>
121. Jayaprakasan, K., Deb, S., Batcha, M., Hopkisson, J., Johnson, I., Campbell, B., & Raine-Fenning, N. (2010). The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to

- controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility*, 94(5), 1775–1781. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.022>
122. Baerwald, A. R., Adams, G. P., & Pierson, R. A. (2012). Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Human reproduction update*, 18(1), 73–91. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr039>
123. Vandekerckhove, F., Bracke, V., & De Sutter, P. (2014). The Value of Automated Follicle Volume Measurements in IVF/ICSI. *Frontiers in surgery*, 1, 18. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00018>
124. Deb, S., Campbell, B. K., Clewes, J. S., Pincott-Allen, C., & Raine-Fenning, N. J. (2013). Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 41(2), 216–222. <https://doi.org/10.1002/uog.11226>
125. Albanese, G., & Kondo, K. L. (2010). Pharmacology of sclerotherapy. *Seminars in interventional radiology*, 27(4), 391–399. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267848>
126. Arce, J. C., Klein, B. M., & La Marca, A. (2014). The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(6), 444–450. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.892066>
127. Asgari, Z., Rouholamin, S., Hosseini, R., Sepidarkish, M., Hafizi, L., & Javaheri, A. (2016). Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 293(5), 1015–1022. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3918-4>
128. Broer, S. L., Dólleman, M., Opmeer, B. C., Fauser, B. C., Mol, B. W., & Broekmans, F. J. (2011). AMH and AFC as predictors of excessive

- response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 17(1), 46–54. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq034>
129. Tsepelidis, S., Devreker, F., Demeestere, I., Flahaut, A., Gervy, C.h, & Englert, Y. (2007). Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(7), 1837–1840. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem101>
130. Fleming, R., Broekmans, F., Calhaz-Jorge, C., Dracea, L., Alexander, H., Nyboe Andersen, A., Blockeel, C., Jenkins, J., Lunenfeld, B., Platteau, P., Smits, J., & de Ziegler, D. (2013). Can anti-Müllerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation?. *Reproductive biomedicine online*, 26(5), 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.027>
131. La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Artenisio, A. C., Stabile, G., & Volpe, A. (2010). Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update*, 16(2), 113–130. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036>
132. La Marca, A., & Volpe, A. (2006). Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool?. *Clinical endocrinology*, 64(6), 603–610. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02533.x>
133. Broer, S. L., Dólleman, M., van Disseldorp, J., Broeze, K. A., Opmeer, B. C., Bossuyt, P. M., Eijkemans, M. J., Mol, B. W., Broekmans, F. J., & IPD-EXPORT Study Group (2013). Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and sterility*, 100(2), 420–9.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.024>

134. La Marca, A., & Sunkara, S. K. (2014). Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human reproduction update*, 20(1), 124–140. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>.
135. Li, C. Z., Liu, B., Wen, Z. Q., & Sun, Q. (2009). The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertility and sterility*, 92(4), 1428–1435. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.071>.
136. Grisendi, V., Mastellari, E., & La Marca, A. (2019). Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Frontiers in endocrinology*, 10, 281. <https://doi.org/10.3389/fen do.2019.00281>.
137. La Marca, A., Grisendi, V., & Griesinger, G. (2013). How Much Does AMH Really Vary in Normal Women?. *International journal of endocrinology*, 2013, 959487. <https://doi.org/10.1155/2013/959487>.
138. Younis, J. S., Shapso, N., Fleming, R., Ben-Shlomo, I., & Izhaki, I. (2019). Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(3), 375–391. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy049>
139. Hart, R.J., Hickey, M., Maouris, P., & Buckett, W. (2008). Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD004992. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004992.pub3>.
140. Benaglia, L., Somigliana, E., Vighi, V., Ragni, G., Vercellini, P., & Fedele, L. (2010). Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(3), 678–682. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep464>
141. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2014). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A

- committee opinion. *Fertility and Sterility*, 101(4), 927-935. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012>.
142. Wunder, D. M., Bersinger, N. A., Yared, M., Kretschmer, R., & Birkhäuser, M. H. (2008). Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertility and sterility*, 89(4), 927–933. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.054>
143. Exacoustos, C., Zupi, E., Amadio, A., Szabolcs, B., De Vivo, B., Marconi, D., Elisabetta Romanini, M., & Arduini, D. (2004). Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(1), 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.010>
144. Leyland, N., Casper, R., Laberge, P., Singh, S. S., & SOGC (2010). Endometriosis: diagnosis and management. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 32(7 Suppl 2), S1–S32.
145. Sowers, M., McConnell, D., Gast, K., Zheng, H., Nan, B., McCarthy, J. D., & Randolph, J. F. (2010). Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertility and sterility*, 94(4), 1482–1486. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1674>
146. Leone Roberti Maggiore, U., Gupta, J. K., & Ferrero, S. (2017). Treatment of endometrioma for improving fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 209, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.035>.
147. Dunselman, G. A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., Nelen, W., & European Society of Human Reproduction and Embryology (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(3), 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>

148. Muzii, L., Achilli, C., Lecce, F., Bianchi, A., Franceschetti, S., Marchetti, C., Perniola, G., & Panici, P. B. (2015). Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertility and sterility*, *103*(3), 738–743. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.101>
149. Muzii, L., Di Tucci, C., Di Feliciano, M., Galati, G., Di Donato, V., Musella, A., Palaia, I., & Panici, P. B. (2018). Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, *110*(5), 932–940.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.025>
150. Lee, S. Y., Kim, M. L., Seong, S. J., Bae, J. W., & Cho, Y. J. (2017). Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, *30*(2), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.11.001>
151. Wright, K. N., & Laufer, M. R. (2010). Endometriomas in adolescents. *Fertility and Sterility*, *94*(4), 1529.e7-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.018>.
152. Brun, J. L., Fritel, X., Aubard, Y., Borghese, B., Bourdel, N., Chabbert-Buffet, N., Collinet, P., Deffieux, X., Dubernard, G., Huchon, C., Kalfa, N., Lahlou, N., Marret, H., Pienkowski, C., Sevestre, H., Thomassin-Naggara, I., Levêque, J., & Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (2014). Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *183*, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.012>
153. Baracat, C. M. F., Abdalla-Ribeiro, H. S. A., Araujo, R. S. D. C., Bernando, W. M., & Ribeiro, P. A. (2019). The Impact on Ovarian Reserve of Different Hemostasis Methods in Laparoscopic Cystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Impacto das diferentes técnicas hemostáticas empregadas na ooforoplastia videolaparoscópica sobre a reserva ovariana: revisão sistemática e meta-análise. *Revista brasileira de ginecologia e*

- obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 41(6), 400–408. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692697>
154. Cohen, A., Almog, B., & Tulandi, T. (2017). Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 108(1), 117–124.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.015>
155. Albanese, G., & Kondo, K. L. (2010). Pharmacology of sclerotherapy. *Seminars in interventional radiology*, 27(4), 391–399. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267848>
156. Overbeek, A., Broekmans, F. J., Hehenkamp, W. J., Wijdeveld, M. E., van Disseldorp, J., van Dulmen-den Broeder, E., & Lambalk, C. B. (2012). Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 24(6), 664–669. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.023>
157. Lee, K. H., Kim, C. H., Lee, Y. J., Kim, S. H., Chae, H. D., & Kang, B. M. (2014). Surgical resection or aspiration with ethanol sclerotherapy of endometrioma before in vitro fertilization in infertile women with endometrioma. *Obstetrics & gynecology science*, 57(4), 297–303. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.4.297>
158. Yazbeck, C., Madelenat, P., Ayel, J. P., Jacquesson, L., Bontoux, L. M., Solal, P., & Hazout, A. (2009). Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reproductive biomedicine online*, 19(1), 121–125. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60055-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60055-7)
159. Cakiroglu, Y., Saltik, A., Yuceturk, A., Karaosmanoglu, O., Kopuk, S. Y., Scott, R. T., Tiras, B., & Seli, E. (2020). Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging*, 12(11), 10211–10222. <https://doi.org/10.18632/aging.103403>

160. Tsachiridi, M., Galyfos, G., Andreou, A., Sianou, A., Sigala, F., Zografos, G., & Filis, K. (2019). Autologous Platelet-Rich Plasma for Nonhealing Ulcers: A Comparative Study. *Vascular specialist international*, 35(1), 22–27. <https://doi.org/10.5758/vsi.2019.35.1.22>.
161. Van der Meijden, P. E. J., & Heemskerk, J. W. M. (2019). Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nature reviews. Cardiology*, 16(3), 166–179. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>
162. Dhurat, R., & Sukesh, M. (2014). Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 7(4), 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>.
163. Amable, P. R., Carias, R. B., Teixeira, M. V., da Cruz Pacheco, I., Corrêa do Amaral, R. J., Granjeiro, J. M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem cell research & therapy*, 4(3), 67. <https://doi.org/10.1186/scrt218>
164. Moraes, V. Y., Lenza, M., Tamaoki, M. J., Faloppa, F., & Belloti, J. C. (2013). Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), CD010071. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub2>
165. Le, A. D. K., Enweze, L., DeBaun, M. R., & Dragoo, J. L. (2018). Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 11(4), 624–634. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9527-7>
166. Farghali, H. A., AbdElKader, N. A., Fathi, M., Emam, I. A., AbuBakr, H. O., Alijuaydi, S. H., Salem, N. Y., Khattab, M. S., Salama, A., Ramadan, E. S., Yehia, S. G., & Abdelnaby, E. A. (2022). The efficiency of intrauterine infusion of platelet-rich plasma in the treatment of acute endometritis as assessed by endoscopic, Doppler, oxidative, immunohistochemical, and gene

- expression alterations in jennies. *Theriogenology*, *181*, 147–160. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.01.023>
167. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Lazaros, L., Rapani, A., Pantou, A., Koutsilieris, M., Nikas, Y., & Pantos, K. (2019). Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In vivo (Athens, Greece)*, *33*(2), 515–521. <https://doi.org/10.21873/invivo.11504>
168. Melo, P., Navarro, C., Jones, C., Coward, K., & Coleman, L. (2020). The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *37*(4), 855–863. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01710-z>
169. Panda, S. R., Sachan, S., & Hota, S. (2020). A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus*, *12*(12), e12037. <https://doi.org/10.7759/cureus.12037>
170. Petryk, N., & Petryk, M. (2020). Ovarian Rejuvenation Through Platelet-Rich Autologous Plasma (PRP)-a Chance to Have a Baby Without Donor Eggs, Improving the Life Quality of Women Suffering from Early Menopause Without Synthetic Hormonal Treatment. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, *27*(11), 1975–1982. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00266-8>
171. Merhi, Z., Seckin, S., & Mouanness, M. (2022). Intraovarian PRP Injection Improved Hot Flashes in a Woman With Very Low Ovarian Reserve. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, *29*(2), 614–619. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00655-7>
172. Sills, E. S., Rickers, N. S., Li, X., & Palermo, G. D. (2018). First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecological*

- endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 34(9), 756–760. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1445219>
173. Seckin, S., Ramadan, H., Mouanness, M., Kohansieh, M., & Merhi, Z. (2022). Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypotheses and potential mechanisms of action. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(1), 37–61. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02385-w>
174. Hosseini, L., Shirazi, A., Naderi, M. M., Shams-Esfandabadi, N., Borjian Boroujeni, S., Sarvari, A., Sadeghnia, S., Behzadi, B., & Akhondi, M. M. (2017). Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reproductive biomedicine online*, 35(4), 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.007>
175. Erickson, G. F., & Shimasaki, S. (2001). The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertility and sterility*, 76(5), 943–949. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02859-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02859-x)
176. McFee, R. M., Rozell, T. G., & Cupp, A. S. (2012). The balance of proangiogenic and antiangiogenic VEGFA isoforms regulate follicle development. *Cell and tissue research*, 349(3), 635–647. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1330-y>
177. Ferrari, A. R., Cortrezzi, S., Borges, E., Junior, Braga, D., Souza, M. D. C. B., & Antunes, R. A. (2021). Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma on Follicular and Endometrial Growth: A Literature Review. *JBRA assisted reproduction*, 25(4), 601–607. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210036>
178. Trombly, D. J., Woodruff, T. K., & Mayo, K. E. (2009). Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Seminars in reproductive medicine*, 27(1), 14–23. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1108006>

179. Garavelas, A., Mallis, P., Michalopoulos, E., & Nikitos, E. (2023). Clinical Benefit of Autologous Platelet-Rich Plasma Infusion in Ovarian Function Rejuvenation: Evidence from a Before-After Prospective Pilot Study. *Medicines (Basel, Switzerland)*, *10*(3), 19. <https://doi.org/10.3390/medicines10030019>
180. Cherukuri, S., Jajoo, S., & Dewani, D. (2022). The International Ovarian Tumor Analysis-Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (IOTA-ADNEX) Model Assessment for Risk of Ovarian Malignancy in Adnexal Masses. *Cureus*, *14*(11), e31194. <https://doi.org/10.7759/cureus.31194>
181. Scaletta, G., Plotti, F., Luvero, D., Capriglione, S., Montera, R., Miranda, A., Lopez, S., Terranova, C., De Cicco Nardone, C., & Angioli, R. (2017). The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert review of anticancer therapy*, *17*(9), 827–839. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1360138>
182. Cui, R., Wang, Y., Li, Y., & Li, Y. (2019). Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Cancer management and research*, *11*, 2545–2551. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S199400>
183. Ben-Meir, L. C., Mashiach, R., & Eisenberg, V. H. (2021). External Validation of the IOTA Classification in Women with Ovarian Masses Suspected to Be Endometrioma. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(13), 2971. <https://doi.org/10.3390/jcm10132971>
184. Kaijser, J., Bourne, T., Valentin, L., Sayasneh, A., Van Holsbeke, C., Vergote, I., Testa, A. C., Franchi, D., Van Calster, B., & Timmerman, D. (2012). Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *41*(1), 9–20. <https://doi.org/10.1002/uog.12323>
185. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. (1997). *Fertility and sterility*, *67*(5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x)

186. Schliep, K. C., Chen, Z., Stanford, J. B., Xie, Y., Mumford, S. L., Hammoud, A. O., Boiman Johnstone, E., Dorais, J. K., Varner, M. W., Buck Louis, G. M., & Peterson, C. M. (2017). Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *124*(2), 220–229. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13711>
187. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan, E., Becker, C. M., Feki, A., Grimbizis, G. F., Hummelshoj, L., Keckstein, J., Nisolle, M., Tanos, V., Ulrich, U. A., Vermeulen, N., & De Wilde, R. L. (2017). Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human reproduction open*, *2017*(4), hox016. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox016>
188. Jee B. C. (2022). Efficacy of ablation and sclerotherapy for the treatment of ovarian endometrioma: A narrative review. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, *49*(2), 76-86. <https://doi.org/10.5653/cerm.2021.05183>
189. Castellarnau Visus, M., Ponce Sebastia, J., Carreras Collado, R., Cayuela Font, E., & Garcia Tejedor, A. (2015). Preliminary results: ethanol sclerotherapy after ultrasound-guided fine needle aspiration without anesthesia in the management of simple ovarian cysts. *Journal of minimally invasive gynecology*, *22*(3), 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.12.158>
190. Garcia-Tejedor, A., Martinez-Garcia, J. M., Candas, B., Suarez, E., Mañalich, L., Gomez, M., Merino, E., Castellarnau, M., Regueiro, P., Carreras, M., Martinez-Franco, E., Carrarrach, M., Subirats, N., Barbera, J., Gonzalez, S., Climent, M., Fernández-Montolí, E., & Ponce, J. (2020). Ethanol Sclerotherapy versus Laparoscopic Surgery for Endometrioma Treatment: A Prospective, Multicenter, Cohort Pilot Study. *Journal of minimally invasive gynecology*, *27*(5), 1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.036>

191. Dashore, S., Chouhan, K., Nanda, S., & Sharma, A. (2021). Preparation of Platelet-Rich Plasma: National IADVL PRP Taskforce Recommendations. *Indian dermatology online journal*, 12(Suppl 1), S12–S23. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_269_21
192. Potlog-Nahari, C., Feldman, A. L., Stratton, P., Koziol, D. E., Segars, J., Merino, M. J., & Nieman, L. K. (2004). CD10 immunohistochemical staining enhances the histological detection of endometriosis. *Fertility and sterility*, 82(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.059>
193. Chang, M. Y., Hsieh, C. L., Shiau, C. S., Hsieh, T. T., Chiang, R. D., & Chan, C. H. (2013). Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy (EST) for treatment of cyst recurrence in patients after previous endometriosis surgery: analysis of influencing factors using a decision tree. *Journal of minimally invasive gynecology*, 20(5), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.03.004>
194. Younis, J. S., Shapso, N., Ben-Sira, Y., Nelson, S. M., & Izhaki, I. (2022). Endometrioma surgery-a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(1), 33–51.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.102>
195. Andreotti, R. F., Timmerman, D., Benacerraf, B. R., Bennett, G. L., Bourne, T., Brown, D. L., Coleman, B. G., Frates, M. C., Froyman, W., Goldstein, S. R., Hamper, U. M., Horrow, M. M., Hernanz-Schulman, M., Reinhold, C., Strachowski, L. M., & Glanc, P. (2018). Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 15(10), 1415–1429. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.07.004>
196. Ali, Z., & Bhaskar, S. B. (2016). Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian journal of anaesthesia*, 60(9), 662–669. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.190623>.

197. Sebastião, Y. V., & St Peter, S. D. (2018). An overview of commonly used statistical methods in clinical research. *Seminars in pediatric surgery*, 27(6), 367–374. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.10.008>
198. Yan, F., Robert, M., & Li, Y. (2017). Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 9(5), 157–163.
199. Johnson, N. P., Hummelshoj, L., & World Endometriosis Society Montpellier Consortium (2013). Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28(6), 1552–1568. <https://doi.org/10.1093/humrep/det050>
200. Zhang, Y., Zhang, S., Zhao, Z., Wang, C., Xu, S., & Wang, F. (2022). Impact of cystectomy versus ablation for endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 118(6), 1172–1182. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.860>

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких відображено основні результати дисертаційного дослідження:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Ендометріоми яєчників і оваріальний резерв: огляд літератури // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020. – № 1. – С. 85–93. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11491>.
2. Sadullayev A., Medvediev M. Effect of laparoscopic excision of the endometriotic cyst capsule on the ovarian reserve: a retrospective analysis // *Medicni Perspektivi*. – 2022. – Vol. 27, No. 3. – P. 78–83. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265937>.
3. Sadullayev A., Medvediev M. Comparison of the Effect on the Ovarian Reserve of Modern Methods of Treatment of Endometrioid Cysts // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2022. – Vol. 44, No. 8. – P. 908-914. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.006>.
4. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Алгоритм диференційованого лікування пацієнок з ендометріомою яєчників і безпліддям // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – № 1 (170). – С. 71-78. – DOI: 10.15574/HW.2024.170.71. ISSN 2786-6009

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Хірургічні методи лікування ендометріюїдних кіст і оваріальний резерв // Сучасні перспективи поліпшення репродуктивного здоров'я жінок/сім'ї в Узбекистані: тези досліджень. – Фергана, Узбекистан, 10 березня 2023.

Наукові праці, що які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Спосіб лікування ендометріоми яєчника у жінок з безпліддям зі збереженням оваріального резерву: пат. на корисну модель № 144415 Україна, № u202002861. – Опубл.

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Medvediev Mykhailo, Sadullayev Asad Comparison of the effect on ovarian reserve of modern surgical methods of ovarian endometriomas treatment «International conference on gynecology, obstetrics and women`s health» Rome, Italy (14-15 лютого, 2020 р. форма участі - стендова доповідь).
2. Medvediev Mykhailo, Sadullayev Asad. Comparison of the effect on ovarian reserve of modern surgical methods of ovarian endometriomas treatment «International conference on gynecology, obstetrics and women`s health» Rome 2021 (14-15 лютого, 2021р. форма участі – постерна доповідь).
3. Medvediev Mykhailo, Sadullayev Asad. Modern methods of treatment of endometriomas and their effect to ovarian reserve. 3th IVF Worldwide Congress in Reproductive Medicine. Online Congress. (2-3 квітня 2021 р. Відео-презентація результатів проспективної частини дослідження).
4. Medvediev Mykhailo, Sadullayev Asad. Treatment methods for endometriomas and their effect on ovarian reserve «Global Congress on Hysteroscopy» 2021 Virtual Edition May 1st, 8th, 15th and 22nd Barcelona, Spain. (форма участі – постерна доповідь).
5. Medvediev Mykhailo, Sadullayev Asad. Modern methods of treatment of endometriomas and their effect to ovarian reserve. «Endometriosis Online Congress. The latest in managing infertility and pain in women with endometriosis» (21-22 січня, 2022 р. форма участі – постерна доповідь).
6. Садуллаев А.С.,Медведев М.В. Сучасні перспективи поліпшення репродуктивного здоров'я жінок/сім'ї в Узбекистані: тези досліджень. м. Фергана, Узбекистан, 10 березня 2023: «ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОДНЫХ КИСТ И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ». 372-373 (форма участі – публікація тези).
7. Садуллаев А.С., Медведев М.В., Інноваційні методи лікування ендометріоми яєчників та їх вплив на оваріальний резерв в порівнянні з класичної хірургією «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО

ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ» 29 - 30 червня 2023 р. м. Дніпро. (форма участі – постерна доповідь).

8. Медведєв М.В., Садуллаєв А.С. Сучасний менеджмент ендометріозу. Всеукраїнська VIII науково-практична конференція. «Актуальні питання репродуктивного здоров'я в Україні» 28 - 29 березня 2024 р., м. Дніпро. (форма участі – презентація).

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової та
лікувальної роботи Дніпровського



державного
медичного університету
мед. н., проф. Олександр ГУДАР'ЯН

20.04.2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм диференційованого лікування пацієнток з ендометріомою яєчників зі збереженням оваріального резерву».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету (49033, м. Дніпро, вул.. Вернадського, 9). Медведєв М.В., Садуллаєв А.С.,
3. **Джерела інформації:**
 - Sadullayev A., Medvediev M. Comparison of the Effect on the Ovarian Reserve of Modern Methods of Treatment of Endometrioid Cysts // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2022. – Vol. 44, No. 8. – P. 908-914. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.006>.
 - Садуллаєв А.С., Медведєв М.В. Алгоритм диференційованого лікування пацієнток з ендометріомою яєчників і безпліддям // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – № 1 (170). – С. 71-78. – DOI: 10.15574/HW.2024.170.71. ISSN 2786-6009
4. **Де впроваджено:** кафедра акушерства та гінекології
5. **Загальна кількість спостережень** – 113
6. **Термін впровадження:** 2024 рік.
7. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження використовуються при проведенні практичних занять з акушерства та гінекології для студентів за спеціальністю 222 медицина.
8. **Зауваження, пропозиції:** Не вносились.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри акушерства та гінекології

Валентин ПОТАПОВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Клініка доктора Медведєва»

Віта ОСИПЕНКО

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Склеротерапія з PRP для лікування ендометріюїдних кіст для збереження оваріального резерву».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету (49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9). Медведєв М.В., Садуллаєв А.С.,
3. **Джерела інформації:** Sadullayev A., Medvediev M. Comparison of the Effect on the Ovarian Reserve of Modern Methods of Treatment of Endometrioid Cysts // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2022. – Vol. 44, No. 8. – P. 908-914. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.006>.
4. **Де впроваджено:** ТОВ «Клініка доктора Медведєва»
5. **Загальна кількість спостережень** – 30
6. **Термін впровадження:** з 01.02.2022 по теперішній час.
7. **Ефективність впровадження: 96%.** Склеротерапія з використанням PRP є малоінвазивним методом лікування ендометріюїдних кіст, що підтверджуються результатами високої ефективності використання PRP для збереження фолікулярного резерву під час лікування ендометріюїдних кіст без оперативного втручання.
8. **Зауваження, пропозиції:** Не вносились.

Відповідальний за впровадження

Лікар акушер-гінеколог



Ірина ФОМЧЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Експертмед»

«Дніпровський медико-хірургічний
центр ім. М.І. Пирогова»

Наталія ВАСИЛЕНКО

30.03.2024

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Метод лапароскопічного лікування ендометріюїдних кіст зі збереженням оваріального резерву».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету (49033, м. Дніпро, вул.. Вернадського, 9). Медведєв М.В., Садуллаєв А.С.,
3. **Джерела інформації:**
 - Sadullayev A., Medvediev M. Comparison of the Effect on the Ovarian Reserve of Modern Methods of Treatment of Endometrioid Cysts // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2022. – Vol. 44, No. 8. – P. 908-914. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.006>.
 - Sadullayev A., Medvediev M. Effect of laparoscopic excision of the endometriotic cyst capsule on the ovarian reserve: a retrospective analysis // Medicni Perspektivi. – 2022. – Vol. 27, No. 3. – P. 78–83. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265937>.
4. **Де впроваджено:** «Дніпровський медико-хірургічний центр ім. М.І. Пирогова»
5. **Загальна кількість спостережень** – 63
6. **Термін впровадження:** з 01.02.2021 по 01.08.2023.
7. **Ефективність впровадження: 92%.** Лапароскопічна цистектомія із застосуванням плазмотерапії дає можливість зберегти оваріальний резерв, запобігаючи негативному впливу хірургічного втручання на оваріальний резерв і в подальшому призводить до відновлення його показників.
8. **Зауваження, пропозиції:** Не вносились.

Відповідальний за впровадження

Лікар акушер-гінеколог



Дмитро СПЕСИВЦЕВ