

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДІПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОРОГА ОЛЕНА ПЕТРІВНА

УДК 618.14-006.363.03-085.357:618.179

ДИСЕРТАЦІЯ

**Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми матки
у жінок репродуктивного віку**

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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


_____ О. П. Дорога

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент Яроцька Ірина
Володимирівна

Київ - 2020

АНОТАЦІЯ

О.П. Дорога Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія») – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню методів діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку на підставі результатів клініко-інструментального обстеження, анатомо-морфофункціонального обґрунтування вибору методу лікування в залежності від локалізації, морфологічної форми, чутливості рецепторного апарату лейоматозних вузлів на тлі динаміки гормональних змін.

Лейоміома матки – доброякісна гормонозалежна пухлина, яка розвивається в м'язовому шарі матки і займає особливе місце в структурі пухлин жіночої статеві сфери: вона складає 10-20% усієї гінекологічної патології і діагностується у 10-30% жінок репродуктивного віку. Відомо, що кожна 4-5 жінка в світі страждає на міому матки [4, 5]. Щорічний рівень первинної ультразвукової діагностики міом матки для когорти жінок у віці від 25 до 44 років складає 12,8% на 1000 жінок/років [110]. Наявність міоми часто є причиною порушення менструальної, секреторної і генеративної функцій, стає причиною маткових кровотеч та інших ускладнень (у тому числі перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду), а також є однією з причин непліддя.

Раніше вважалось, що міома матки – це хвороба жінок пізнього репродуктивного (35-45 років) і перименопаузального (46-55 років) віку. В наш час відмічено «омолодження» цього захворювання – 80% жінок у віці 30-40 років мають високий ризик захворіти на міому матки, нерідко виявляють міому матки у віці 20-25 років і молодше, що, на думку більшості фахівців, набуває загрозливого характеру.

Не дивлячись на значний прогрес у діагностиці міоми матки і численні гіпотези, що пояснюють її виникнення і перебіг, захворювання продовжує залишатися найбільш частою причиною операцій в гінекології, складаючи до 80% планових хірургічних втручань [2].

Виділяють основні фактори ризику, які сприяють виникненню ЛМ: пізні менархе, рясні менструації, висока частота артіфіційних абортів, наявність екстрагенітальної патології, особливо судинної, а також гінекологічних захворювань [8]. При оцінці ризику виникнення міоми матки простежується генетична схильність за аутосомно-рецесивним типом наслідування [9].

Лейоміоми можуть бути безсимптомними або поєднуватися з різними симптомами, які зазвичай обумовлені локалізацією, розміром і кількістю вузлів. Жінки з міомами страждають на аномальні маткові кровотечі, гіперменорею, тазовий біль, дизурію, дисменорею, непліддя, звичні викидні та передчасні пологи [114].

У патогенезі ЛМ дослідники відводять значне місце гормональному дисбалансу стероїдних гормонів та їх рецепторів, гонадотропних гормонів, розвитку вторинного імунодефіциту, порушенням функції щитоподібної залози і кори наднирників, спадковості та іншим факторам, які слугують фоном для розвитку патологічного процесу в матці [194, 204].

Як діагностичні методи дослідження при виявленні міоми, визначення її локалізації і виключення злоякісності, використовується УЗД, доплерографія, гістероскопія та лапароскопія [56, 57, 58]. Під час морфологічного та імуногістохімічного дослідження встановлюються гістологічні типи вузлів та проводиться оцінка розподілу та рівня експресії рецепторів до стероїдних статевих гормонів [176].

Питання тактики лікування пацієток з лейоміомою матки залишається у центрі уваги вітчизняних та зарубіжних дослідників [162, 163, 164].

Головною метою дисертаційної роботи було удосконалення методу діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку на підставі результатів клініко-інструментального обстеження, анатомо-

морфофункціонального обґрунтування вибору методу лікування в залежності від локалізації, морфологічної форми, чутливості рецепторного апарату лейоматозних вузлів на тлі динаміки гормональних змін.

При виконанні дослідження основними завданнями були: визначення факторів ризику, особливостей перебігу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, встановлення особливостей вмісту статевих та гонадотропних гормонів до та після гормонального лікування, визначення особливостей ехоструктури, васкуляризації та гемодинаміки лейоматозних вузлів, встановлення ультразвукової семіотики різних клініко-морфофункціональних форм лейоміоми матки, розроблення та впровадження патогенетично обґрунтованої схеми лікування та реабілітаційних заходів щодо репродуктивної функції жінок.

Роботу проведено у два етапи. На першому етапі проведено клінічне, інструментальне, ультразвукове, гістологічне, імуногістохімічне обстеження 90 жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки з різним розташуванням лейоматозних вузлів, які були прооперовані з застосуванням малоінвазивних хірургічних операцій в зв'язку з відсутністю або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії. Контрольна група спостереження складалась з 30 практично здорових жінок, які звернулись для обстеження з приводу непліддя чоловіка.

Під час дослідження аналізували та проводили порівняльну характеристику скарг пацієнток, даних сімейного, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу, детально вивчали клінічні прояви, дані гінекологічного обстеження, показники стану гіпофізарно-оваріальної системи, результати ультразвукового та гістероскопічного дослідження, результати комплексного морфологічного дослідження, яке включало гістологічний, імуногістохімічний та морфометричний методи.

Проведене порівняльне комплексне дослідження показало, що виразність проявів перебігу захворювання на лейоміому матки у жінок в значній мірі залежить від перенесених в дитинстві інфекційних хвороб, обтяженого сімейного

анамнезу, несприятливих умов праці, постійного нервово-психічного навантаження під час інтелектуально-розумової праці, обтяженого гінекологічного та акушерського анамнезу, наявності екстрагенітальних захворювань, розмірів вузлів та їх локалізації, порушень гормонального гомеостазу.

Вперше було системно вивчено морфологічні та імуногістохімічні особливості лейоматозних вузлів з урахуванням показників чутливості рецепторного апарату до статевих стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку. Застосування імуногістохімічного визначення рівня експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону в лейоматозних вузлах визначило значну рецепторну мозаїчність та дозволило обґрунтувати диференційований підхід до вибору гормонотерапії.

Завдяки проведеному дисертаційному дослідженню визначено, що у жінок з лейоміомою матки значно частіше ніж у жінок групи контролю зустрічались порушення менструального циклу, аномальні маткові кровотечі, непліддя, загроза переривання вагітності та патологічні пологи.

Проведене дослідження дозволило науково обґрунтувати факт, що лейоміома матки сприяє зниженню фертильності та є одним з етіологічних чинників непліддя у жінок репродуктивного віку.

На другому етапі дослідження з метою визначення ефективності застосування запропонованої післяопераційної диференційованої гормонотерапії, прооперованих жінок було поділено на I.1 підгрупу (n=58), в якій лікування призначалося за результатами визначення чутливості естрогенових та прогестеронових рецепторів видалених тканин та підгрупу I.2 (n=32), в якій лікування було емпіричним та призначалось тільки за результатом морфологічних досліджень.

У ході дослідження було проаналізовано дані опитування пацієнток обох підгруп, досліджено показники вмісту гормонів гіпофізу та стероїдних статевих гормонів через 8 місяців після проведеного оперативного лікування з курсом запропонованої гормонотерапії.

Проведено оцінку віддалених протягом 2-х років результатів після лікування за наявністю випадків рецидиву захворювання, настання вагітності та її перебігу.

При виконанні даного дисертаційного дослідження одним із основних завдань було визначення ефективності запропонованої патогенетично обґрунтованої схеми гормонотерапії на основі проведеного аналізу та порівняльної характеристики показників результатів обстеження жінок обох підгруп після лікування.

Аналіз проведеного дослідження показав, що у всіх жінок з лейоміомою матки після проведеного курсу гормонального лікування регулярний менструальний цикл відновився в 98,9% випадків. На фоні призначеної гормонотерапії з урахуванням ступеня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів достовірно знизилась кількість випадків аномальних маткових кровотеч у жінок I.1 підгрупи, в той час як у жінок I.2 підгрупи, яким була призначена емпірична гормонотерапія, кровотечі спостерігалися 3 рази частіше, альгодисменорея мала місце у жінок I.1 підгрупи в 1,5 рази рідше, ніж у респонденток I.2 підгрупи.

В I.1 підгрупі 40 (69%) жінок мали репродуктивні плани, бажана вагітність настала в 27 (67,5%) випадках, із 19 (59,4%) жінок з репродуктивними планами I.2 підгрупи завагітніло 11 (57,9%) пацієнток. Частіше вагітність у жінок I.1 та I.2 підгруп наступала в перший рік після проведеного лікування. Також, у жінок I.2 підгрупи достовірно частіше зустрічалась загроза передчасних пологів по відношенню до жінок I.1 підгрупи ($p < 0,05$). Фізіологічні пологи відбувалися частіше у жінок I.1 підгрупи, ніж у жінок I.2 підгрупи ($p < 0,05$). Патологічні пологи шляхом операції кесарева розтину частіше відбувалися у жінок I.2 підгрупи (40%), ніж у жінок I.1 підгрупи (34,6%).

У дисертаційній роботі вперше доведено та науково обґрунтовано необхідність впровадження диференційованої етапної системи ведення жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки з урахуванням сучасних методів діагностики стану гормонального гомеостазу і застосування

патогенетично обґрунтованих методів корекції, що безперечно, дозволить покращити якість життя та збереження і відновлення репродуктивного потенціалу даного контингенту жінок.

Для лікувальних установ та практикуючих лікарів розроблено алгоритм поетапної системи патогенетично обґрунтованої системи ведення жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки до, під час та після хірургічного лікування для запобігання прогресування захворювання на лейоміому матки, зниження випадків непліддя та частоти перинатальних ускладнень.

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи викладені у 11 публікаціях. Опубліковано 8 наукових статей, з них 2 – одноосібно, 2-англійською мовою, 5 статей у наукових фахових виданнях України відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 1 – у закордонному періодичному науковому виданні (РФ, м. Москва, 2012), 1 – у закордонному наукометричному виданні SCOPUS (Georgia, 2019), 1 – у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу (Естонія, м. Таллін, 2020). Крім того, опубліковано 1 тези доповідей за матеріалами конгресів та науково-практичних конференцій, зроблено 1 стендову доповідь у матеріалах науково-практичних конференції з міжнародною участю та отримано 1 деклараційний патент на корисну модель, зареєстрований у Державному реєстрі патентів України на винаходи «Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» №69885 від 10.05.2012.

Ключові слова: лейоміома матки, естрогени, прогестерон, імуногістохімічне дослідження, експресія рецепторів, рецепторна мозаїчність, гормонотерапія, репродуктивна функція.

SUMMARY

O. P. Doroga. Clinical and morphological substantiation of hormonal therapy in women of childbearing age suffering from uterine leiomyoma.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field 22 Health Care, Speciality 222 Medicine (specialty "Obstetrics and Gynecology") – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

This dissertation is devoted to the improvement of diagnosis and uterine leiomyoma treatment methods in women of child bearing age based on the results of clinical and instrumental examination, anatomical and morphofunctional justification of therapeutic decision depending on the location, morphological form, sensitivity of receptor apparatus leiomyomatic nodes on the background of hormonal change dynamics.

The uterine leiomyoma is a benign hormone-dependent tumor that develops in muscular layer of uterus and occupies a special place in the structure of tumors of female genital area: it accounts for 10-20% of all gynecological pathology and is diagnosed in 10-30% of women of child bearing age. It is known that each 4-5th woman in the world suffers from uterine fibroids [4, 5]. The annual level of primary ultrasound diagnosis of uterine fibroids for women aged 25 to 44 is 12.8% per 1000 women/years [110]. The presence of fibroids often causes menstrual, secretory and generative disfunctions, brings about uterine bleeding and other complications (including pregnancy, childbirth and the postpartum period), and is also one of the causes of infertility.

It was previously thought that uterine fibroids are the disease of women of late reproductive (35-45 years) and perimenopausal (46-55 years) age. Nowadays, we can observe a "rejuvenation" of this disease - 80% of women aged 30-40 are at high risk of uterine fibroids, oftenly uterine fibroids are detected in women aged 20-25 and younger, which, according to the most of experts, is threatening.

Despite a significant progress in diagnosing of uterine fibroids and numerous hypotheses explaining its origin and course, the disease continues to be the most common cause for surgical treatment in gynecology, accounting for up to 80% of the planned surgeries [2].

There are several main risk factors that contribute to emergence of uterine leiomyoma: late menarche, heavy menstruation, high frequency of artificial abortions, the presence of extragenital pathology, especially vascular, as well as gynecological diseases [8]. A genetic predisposition by autosomal recessive type of inheritance is observed when assessing the risk of uterine fibroids [9].

Leiomyomas can be asymptomatic or combined with various symptoms, which are usually conditioned by location, size and number of nodes. The women with fibroids suffer from abnormal uterine bleeding, hypermenorrhea, pelvic pain, dysuria, dysmenorrhea, infertility, habitual miscarriage and premature birth [114].

In pathogenesis of leiomyomas, researchers allocate a significant place to hormonal imbalance of steroid hormones and their receptors, gonadotropic hormones, secondary immunodeficiency, thyroid and adrenal dysfunction, heredity and other factors that are a background for development of pathological process in the uterus [194, 204].

Ultrasound, Doppler, hysteroscopy and laparoscopy are used as diagnostic methods for detecting the myoma, determining its location and excluding malignancy [56, 57, 58]. During morphological and immunohistochemical examination, histological types of nodes are established, and distribution and receptors expression levels for steroid reproductive hormones are assessed [176].

The issue of treatment tactics in patients with uterine leiomyoma remains in the focus of domestic and foreign researchers [162, 163, 164].

The main purpose of this dissertation was to improve methods of diagnosis and treatment of uterine leiomyoma in women of child bearing age based on the results of clinical and instrumental examination, anatomical and morphofunctional substantiation of therapeutic decision depending on the location, morphological form, sensitivity of the receptor apparatus on the background of hormonal change dynamics.

When performing the study, the main tasks were: determining risk factors, features of uterine leiomyoma in women of child bearing age, establishing characteristics of reproductive and gonadotropic hormones before and after hormonal treatment, determining the features of echostructure, vascularization and hemodynamics of leiomyomatic nodes, establishment of ultrasound semiotics for uterine leiomyoma, development and implementation of a pathogenetically justified treatment regimen and rehabilitation activities of reproductive function in women.

This research was carried out in two stages. The first stage was clinical, instrumental, ultrasound, histological immunohistochemical examination of 90 women of child bearing age sick with uterine leiomyoma having different locations of leiomyomatic nodes, who were operated with minimally invasive surgery due to the lack or partial effect of previous conservative therapy. The control group consisted of 30 apparently healthy women who addressed for infertility test in their husbands.

The study analyzed and compared complaints of patients, family, somatic, gynecological and obstetric anamnesis data, detailed studies of clinical manifestations, gynecological examination data, pituitary-ovarian system indicators, ultrasound and hysteroscopic examination results, the results of a comprehensive morphological study which included histological, immunohistochemical and morphometric methods.

A comparative comprehensive study has shown that uterine leiomyoma manifestations intensity in women largely depends on childhood infectious diseases, burdened family history, adverse working conditions, continuous mental stress during intellectual and mental work, burdened gynecological obstetric history, diseases of the extragenital system, nodes size indicators and their locations, hormonal homeostasis disorders.

Morphological and immunohistochemical features of leiomyomatic nodes were systematically studied for the first time, taking into account sensitivity of the receptor apparatus to sex steroid hormones in women of reproductive age. Applying immunohistochemical determination of receptor expression levels to estrogen and progesterone in leiomatous nodes has detected a significant receptor mosaicism and allowed justifying a differentiated approach to selecting the hormone therapy.

Thanks to the dissertation research, it was determined that women with uterine leiomyoma were much more likely to have menstrual irregularities, abnormal uterine bleeding, infertility, threatened abortion and abnormal childbirth than the women from the control group. The study allowed us to scientifically conclude that uterine leiomyoma contributes to the reduced fertility and is one of the etiological factors of infertility in women of child bearing age.

In the second stage of the study, in order to determine effectiveness of the proposed postoperative differentiated hormone therapy, the operated women were divided into subgroup I.1 (n = 58), in which the treatment was prescribed based on sensitivity of estrogen and progesterone receptors in the removed tissues and subgroup I.2 (n = 32), in which the treatment was empirical and was prescribed only on the basis of morphological studies.

The study analyzed patients survey data of both subgroups, examined the content of pituitary hormones and steroid sex hormones in 8 months after the surgery with a proposed course of hormone therapy. Evaluation of long-term results during 2 years after the treatment, in presence of recurrence cases, pregnancy and its course.

While performing this dissertation research, the main task was to determine effectiveness of the proposed pathogenetically sound hormone therapy regimen by analyzing comparative characteristics of examination results in women from both subgroups after the treatment.

Analysis of studies has shown that all the women with uterine leiomyoma have resumed their regular menstrual cycle in 98.9% of cases after the course of hormonal treatment. On the background of prescribed hormone therapy, taking into account the expression degree of estrogen and progesterone receptors, the number of cases of abnormal uterine bleeding significantly decreased in women from subgroup I.1, while in women from subgroup I.2, who were prescribed empirical hormone therapy, the bleeding was observed 3 times more often, the painful menses were observed in women from subgroup I.1 by 1.5 times less than in the women from subgroup I.2.

In the subgroup I.1, 40 (69%) women had reproductive plans, the desired pregnancy occurred in 27 (67.5%) cases; of 19 (59.4%) women with reproductive plans

from subgroup I.2, 11 became pregnant. (57,9%) of patients. More often the pregnancy in women from subgroups I.1 and I.2 occurred in the first year after the treatment. Also, the women from subgroup I.2 were significantly more likely to have premature births compared to the subgroup I.1. Physiological childbirth occurred more often in women from subgroup I.1 than in women from subgroup I.2. Pathological births by cesarean section were more common in women from subgroup I.2 than in women from subgroup I.1.

This dissertation work has first proved and scientifically substantiated the need for a differentiated stage system of disease management in women of reproductive age sick with uterine leiomyoma, taking into account modern methods of diagnosing hormonal homeostasis and the use of pathogenetically sound methods of correction, which will surely allow improving life and keeping and restoring reproductive potential in women of this cohort.

An algorithm has been developed for medical institutions and practitioners for a step-by-step system of pathogenetically sound disease management in women of reproductive age sick with uterine leiomyoma before, during and after the surgery to prevent progression of uterine leiomyoma, improve quality of life, reduce infertility and perinatal complications.

Publications. The main results of the dissertation are presented in 11 publications. 8 scientific articles were published, including 2 - individually, 2- in English, 5 articles in scientific journals of Ukraine, according to the "List of scientific journals of Ukraine", 1 - in foreign periodicals (RF, Moscow, 2012), 1 - in the foreign scientometric publication SCOPUS (Georgia, 2019), 1 - in a periodical scientific publication of a country that is a member of the European Union (Estonia, Tallinn, 2020). In addition, 1 publication of the abstracts of reports on materials from congresses and scientific-practical conferences, 1 poster report was made on materials from scientific-practical conferences with international participation and 1 declarative patent for a utility model was obtained. "Uterine leiomyoma treatment method in women of child bearing age" N69885 as of 10.05.2012.

Key words: uterine leiomyoma, estrogens, progesterone, immunohistochemical study, receptor expression, receptor mosaicism, hormone therapy, infertility, reproductive function.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии // Яроцкий Н. Е., Хабрат Б. В., Яроцкая И. В., Дорогая Е. П. // Проблемы репродукции. – 2012. – С. 205–206.
2. Метод консервативного лікування лейоміоми матки // Дорога О. П., Кузьмук Л. П. // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 217–219.
3. Оптимізація методу відновлення репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки // Дорога О.П. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 3 (48). – С. 47–52.
4. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями // Яроцький М. Є., Дорога О. П., Семенюк Л. М., Литвак О. О., Наустинна Л. С., Гирявенко О. Я. // Ендокринологія. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 51–56.
5. Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є., Гичка С. Г., Дорога О. П., Яроцька І. В., Дем'яненко Л. В. // Ендокринологія. – 2016. – № 2. – С. 154–160.
6. Особливості перебігу доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом // Яроцький М. Є., Дем'яненко Л. В., Дорога О. П. // Клінічна репродуктологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 3 (55). – С. 65–75.
7. Взаємозв'язок морфології та клініки у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки // Дорога О.П. // Вісник Української медичної академії Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, вип. 4 (56), ч. 1. – С. 105–111.
8. Особливості сексуального життя жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки // Дорога О.П. // Стендова доповідь на наук. - практ. конф. з міжнар. участю «Статеві розлади: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції», (Львів, 14–15 квіт. 2016 р.).

9. Doroha O, Iarotska I, Vitiuk A, Strelko H. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age (Оптимізація методів діагностики та лікування субмукозної лейоміоми у жінок репродуктивного віку) Georgian Med News 2019 (297): 35-40.

10. Olena Doroha, Mykola Iarotskyi, Iryna Iarotska, Liudmyla Semeniuk, Olga Nikitina. Uterine fibroids impact on fertility and pregnancy outcome (Вплив міоми матки на фертильність та вагітність) Eureka: Health Sciences № 2 (2020), 52-58.

11. Патент на корисну модель № 69885 (51) МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є.; Дорога О. П.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2012 00977 ; заявл. 31.01.12 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1. Клінічні методи дослідження	46
2.2. Спеціальні методи дослідження	48
2.3. Обґрунтування вибору тактики лікування жінок репродуктивного віку із лейоміомою матки	52
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК	57
РОЗДІЛ 4. СТАН ГІПОФІЗАРНО-ОВАРІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	66
4.1. Гонадотропна активність гіпофізу у жінок із лейоміомою матки	66
4.2. Рівень статевих стероїдних гормонів у жінок із лейоміомою матки	69
РОЗДІЛ 5. ЕХОГРАФІЧНІ ТА ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЧНІ МЕТОДИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ	73
5.1. Результати ехографічного методу дослідження	73
5.2. Результати застосування гістероскопічного методу	81
РОЗДІЛ 6. СТАН ЕНДО- ТА МІОМЕТРІЮ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ НА ОСНОВІ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	85

РОЗДІЛ 7. СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ	103
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	112
ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТКИ	149

Перелік умовних позначень

а- ГнРГ – агоністи гонадотропін-релізинг гормонів

АМК – аномальні маткові кровотечі

ВСД – вегето-судинна дистонія

ГПЕ – гіперплазія ендометрія

Д – дідрогестерон

Е2 – естрадіол

КГ – контрольна група

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛМ – лейоміома матки

МО/л – міжнародні одиниці на літр

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОМТ – органи малого тазу

П – прогестерон

ПМЦ – порушення менструального циклу

RE – рецептори естрогенів

RP – рецептори прогестерону

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ВСТУП

Лейоміома матки залишається однією з провідних проблем сьогодення, що визначається значною поширеністю і тенденцією до збільшення частоти цієї патології з прогресуючим перебігом захворювання, порушенням менструальної та репродуктивної функції у пацієнок репродуктивного віку. Лейоміома матки спостерігається у 10-30% жінок репродуктивного віку. Відсутність будь яких симптомів при цьому захворюванні спостерігається у 45% пацієнок [4, 5].

За даними літератури, середній вік пацієнок з лейоміомою матки складає 33,3 роки. Існує багато питань щодо етіології, патогенезу та клініки вказаного захворювання. Діагностика та лікування цієї патології залишаються на сьогоднішній день остаточно не встановленими та дискутабельними [110].

Ефективність лікування лейоміоми матки, за даними літератури, варіює у межах 10-45%. Основною розбіжністю є недооцінка клініко-морфофункціональних особливостей перебігу цього захворювання під час вибору методу консервативного лікування, що потребує подальшого вивчення [4, 5, 162, 163, 164].

Клініко-морфологічні особливості у разі різних проявів лейоміоми матки в залежності від характеру змін гормонального балансу та локалізації вузлів є недостатньо з'ясованими. Морфологічне обґрунтування діагностичних критеріїв розглядається лише в поодиноких повідомленнях [113, 152, 194, 204].

Вище викладене свідчить про необхідність розробки нового підходу до вибору методу лікування і контролю ефективності гормонотерапії у комплексному лікуванні лейоміоми матки, що визначило мету та задачі нашого дослідження [88, 90, 136, 162].

Зв'язок роботи з державними та галузевими науковими програмами, планами та темами.

Тему кандидатської дисертації – протокол №9, затверджено на засіданні Вченої Ради НМАПО імені П.Л. Шупика 15 листопада 2017 року. Дисертаційне дослідження є фрагментом плану науково-дослідницьких робіт кафедри

акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика: «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0117U006095), термін виконання 2017-2020 роки. Автор була співвиконавицею та виконувала фрагмент роботи.

Мета дослідження. Удосконалення методів діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку на підставі результатів клініко-інструментального обстеження, анатомо-морфофункціонального обґрунтування вибору методу лікування в залежності від локалізації, морфологічної форми та чутливості рецепторного апарату лейоматозних вузлів на тлі динаміки гормональних змін.

Для досягнення цієї мети сформульовані такі завдання:

1. Визначити фактори ризику, частоту, структуру та особливості перебігу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.
2. Встановити в динаміці особливості вмісту гормонів у жінок з лейоміомою матки до і після гормонального лікування.
3. Визначити особливості ехоструктури, васкуляризації та гемодинаміки лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.
4. Встановити ультразвукову характеристику різних клініко-морфофункціональних форм лейоміоми матки.
5. На основі отриманих даних розробити та впровадити патогенетично обґрунтовану схему гормонального лікування і реабілітаційних заходів для жінок з лейоміомою матки з урахуванням клініко-морфофункціональних особливостей і характеру змін гормонального балансу та оцінити її ефективність в аспекті покращення показників репродуктивного здоров'я.

Об'єкт дослідження: лейоміома матки у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження: клінічні прояви лейоміоми матки, показники вмісту статевих та гонадотропних гормонів, особливості ехоструктури та васкуляризації

лейоматозних вузлів, їх структурні та морфо-імуногістохімічні особливості, перебіг вагітності та пологів.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, інвазивні, ультразвукові, лабораторні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі проведеного комплексного клінічного, інструментального, морфологічного та імуногістохімічного дослідження у жінок репродуктивного віку визначено нові ланки патогенезу розвитку різних типів лейоміоми матки.

Вперше встановлено взаємозв'язок між ступенем порушення гормонального гомеостазу та особливостями клінічного перебігу лейоміоми матки.

У роботі вперше системно вивчено морфологічні та імуногістохімічні особливості структури лейоматозних вузлів з урахуванням показників чутливості рецепторного апарату матки до статевих стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку.

Вперше доведено та науково-обґрунтовано необхідність впровадження диференційованої етапної системи ведення жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки з урахуванням сучасних методів діагностики стану гормонального гомеостазу і застосування патогенетично обґрунтованих методів корекції, що дозволяє покращити якість життя, зберегти і відновити репродуктивний потенціал даного контингенту жінок.

Вперше визначено, що жінкам які планують вагітність після проведення хірургічного лікування доцільно застосовувати клініко-морфологічно обґрунтовану гормонотерапію, з урахуванням даних динаміки гормонального гомеостазу та імуногістохімічного дослідження рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів комплексного клініко-лабораторного та морфо-функціонального обстеження розроблено та впроваджено в практику патогенетично обґрунтовану схему

гормонального лікування для жінок з лейоміомою матки з урахуванням клініко-морфофункціональних особливостей і характеру змін гормонального балансу, а також систему післяопераційного реабілітаційного ведення даного контингенту жінок, що в подальшому забезпечить підвищення ефективності лікування, знизить частоту побічних реакцій та рецидивів, сприятиме відновленню репродуктивної функції.

Впровадження результатів дослідження. Отримані результати дослідження та система ведення жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки впроваджено в клінічну практику Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, КНП «Київський міський пологовий будинок № 3», клініки Академічний Медичний Центр, м. Київ. Також, дисертаційні дослідження включено до програм лекцій та практичних занять кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок. Дисертанткою особисто проведено інформаційно-патентний пошук, самостійно зроблено аналітичний огляд джерел науково-медичної інформації щодо вивчення сучасного стану проблеми жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Сумісно з науковим керівником обрано тему та визначено напрямки проведення дисертаційного дослідження.

Під час виконання дослідження особисто виконано планування роботи, проведено клінічний відбір та спостереження за хворими, вивчено анамнез, проведено аналіз та систематизовано отримані під час дослідження матеріали. Автором самостійно здійснено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано наукові положення та практичні рекомендації.

У спільних публікаціях автору належать дані клінічно-інструментального обстеження та їх аналіз. Ідеї та результати досліджень співавторів публікацій використані дисертанткою не були.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені і обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Статеві розлади: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції» (14-15 квітня 2016 року, м. Львів), тема: «Особливості сексуального життя жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки» (стендова доповідь); Німецько-українському конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (26 квітня 2018 року, м. Київ), тема: «Гіперплазія ендометрію: від діагностики до лікувальної стратегії» (доповідь); III Німецько-українському конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (30-31 травня 2019 року, м. Одеса), тема: «Клініко-морфологічне обґрунтування гормональної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» (доповідь); науково-практичній конференції «Здоров'я жінки XXI століття» (14 листопада 2019 року, м. Київ), тема: «Клініко-морфологічне обґрунтування диференціального лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія» (доповідь).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових статей, з них 2 – одноосібно, 2 – англійською мовою, 5 робіт у наукових фахових виданнях України відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 1 – у закордонному періодичному науковому виданні, 1 – у закордонному наукометричному виданні SCOPUS (Georgia, 2019), 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу (Естонія, 2020). Крім того опубліковано 1 тези доповідей за матеріалами конгресів та науково-практичних конференцій, 1 стендову доповідь в матеріалах науково-практичної конференції та отримано деклараційний патент на корисну модель, зареєстрований у Державному реєстрі патентів України на винаходи «Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» №69885 від 10.05.2012.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 131 сторінці комп'ютерного тексту, що складається зі вступу, огляду літератури, методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Роботу ілюстровано 21 рисунком та

26 таблицями. Список використаних джерел налічує 210 літературних посилань на 18 сторінках: 101 кирилицею і 109 латиницею.

РОЗДІЛ I

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Міома матки – доброякісна гормонозалежна пухлина, яка розвивається в м'язовому шарі матки і займає особливе місце в структурі пухлин жіночої статеві сфери: вона складає 10-20% усієї гінекологічної патології і діагностується у 20-25% жінок репродуктивного віку. Відомо, що кожна 4-5 жінка в світі страждає на міому матки [4, 5]. Щорічний рівень первинної ультразвукової діагностики міом матки для когорти жінок у віці від 25 до 44 років складає 12,8% на 1000 жінок/років [110]. Наявність міоми часто є причиною порушення менструальної, секреторної і генеративної функцій, стає причиною маткових кровотеч та інших ускладнень (в тому числі перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду), а також є однією з причин непліддя.

Раніше вважалось, що міома матки – це хвороба жінок пізнього репродуктивного (35-45 років) і перименопаузального (46-55 років) віку. В наш час відмічено «омолодження» цього захворювання - 80% жінок у віці 30-40 років мають високий ризик захворіти на міому матки, нерідко виявляють міому матки в 20-30-річному віці і молодше, що, на думку більшості фахівців, набуває загрозливого характеру. Не дивлячись на значний прогрес у діагностиці міоми матки і численні гіпотези, що пояснюють її виникнення і перебіг, захворювання продовжує залишатися найбільш частою причиною операцій в гінекології, складаючи 80% планових хірургічних втручань [2].

Міома становить майже 95% всіх доброякісних пухлин жіночих статевих органів [3]. Залежно від співвідношення паренхіми і стромы ця пухлина раніше мала різні назви: міома, фіброма, фіброміома. Проте беручи до уваги, що вузли міоми частіше розвиваються саме з м'язової клітини, тобто мають моноклональне походження, більш правильним вважають термін – лейоміома матки (ЛМ) [1].

Згідно сучасних уявлень, міому матки розглядають як доброякісну, гормонально контрольовану гіперплазію м'язових елементів мезенхімального походження [1, 7].

За даними Могилевського Д.М. [152], ЛМ розвивається переважно у жінок, які використовували внутрішньоматкову контрацепцію понад 5 років, не вагітніли або мали в анамнезі більше 2 штучних абортів. Підвищення нервово-психічного напруження, астенізації та рівня реактивної тривожності у жінок з ЛМ вказує на стан психологічної дезадаптації як одну з причин та важливу ланку в механізмі розвитку цієї патології [154].

Виділяють основні фактори ризику, які сприяють виникненню ЛМ: пізні менархе, рясні менструації, висока частота артіфіційних абортів, наявність екстрагенітальної патології, особливо судинної, а також гінекологічних захворювань [8]. При оцінці ризику виникнення міоми матки простежується генетична схильність за аутосомно-рецесивним типом наслідування [9].

Згідно з даними робіт щодо морфології жіночої репродуктивної системи, проведеним ще у 30-і роки минулого століття К.П. Улезко-Строгановою, утворення зачатків міоматозних вузлів відбувається на ембріональному етапі, що підтверджено подальшими дослідженнями. За даними Rein M. S., Friedman A. J., Pandian M. R., Heffner L. J. [10], розвиток систем гладеньком'язових клітин мезодермального походження (мюлерів проток) протягом внутрішньоутробного періоду відбувається до 30 тижнів, в той час як диференціювання гладеньком'язових клітин ендодермального походження (шлунково-кишковий тракт) закінчується в 12 тижнів. Недиференційовані клітини, які потім проліферують і диференціюються в гладенько-м'язові клітини матки, протягом тривалого періоду внутрішньоутробного розвитку можуть впливати численні фактори з боку організму матері (тропні гормони, статеві стероїди, фактори росту) і навколишнього середовища. Саме малодиференційовані клітини, які зазнали вплив зовнішніх факторів в період внутрішньоутробного розвитку, стають попередниками міом. Клітини-попередники зберігаються в міометрії і починають

зростати після менархе. Їх ріст триває багато років на тлі вираженої активності яєчників під дією як естрогенів, так і прогестерону [11].

Таким чином, розвиток міом відбувається із зон росту, розташованих зазвичай навколо тонкостінної судини. Початкові клітини міоми диференціюються в міофібробласти, які потім трансформуються в міобласти і фібробласти [17].

Згідно сучасних даних, залежно від клітин-попередників міома матки може бути судинною, епітеліоїдною, аденоматозною, інтравенозною [1].

В основі пато- і морфогенезу міоми матки лежать процеси ангиогенезу, ступінь активності яких залежить від клініко-морфологічного варіанту міоми матки (проста, проліферуюча) і які визначають ці варіанти розвитку. Для проліферативної міоми характерними є активні процеси ангиогенезу, які зумовлюють численні ділянки неоваскуляризації (судини синусоїдного типу) і формування «зон росту» - зачатків міоматозних вузлів, як в самих вузлах, так і в оточуючому їх міометрії. В простій міомі матки ці процеси виражені слабо і документуються наявністю субкапсулярних «зон росту» у вузлах і їх відсутністю в оточуючому вузли міометрії [212].

Розвиток пухлини від «початку росту» і мікроскопічного вузлика без ознак клітинного диференціювання до макроскопічного вузла, що визначається при бімануальному дослідженні або за допомогою УЗД, займає до 5 років [6].

В літературних джерелах наводяться дані щодо поєднання міоми матки з екстрагенітальними захворюваннями: ожирінням у 64%, захворюваннями серцево-судинної системи в 60%, порушеннями з боку шлунково-кишково-печінкового комплексу в 40%, гіпертонічною хворобою в 19%, неврозама і неврозоподібними станами в 11%, ендокринопатіями – в 4,5% спостережень [13, 14, 15, 16, 20].

ЛМ нерідко поєднується з іншими доброякісними процесами: поєднання міоми і ендометріозу матки виявляється в 29 – 85% гінекологічних хворих, а поєднання гіперплазії ендометрія, міоми та аденоміозу відмічено в 30–36%

спостережень [168, 169, 170]. Також часто спостерігається поєднання ЛМ з дисгормональними захворюваннями молочної та щитовидної залоз [166, 167].

За даними Baban R. S., Al-Zuheiri S. T., Farid Y. Y. [45], для жінок з ЛМ є характерними порушення менструальної функції за типом альгодисменореї (34%), гіперполіменореї (28%) і меноррагій (14%); штучні (26%) та мимовільні аборти (26%) в анамнезі, первинна (48%) і вторинна (40%) неплодність.

У патогенезі ЛМ дослідники відводять значне місце гормональному дисбалансу стероїдних гормонів та їх рецепторів, гонадотропних гормонів, розвитку вторинного імунодефіциту, порушенням функції щитоподібної залози і кори наднирників, спадковості та іншим факторам, які слугують фоном для розвитку патологічного процесу в матці [194, 204]. Прогрес медико-біологічних наук, досягнутий протягом останніх років, дав можливість зробити значний крок уперед у вивченні етіології та патогенезу ЛМ [157, 158, 159].

Лейоміоми матки за своїм розташуванням можуть бути типовими та атиповими. Типові, в свою чергу, поділяють на субсерозні, інтрамуральні і субмукозні. Субмукозними міомами є ті пухлини, які деформують порожнину матки. Їх поділяють на 3 підтипи: 0 ступінь (пухлина на ніжці без інтрамурального компонента), I ступінь (на широкій основі з інтрамуральним компонентом <50%), II ступінь (на широкій основі з інтрамуральним компонентом >50%). Міома, яка не деформує порожнину матки і менше 50% її об'єму виступає над серозною поверхнею матки, розцінюється як інтрамуральна пухлина. Субсерозними вважаються ті міоми, при яких понад 50% об'єму пухлини виступає поверх серозного покриву матки. Субсерозні міоми можуть бути на ніжці або на широкій основі [113].

Клінічні прояви ЛМ певною мірою залежать від морфо-функціонального типу пухлини: «фіброзним» пухлинам більш притаманний малосимптомний перебіг при великих їх розмірах, тоді як «м'язові» супроводжуються більш вираженою клінічною симптоматикою, особливо больовим синдромом, навіть при незначних розмірах. Для «м'язових» характерними є упорядковано розташовані гладеньком'язові клітини на тлі незначного розвитку

екстрацелюлярного матриксу з великою кількістю судин без явищ склерозу та активним неоангіогенезом [152].

Патоморфологічне дослідження міоматозних вузлів [45] в 25% виявило, що гістологічно міоматозні вузли чітко відмежовані від концентрично розміщених шарів м'язових клітин із сполучнотканинними прошарками, в 75% відмічалась наявність веретеноподібних гладеньком'язових клітин з товстими прошарками щільної сполучної тканини.

Виділяють прості і проліферуючі міоми матки. Останні зустрічаються у кожної четвертої хворої. Відмічено, що проліферуючі міоми в два рази частіше зустрічаються у хворих з пухлинами, що швидко ростуть, ніж при помірному або повільному темпі росту пухлини [18, 19].

Клінічними особливостями простої ЛМ є тривалий безсимптомний перебіг, невеликі розміри міоматозних вузлів, що мають частіше підочеревинно-м'язову локалізацію і повільні темпи росту (97%). Пацієнтки з швидким ростом ЛМ (клітинна, мітотично активна міома) знаходяться, переважно, в репродуктивному віці. Проліферуюча міома, як правило, завжди множинна, з переважно міжм'язовою і підслизовою локалізацією міоматозних вузлів; симптоматична, швидко росте і часто поєднується з гіперпластичними процесами в ендометрії і кістами яєчників [142, 143, 144].

Проліферуюча міома матки з точки зору особливостей ангіогенезу і ангіоархітекτονіки характеризується багатою васкуляризацією, наявністю численних «судинних ніжок» (5 і більше), множинними судинами синусоїдного типу із зонами росту як в самих вузлах, так і в навколишньому міометрії. Для простої міоми матки характерними є помірна васкуляризація, наявність нечисленних «судинних ніжок» (1 - 2, рідше до 5), поодинокі синусоїдні судини із зонами росту, розташованими в основному субкапсулярно в міоматозних вузлах та їх відсутність в оточуючому міому міометрії [212].

Таким чином, міоми можуть бути безсимптомними або поєднуватися з різними симптомами, які зазвичай обумовлені локалізацією, розміром і кількістю вузлів. Жінки з міомами страждають на аномальні маткові кровотечі,

гіперменорею, тазовий біль, дизурію, дисменорею, непліддя, звичні викидні та передчасні пологи. Так, більше ніж 40% жінок як основний симптом відзначають кровотечі понад 8 днів і/або більше 4 днів рясні кровотечі в менструальний період [114]. Про наявність тазового болю протягом більше 8 днів в місяць повідомляли 45% жінок і 74% скаржилися на дискомфорт. Біль, пов'язаний з міомою, може бути циклічним (що проявляється як дисменорея) або нециклічним (включаючи, перш за все, ознаки, пов'язані з компресією збільшеної матки) [114].

Міоми, особливо субмукозні, можуть обумовлювати непліддя. Частота виявлення міом у жінок з первинним безпліддям на 13% вище, ніж в загальній популяції [119]. Абсолютно очевидно, що міоми несприятливо впливають на фертильність.

Міоми можуть спровокувати ряд ускладнень вагітності. У вагітних з міомами вищим є ризик передчасних пологів, відшарування плаценти та інших ускладнень вагітності; ризик кесарева розтину для них також підвищений [115, 116]. Частота викиднів вища, коли імплантація відбувається на поверхні субмукозної міоми. Міоми, розташовані в безпосередній близькості від плаценти, обумовлюють ранні кровотечі при вагітності і викидні [126]. F. Alessandri відмічає [127] в I триместрі близько 40% викиднів, а в II триместрі – 17% у жінок з інтрамуральними і субсерозними міомами.

Симптоми, пов'язані з міомою, можуть значно впливати на якість життя пацієнток. Такі симптоми, як маткова кровотеча, анемія, біль, стискання суміжних органів, спричиняють значне зниження фізичного здоров'я жінки та погіршення її психоемоційного стану [155, 156].

На основі дослідження ультраструктури міоми матки було запропоновано [21] наступне трактування процесів, що відбуваються в міоматозній тканині: спочатку розлади мікроциркуляції і наростання тканинної гіпоксії обумовлюють компенсаторні зміни у гладеньком'язових клітинах (збільшення гладкої цитоплазматичної мережі, зростання числа мітохондрій, їх набухання тощо), потім настає декомпенсація (ішемічні зони в мітохондріях, ліпідне переродження,

злипання мікрофібрил, вакуолізація ядра, дифузний набряк); надалі розвивається набряк і починається руйнування клітин.

За даними Савельєва Г. М. [144], стромально-паренхіматозні взаємовідносини грають важливу роль в механізмі росту ЛМ, різні гістологічні типи лейоміоми відрізняються різним складом, характером і кількістю строми, що обумовлює відмінності механізмів їх зростання і розвитку. Молекулярно-біологічні особливості стромального компонента обумовлені видом ЛМ: у простій міомі - переважанням апоптозу над проліферацією фібробластичних елементів строми, низьким рівнем експресії факторів росту клітинами строми і неоангіогенезу; у клітинній - незначним переважанням процесів проліферації над апоптозом фібробластичних елементів строми; у мітотично активній - значним переважанням процесів проліферації над апоптозом фібробластичних елементів строми, а також вираженим процесом експресії факторів росту і неоангіогенезу, що і є однією з основних умов росту даної пухлини [142, 143].

Виявлена залежність кровопостачання міоматозних вузлів від їх величини і локалізації. У вузлах більше 3,0 см відмічено зниження індексу резистентності (ІР) та індексу пульсації (ІП), і підвищення локальної швидкості кровоплину (ЛШК); у вузлах менше 3,0 см - протилежні показники. Найбільш висока швидкість кровоплину характерна для вузлів, розташованих в дні і тілі матки, найменша - в ділянці перишийка. Характерними для ЛМ особливостями регіонарної гемодинаміки є слабо розвинуте кровопостачання вузла з правильним розташуванням судин і наявністю перифіброїдного сплетення: візуалізацією однієї судинної ніжки та аркуатної артерії по периферії вузла, а також нижча швидкість кровоплину та вищі показники циркуляторного опору (ІР – $0,69 \pm 0,04$ та ІП – $1,29 \pm 0,07$) [165].

Виділяють три патогенетичні варіанти розвитку міоми матки: з втягненням в патологічний процес гіпоталамо-гіпофізарної системи, з вираженими порушеннями функції яєчників і переважними змінами функції матки. У хворих відзначається гіперсекреція фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) на 5-7 день менструального циклу і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) на 14 день з одночасним

зниженням екскреції лютеотропного гормону (ЛТГ) на 21-24 день циклу, естрогенів і прегнандіолу – протягом всього менструального циклу [22]. Участь в патологічному процесі гіпоталамо-гіпофізарної системи підтверджується частим поєднанням міоми матки з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушенням функції щитоподібної залози [23].

Отримані у дослідженні дані [44] свідчать про істотні порушення гіпоталамо-гіпофізарних зв'язків у хворих з міомою матки. Відмічено збільшення вмісту ФСГ в ранній фолікулярній фазі майже в 4-6 разів у порівнянні зі здоровими жінками. У ранній фолікулярній фазі виявлено вищий рівень ЛГ (майже в 2-3 рази) відносно здорових жінок. Така ж сама тенденція спостерігалась і в періовуляторному періоді, коли концентрація гормонів була значно вищою, ніж у здорових жінок, але швидкість зростання у них була значно меншою. Якщо у здорових жінок рівень ЛГ у сироватці крові на 14-15 день зростав в 4,5 рази порівняно з ранньою фолікулярною фазою, то у жінок з лейоміомою – в 1,2. При визначенні співвідношення ЛГ/ФСГ встановлено, що у здорових жінок воно наближається до 1, то у жінок з лейоміомою – 0,43-0,47 [44, 45].

Під час аналізу показників гормонального гомеостазу залежно від морфологічної структури пухлини у випадках переважання гладеньком'язового компоненту виявлено вищі концентрації ЛГ, ФСГ, естрадіолу, прогестерону, тестостерону і С-пептиду в сироватці крові, ніж у жінок з лейоміомою матки «фіброзного» типу [152].

Особливості гормонального статусу займають одно з провідних місць у проблемі ЛМ. Підкреслюють, що для ЛМ на тлі майже нормальних концентрацій гормонів у загальному кров'яному руслі є характерними значні порушення локального гормонального гомеостазу у вигляді відносної гіперестрогенії на тлі зниження концентрації прогестерону, локальної гіперпролактинемії, та підвищення вмісту соматомедину як в артеріальних, так і у венозних судинах матки [165].

Традиційні дані щодо провідної ролі естрогенів у патогенезі міоми матки підтверджуються результатами сучасних досліджень. Імуногістохімічні

дослідження ендо- і міометрію встановили, що експресія рецепторів естрогенів у вогнищах ЛМ відмічена, в основному, в цитоплазмі гладеньких м'язових волокон, а в ядрах не визначалась, при цьому реакція на рецепторах прогестерону виявлена в основному в цитоплазмі залозистих структур [44, 45].

Вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону в тканині міоми є вищим, ніж у незміненому міометрії. Вміст естрогенів у разі міоми матки вивчався багатьма дослідниками, але висновки, що були отримані, виявились суперечливими. На думку ряду дослідників, значення має не стільки кількість естрогену, що виділяється, скільки порушення екскреції і метаболічного перетворення, а також порушення якісного співвідношення між фракціями естрогенів [31, 32, 33]. Проведені Г.А. Палладі і співавторами у 2008 році дослідження [30] показали, що екскреція естрогену з добовою сечею у хворих на міому матки залежить від величини пухлини і характеру менструального циклу. Тканина міоми містить значно більше рецепторів до естрадіолу і прогестерону, ніж нормальна тканина міометрію. Внутрішньоклітинні рецептори статевих гормонів регулюють функцію міометрію на рівні геному. Встановлено наявність рецепторів естрадіолу та прогестерону в 50-60% вузлів лейоміоми і тільки до прогестерону – в 25-30% спостережень [50]. За даними М. Liang [40] вміст естрогенових рецепторів у міомі і нормальному міометрії не має суттєвих відмінностей, в той час як вміст прогестеронових рецепторів у міомі вищий, ніж у звичайному міометрії. Виявлено, що всі тканини матки у жінок, які страждають на міому, реагують на коливання рівня статевих гормонів змінами концентрації своїх рецепторів; естрадіол індукує утворення спочатку своїх рецепторів, а підвищення рівня прогестерону в крові призводить до зниження і естрогенових, і прогестеронових рецепторів. За особливостями концентрації рецепторів естрадіолу і прогестерону та їх реакції на зміни гормональної стимуляції протягом циклу міома значно ближча до ендометрію, ніж до міометрію. Це, на думку авторів, обумовлює її більшу, ніж у міометрії, потенцію росту при однаковому рівні гормонемії [40, 41].

При дослідженні особливостей екскреції естрогенів і прогестерону при лейоміомі [44] встановлено, що високий рівень естрадіолу в динаміці

менструального циклу збільшувався в перiovуляторному періоді і залишався високим на 20-22 дні циклу. При аналізі вмісту прогестерону встановлено різку недостатність прогестерону в перiovуляторному періоді та в лютеїновій фазі. Якщо для здорових жінок характерним є 10-кратний приріст прогестерону в динаміці менструального циклу, то для хворих на ЛМ – трьохкратний.

У дослідженнях останніх років з'явилися повідомлення, що естрогени і прогестерон впливають на процеси виникнення і росту міоми матки опосередковано через поліпептидні фактори росту, які регулюють проліферацію і апоптоз, а також функціональний стан гладеньких м'язових клітин (секреція компонентів екстрацелюлярного матриксу, експресія різних рецепторів, скорочувальна активність, міжклітинні контакти тощо) [11, 52, 53, 54, 55].

При імуногістохімічному дослідженні у вогнищах лейоміоми встановлено, що експресія рецепторів естрогенів відмічалась, в основному, в цитоплазмі гладеньких м'язових волокон (1, рідше 1,5 бала), в ядрах – не визначалась. При цьому, імуногістохімічну реакцію на рецептори естрогенів і прогестерону виявлено, в основному, в цитоплазмі залозистих структур (0.5-1 бал), або вона не визначалась. Більш висока експресія рецепторів відмічена в ядрах стромальних клітин [44].

Зміни гормональних співвідношень не є єдиними факторами розвитку лейоміоми [11]. Недостатньо вивченими залишаються питання щодо ролі локальної гіпергормонемії у патоморфозі ЛМ. Так, згідно дослідженню Т. Марго [51], концентрація жіночих статевих гормонів у крові кубітальної вени та маткових судин у жінок репродуктивного віку з ЛМ не відрізняється від аналогічних показників у здорових жінок відповідного віку. Підвищена концентрація тестостерону у загальному і локальному кровоплинні маткових судин у жінок пізнього репродуктивного віку щодо показників в активній фазі репродукції свідчить про участь гормону в патогенетичних механізмах розвитку міоми матки у жінок старшої вікової групи.

У тканинах міом матки значно підвищена активність ароматази в порівнянні з незміненим міометрієм [101, 102]. Доведено [103], що гладеньком'язові клітини

міом в культурі здатні ароматизувати андростендіон в естроген. Рівні ароматозної матричної ДНК в тканинах міом в 1,5-25 вище, ніж в навколишньому міометрії. Ароматаза є мікросомальним цитохромом P450, гемопротейнівміщуючим ензимним комплексом (позначається P450arom, продукт гена Cyp19), який каталізує стадію, що обмежує об'єм продукції естрогену, тобто перетворення андростендіону і тестостерону через 3 проміжних етапи гідроксилування в естрон і естрадіол, відповідно.

Таким чином, у жінок фертильного віку з лейоміомою матки має місце дисбаланс гормонального гомеостазу гіпофізарно-яєчникової системи, який проявляється гіперестрогенією протягом всього менструального циклу, відносним або абсолютним зменшенням прогестерону в лютеїнову фазу (трьохкратний приріст проти десятикратного в нормі), підвищенням фолікулостимулюючого (в 4-6 разів) і лютеїнізуючого (в 2-3 рази) гормонів, монотонністю їх виділення.

Для виявлення міоми, визначення її локалізації і виключення злякисності процесу використовується широкий арсенал візуальних методів: УЗД, доплерографія (ДГ), 3D-ультразвукова томографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), гідросонографія (ГСГ), ангіографія; актуальними залишаються гістероскопія і лапароскопія [56, 57, 58].

Ультразвуковий моніторинг доброякісних пухлин матки дозволяє встановити не тільки анатомічні і функціональні зміни внутрішніх статевих органів, але дає можливість визначити основну причину захворювання, локалізацію і глибину ушкодження матки, спрогнозувати подальшу тактику обстеження і лікування, спрямовану на збереження і відновлення репродуктивної функції [45].

Найбільш значущим методом діагностики є УЗД з використанням трансвагінальних датчиків. Ультразвукове сканування органів малого тазу є високоінформативним методом неінвазивного дослідження жінок з лейоміомою матки (92%) [45].

За даним Курашвілі Ю.Б., Саламадина Г.Е., Чмир Є.Н., Батаршина О.І. [61], більш характерними УЗ-ознаками лейоміоми з переважанням сполучнотканинного компоненту вважають вузлову форму з наявністю невеликої

кількості вузлів, переважно субсерозної локалізації, найчастіше по бічних стінках та біля дна матки, здебільшого ізоехогенних або підвищеної ехогенності, нерідко з наявністю ознак деструкції – свіжих (анехогенні порожнини) або старих (гіперехогенні включення та кальцинати). Для міом з переважанням гладеньком'язового компонента характерні множинні вузлові або дифузні форми, переважно інтрамуральне, субмокозне розташування вузлів або тенденція до центрипетального їх росту по передній або задній стінках матки, нерідко – перешийкова локалізація, знижена ехогенність без ознак деструкції.

Можливості ультразвукової оцінки міоми в значній мірі зросли з впровадженням ГСГ [58]. Даний метод широко використовується перед проведенням трансцервікальної резекції міоматозних вузлів, оскільки дає важливу інформацію і дозволяє мінімізувати операційні ризики. При ГСГ визначається тип субмокозного вузла, його локалізація щодо внутрішнього вічка і маткових кутів, оцінюється товщина міометрію до серозного покриву матки, а також чіткіше виявляється ложе інтерстиційно-субсерозних вузлів, уточнюється їх близькість до порожнини матки. Якість візуальної оцінки патології підвищується за рахунок створення ефекту акустичного вікна у порожнині матки. Чутливість ГСГ при діагностиці локалізації міоми матки досягає 100%.

Ендоскопічні методи дослідження (лапароскопія, гістероскопія та їх поєднання) у жінок фертильного віку з доброякісними пухлинами матки є «золотим стандартом» діагностики і надають можливість вирішити питання подальшої тактики лікування, а у 80% випадків дозволяють провести органозберігаючі операції, у 65% - відновити репродуктивну функцію [171].

Особливостями регіонарної гемодинаміки ЛМ з переважанням сполучної тканини вважають правильне розташування судин з наявністю однієї судинної ніжки та радіальної артерії, від якої відходять термінальні гілки, візуалізацію переважно периферичного кровоплину та більший судинний опір і резистентність судин. Міоми з переважанням м'язового компонента характеризуються більш розвинутим кровоплином з наявністю декількох судинних ніжок, хаотичним

розташуванням судин та візуалізацією активної кровоплини як по периферії, так і в центрі пухлини з меншим судинним опором [61, 152].

Існує багато суперечок стосовно чітких клінічних та патоморфологічних критеріїв прогнозування рецидивування пухлини, а також щодо потенціалу малігнізації міоми, що є важливим при вирішенні можливостей застосування органозберігаючих методів лікування [172, 173, 174, 175]. Загальноприйнятою є думка, що ймовірність малігнізації лейоміоми матки дуже низька, але існують дані, що злоякісна трансформація їх у лейоміосаркому становить 1/3-1/2 всіх сарком тіла матки. Також при гістологічному дослідженні зразків тканини матки пацієнток з лейоміосаркомою часто виявляють асоціацію з лейоміомою [176, 177, 178].

Імуногістохімічними дослідженнями було виявлено [61], що в тканині ЛМ з переважанням гладеньком'язового компонента значно частіше спостерігається експресія рецепторів проліферативного клітинного нуклеарного антигену (PCNA), який є маркером справжнього пухлинного росту, та канцер ембріонального антигену. Деякі специфічні субтипи ЛМ набувають рис, характерних для злоякісних пухлин [179, 180, 181]. До таких типів належать атипова, целюлярна, целюлярна з геморагічним синдромом, так звана «апоплектична», мітотично активна, епітеліоїдна та міксоїдна лейоміоми [176].

Атипова (химерна, плеоморфна, симпластична) лейоміома характеризується наявністю клітинної атипії за рахунок присутності дифузно або фокально розташованих клітин з гіперхромними ядрами різного розміру та форми, інколи декількома ядрами [182].

Целюлярна ЛМ має надзвичайно розвинену клітинну структуру, макроскопічна, гістологічна картина та локалізація пухлини подібні до таких при ендометріальному стромальному вузлі, а в деяких випадках і до саркоми ендометріальної стромати низького ступеня злоякісності, завдяки невиразності в останній ядерного поліморфізму та відсутності велетенських клітин [183]. Мітотично активна лейоміома характеризується підвищеним мітотичним індексом: від 4 до 20 мітозів у 10 полях зору. Епітеліоїдна лейоміома складається

переважно з округлих епітеліоподібних клітин зі світлою цитоплазмою, може спостерігатися клітинна атипія, при встановленні діагнозу слід виключити злоякісні пухлини епітеліального походження [179, 184]. Міксоїдна (міксоматозна) лейоміома, розвиток якої часто пов'язаний з вагітністю, потребує особливої уваги, оскільки поєднання міксоїдної диференціації пухлини з інфільтративним ростом, мітотичною активністю або клітинною атипією є дуже несприятливою прогностичною ознакою [185, 186].

Перераховані ознаки різних типів ЛМ становлять труднощі для диференціальної діагностики з лейоміосаркомами та іншими пухлинами матки не гладеньком'язового походження, тому що можливості гістологічного дослідження в таких випадках не дозволяють дати остаточну відповідь на питання щодо походження пухлинних клітин та їх злоякісного потенціалу [175, 187]. З огляду на це триває пошук нових діагностичних критеріїв, які сприятимуть вирішенню існуючих проблем в діагностиці ЛМ [188].

Так, дослідження показали, що ЛМ, як правило, є негативною пухлиною до прогестеронових рецепторів (PR-), у той час як лейоміоми та гладеньком'язові пухлини з невідомим потенціалом злоякісності у переважній більшості є позитивними пухлинами до прогестеронових рецепторів (PR+). Також рівень експресії естрогенових рецепторів (ER) та PR у лейоміомах значно вищий порівняно з міометрієм тієї ж хворої [29, 189]. Ці особливості рецепторів до стероїдних гормонів дозволяють визнати доречним оцінювання рівня експресії у гладеньком'язових пухлинах матки з метою прогнозування росту пухлини, особливостей перебігу захворювання та гормональної терапії [190].

Визначення рецепторів до стероїдних гормонів проводять за допомогою біохімічного або імуногістохімічного методів. Отримані результати в більшості випадків корелюють між собою, але імуногістохімічний аналіз дає можливість оцінити розподіл та рівень експресії маркерів у пухлинній, а також в оточуючій нормальній тканині [176].

ЛМ відомі як пухлини, що, незважаючи на низьку мітотичну активність, здатні до значного росту, іноді протягом невеликого проміжку часу. Проведені

дослідження показали, що експресія регулятора апоптозу (Bcl-2) в лейоміомах значно вища в порівнянні з оточуючим міометрієм, а також, що експресія Bcl-2 регулюється стероїдними гормонами: прогестерон переважно її підвищує, а дія 17-бета-естрадіолу – знижує [196]. Згідно інших досліджень, пошкодження механізму запуску апоптозу, що проявляється гіперсекрецією Bcl-2 та зниженням експресії білка (Bax), не відіграє важливої ролі в механізмі росту лейоміом [192, 195].

У дослідженні Сидорова І.С. [141] встановлено імуногістохімічні особливості різних гістологічних типів ЛМ: прості ЛМ були побудовані з пучків гладеньком'язових пухлин, хаотично розташованих у розвинутій стромі, міоцити витягнутої форми, середніх розмірів, з невеликими ядрами, фігури мітозу не визначались. У стромі відмічалась невелика кількість судин, переважно синусоїдного типу, часто з склерозованими стінками. У товщі великих вузлів визначались вторинні зміни некротичного та ішемічного характеру. Клітинна ЛМ відрізнялась від простої високою щільністю гладеньком'язових елементів і слабкою вираженістю стромі, яка була представлена лише у вигляді тонкостінних судин капілярного і синусоїдного типів. Мітотично активна ЛМ, як і клітинна, характеризувалась переважанням м'язового компонента з мітотичною активністю біля 5 фігур мітозу при забарвленні гематоксиліном і еозином в 10 полях зору при великому збільшенні. При цьому мітотична активність носила вогнищевий характер і виявлялася у вигляді численних вогнищ проліферації, локалізованих, як правило, навколо судин синусоїдного типу. Значно рідше, ніж при простій міомі, спостерігались вторинні зміни в товщі вузла. ЛМ мікроскопічних розмірів були, як правило, клітинними і мітотично активними і склалися з множинних зон росту, навколо яких розташовувались клітини округлої форми з великими гіперхромними ядрами [141].

Мітотично активна міома матки може зростати за рахунок активації проліферативних процесів [211]. При цьому ріст пухлини може бути також результатом дії сукупності інших факторів – можливого збільшення тривалості

життя самих клітин, зниженого апоптозу і збільшення маси сполучнотканинного компоненту (фібробластів і позаклітинного матриксу) [141].

Таким чином, міома матки – це справжня доброякісна пухлина, оскільки різноманітність клітин знаходиться в межах фенотипового ряду. Збільшення експресії специфічного білка (Ki-67), хоч і свідчить про підвищення проліферативної активності у міоматозних вузлах, що швидко ростуть, супроводжується низьким мітотичним індексом. У доступній нам літературі існують численні, часто суперечливі, дані про роль різних груп маркерів у диференційній діагностиці лейоміом матки [190].

Питання щодо тактики лікування пацієток з ЛМ залишається у центрі уваги вітчизняних та зарубіжних дослідників [162, 163, 164]. Незважаючи на прогрес сучасної фармакології в розробці ефективних препаратів та втілення новітніх технологій, які розширили можливості органозберігаючої терапії цієї доброякісної пухлини, основним в її лікуванні залишається хірургічний і, здебільшого, радикальний метод [160, 161]. У той же час, тенденція останніх років до підвищення захворюваності на ЛМ жінок молодого віку, соціальна активність сучасної жінки та розширення вікових меж фертильного періоду завдяки застосуванню сучасних репродуктивних технологій обумовлюють необхідність перегляду тактики ведення пацієток з даною патологією.

У наш час виділяють чотири підходи до лікування ЛМ: гістеректомія; консервативно-пластичний (міомектомія, з попереднім призначенням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (аГнРГ), емболізацією маткових артерій (ЕМА) на підготовчому етапі); стабільно-регресивний (ЕМА, лапароскопічна оклюзія маткових артерій, використання МРТ з допомогою фокусованого ультразвуку); тимчасово регресивний (застосування аГнРГ, блокаторів рецепторів прогестерону тощо) [88, 89, 90].

Оскільки міома матки належить до гормонозалежних утворень, ведуться розробки патогенетично обґрунтованої терапії з застосуванням засобів тієї або іншої гормональної дії. При проведенні консервативного лікування лейоміом застосовують аГнРГ (золадекс протягом 3-6 місяців) [90], блокатори рецепторів

прогестерону (мефіпристон, гінестрил) – по 50 мг/добу протягом 3-6 місяців [90, 135], селективний модулятор рецепторів прогестерону (уліпрістал) [6], даназол (400 мг 4-6 місяців), ізотурон (по 100 мг), перфінідон, вакцину Ресан, PG 13577, інтерферон А, КОГ [90]. Так, доопераційне застосування золадексу протягом 3-х місяців дозволяє зменшити розміри лейоміоми на 35-50% [136].

Як відомо, використання антигонадотропінів, що мають стероїдну структуру (даназолу, гестрінону), і агоністів гонадоліберинів дозволяє отримати певний ефект у динаміці зростання вузла [65, 66]. Частіше всього використовують гозерелін, трипторелін, бусерелін [67, 68, 69]. Доведено, що ефект від введення гормональних засобів настає після 2-3 щомісячних ін'єкцій. При цьому значно знижується кровоплин у вузлі, що сприяє зменшенню його розміру і полегшує оперативне вилучення міоми. Разом з позитивними моментами відомі і недоліки передопераційної гормональної підготовки агоністами ГнРГ (а-ГнРГ): зміна локалізації міоматозних вузлів здатна спричинити зміну оперативного доступу або надмірне зменшення розмірів невеликих інтерстиціальних вузлів (мимовільне маскування), у свою чергу, може утруднити їх візуалізацію і повноцінність виконання операції. Побічні ефекти а-ГнРГ у вигляді симптомів індукованої постменопаузи (припливів, пітливості, дратівливості, підвищення артеріального тиску, дизурії, сухості піхви, зниження лібідо, погіршення пам'яті і уваги, головного болю тощо) також обмежують їх застосування [70].

Поліпшенню клінічної симптоматики, що проявляється зменшенням величини міоматозних вузлів, визнають призначення інгібіторів ароматази (ІА) пацієнткам з міомами матки як репродуктивного віку, так і в період менопаузи.

За даними Moorman P. G., Schildkraut J. M., Myers E. R. [109], у 12 з 17 пацієнток, які отримували нестероїдні інгібітори ароматази, у результаті лікування спостерігалось зменшення об'єму домінуючих міоматозних вузлів на $41 \pm 8,6\%$ від початкового (25-67%). У інших 5 пацієнток цієї групи не було виявлено значущої зміни величини міом. Подальші рандомізовані дослідження по застосуванню ІА при пухлинних захворюваннях матки сприятимуть оптимізації

ведення пацієнок з міомами матки і можуть обмежувати частоту радикальних хірургічних втручань [109].

Не завжди призначена гормональна терапія призводить до бажаного результату, що свідчить про недостатнє патогенетичне підґрунтя гормональної терапії, не враховується взаємозв'язок гормонального гомеостазу та рецепторного апарату в гормонозалежних структурах у жінок з ЛМ, що, в свою чергу, підвищує відсоток оперативних втручань і нерідко позбавляє жінку дітородної функції. Лапароскопічні міомектомії також знижують ризик розвитку післяопераційних злук. У пацієнок після міомектомій злуки виникають в 40% випадків, що призводять до післяопераційного болю і непліддя. Протизлукові засоби (гіалуронова кислота, пористі політетрафторетилени, гідрогелі тощо) можуть бути запропоновані для профілактики, але досі немає доказових підтверджень для їх рутинного застосування [132].

Лапароскопічна міомектомія залишається предметом дискусій, особливо при великих інтрамуральних міомах. Операція має репутацію складного, тривалого за часом, із значною крововтратою і високим ризиком конверсії втручання.

Для зменшення розмірів міоматозних вузлів і, отже, зменшення розмірів їх ложа в передопераційному періоді використовується гормональна підготовка а-ГнРГ [73]. Ефект редукції артеріального кровоплину в міомі може досягатися також без використання гормональних препаратів. Для цього проводиться ендоскопічне білатеральне лігування маткових артерій, після чого практично безкровно виконується міомектомія. Такий підготовчий етап виправданий тоді, коли є міоматозні вузли значних розмірів з локалізацією на бічній стінці матки [70].

При порівнянні репродуктивної функції жінок після міомектомії лапароскопічним і лапаротомічним доступами [70] визначено, що у пацієнок, що перенесли лапаротомію, вона складала 80,6%. Після лапароскопічної операції частота настання вагітності складала 60%. При чому необхідно врахувати, що лапаротомії піддавалися пацієнтки з великим об'ємом міоматозного вузла. Було також відмічено, що фертильність знижується у міру збільшення числа видалених

субсерозних вузлів. Сприятливу дію на настання вагітності має передопераційна підготовка а-ГнРГ. Так, частота настання вагітності у хворих, що отримували в якості передопераційної підготовки а-ГнРГ, була в 1,8 рази вищою, ніж у контрольній групі.

Перебіг вагітності у пацієнок, що перенесли лапароскопічну і лапаротомічну міомектомію, суттєво не відрізняється. Найбільш частим ускладненням є загроза переривання вагітності: у першому триместрі у 89,8 і 69,05% відповідно, в другому триместрі у 75,5 і 45,2%; впродовж всієї вагітності у 30,6 і 21,4% [73, 74].

Спосіб розродження більшою мірою визначається наявністю рубця на матці [75].

Питання про повноцінність рубця на матці після лапароскопічної міомектомії є надзвичайно важливим [79].

На сьогодні радикальні операції виконуються в 70-80,7% випадків, а міомектомії – у 8,2-18,9%. Лапароскопічно може бути виконано 65-80% міомектомій, які розділяють на: міомектомії, що виконуються виключно лапароскопічним методом; міомектомії, що виконуються трансвагінально з лапароскопічною асистенцією; комбіновані міомектомії (лапароскопічні та гістерорезектоскопічні) [91, 92, 93, 94].

До факторів, що унеможливають виконання міомектомій лапароскопічним доступом, належать великі (>11 см) та множинні міоматозні вузли [95].

Таким чином, у наш час концепція клініки, діагностики, тактики ведення, пато- і морфогенезу лейоміоми матки детально обговорюється в літературі. Проте, багато питань, присвячених даній проблемі, залишаються дискусійними і маловивченими.

Основним методом лікування лейоміоми матки залишається хірургічний, при цьому радикальні операції виконуються у 80,0% хворих. Ризик розвитку інтра- й післяопераційних ускладнень та розвиток «синдрому хірургічної менопаузи» після радикальної гістеректомії зумовлює необхідність більш виваженого підходу до вибору хірургічного методу лікування лейоміоми матки. Все частіше застосовуються мініінвазивні органозберігаючі методи лікування лейоміоми

матки, такі як емболізація маткових артерій, використання високочастотного ультразвуку та консервативні методики. При виборі тактики лікування сьогодні недостатньо враховується гістологічний тип лейоміоми матки. Відомо, що різні гістологічні типи лейоміоми мають різний проліферативний потенціал, внаслідок чого можуть потребувати різного тактичного підходу до лікування.

У наш час є стійка тенденція до впровадження нових технологій, які дозволяють розширити можливості застосування органозберігаючого лікування при міомі матки. Вибір методу лікування повинен здійснюватись при зваженій оцінці всіх можливих нюансів хірургічного або альтернативного втручання і переслідувати основну мету - збереження здоров'я жінки.

Таким чином, проведений огляд літературних джерел, дає підстави вважати лейоміому матки однією з провідних проблем сьогодення, що обумовлено значною поширеністю (20-25%) і тенденцією до збільшення частоти даної патології у жінок репродуктивного віку. Факторами ризику виникнення лейоміоми є пізні менархе, порушення менструального циклу (51,7%), наявність екстрагенітальної патології, використання внутрішньоматкової контрацепції понад 5 років, наявність в анамнезі абортів (26%) та (27,8%) патологічних пологів. Жінки з лейоміомами частіше мають скарги на наявність хронічного тазового болю (45%), порушення менструальної функції (40%), непліддя (40%) [45]. Частота виявлення лейоміом у жінок з первинним непліддям на 13% вище, ніж у загальній популяції [154]. В патогенезі виникнення лейоми матки значне місце відводиться дисбалансу гонадотропних та стероїдних гормонів, розвитку вторинного імунодефіциту, захворюванням щитоподібної залози і кори наднирників, обтяженій спадковості, тощо [157, 158, 159]. Клінічні прояви лейоміоми матки залежать від морфофункціонального типу пухлин [152]. Для діагностики ЛМ найчастіше застосовуються УЗД, доплерографія, гістероскопія та лапароскопія [56, 57, 58]. Тактика лікування полягає в застосуванні гормонотерапії, малоінвазивного та органозберігаючого оперативного лікування та заходів профілактики [160, 161]. Разом з тим, не дивлячись на прогрес в дослідженнях щодо захворювання на лейоміому матки у жінок репродуктивного

віку, питання діагностики та лікування цієї патології залишаються на сьогодні остаточно не встановленими та дискусійними. Вищенаведене свідчить про необхідність розробки нового підходу до вибору методів лікування з метою ефективного відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічні методи дослідження

Проведене наукове дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика: «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0117U006095).

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Ковенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, наказу МОЗ України № 690 від 23.9.2009р «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» із відповідними змінами та доповненнями згідно наказу МОЗ України від 01.10.2015 № 639 «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08.12.2015 № 520/27965, Настанови з клінічних досліджень МОЗ України « Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008.

Поставлені задачі вирішувалися шляхом проведення аналізу обстеження та лікування 90 жінок репродуктивного віку (І група), хворих на лейоміому матки з інтрамуральними, субсерозними та субмукозними вузлами, які були прооперовані з застосуванням малоінвазивних хірургічних методів в зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії в міській клінічній лікарні № 18 м. Києва та відділу репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Критеріями включення слугували: вік від 20 до 36 років, давність захворювання не більше п'яти років, вузловий

варіант лейоміоми матки, лейоміома матки з субмукозною локалізацією вузла 0 та I типу, відсутність у жінок тяжких ендокринних та аутоімунних захворювань. Критеріями виключення слугували: вік пацієток молодше 20 років та старше 36 років, давність захворювання більше 5 років, дифузний варіант лейоміоми матки, тяжкі ендокринні та аутоімунні захворювання, субмукозні вузли II типу.

Контрольна група (КГ) складалася із 30 практично здорових жінок, які звернулися в клініку для обстеження з приводу непліддя чоловіка. За даними щодо віку, жінки основної та контрольної груп були співставні. Середній вік в основній групі склав $34,2 \pm 1,4$ роки, у контрольній – $33,7 \pm 1,9$.

Жінки I групи дослідження мали лейоміому матки з різним розташуванням лейоматозних вузлів, а саме: 30 - з інтрамурально, 30 - з субсерозно та 30 - з субмукозно розташованими вузлами.

Клінічне дослідження проводилося в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, міській клінічній лікарні № 18 м. Києва з вивченням даних сімейного, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу, детальним вивченням умов праці пацієток, загального соматичного обстеження, гінекологічного дослідження, даних кольпоскопічного та цитологічного обстеження, вмісту гіпофізарно-яєчникових гормонів в сироватці периферичної крові та в локальному кровоплинні.

З отриманих даних анамнезу з'ясовувались перенесені інфекційні захворювання в дитинстві та в період статевого дозрівання, наявність їх ускладнень, особливості преморбідного фону, алергологічного анамнезу, дані попередніх оперативних втручань, особливостей менструальної функції та її порушень, дані статевої і репродуктивної функцій.

При обстеженні визначали загальний стан, тип конституції, ступінь розвитку молочних залоз та ступінь оволошіння.

Під час гінекологічного дослідження визначали стан слизової оболонки піхви, склепінь і шийки матки (форму зовнішнього вічка, старі розриви, пухлини) та проводили забір матеріалу для цитологічного та мікроскопічного досліджень.

Під час огляду в дзеркалах проводили просту і розширену кольпоскопію із застосуванням розчину Люголя та 3% розчину оцтової кислоти за допомогою бінокулярного кольпоскопу OLYMPUS OCS-500 (Японія).

При бімануальному вагінально-абдомінальному дослідженні оцінювали величину, форму матки, визначали стан додатків, склепінь та тазової очеревини.

Під час обстеження для виключення можливої екстрагенітальної патології, усі жінки були оглянуті терапевтом, невропатологом, хірургом, пульмонологом та урологом.

Загальноклінічні лабораторні обстеження проводилися в міській клінічній лікарні № 18 м. Києва та Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та включали загальні аналізи крові і сечі, коагулограму та біохімічний аналіз крові.

Гормональний гомеостаз пацієток I та контрольної груп досліджувався шляхом визначення вмісту в сироватці крові гормонів в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та в лабораторії ТОВ «Сінево Україна» сертифікат №UA 2.002.07076-12: гіпофізарно-яєчникової системи - фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ), естрадіол (Е), прогестерон (П) на 5-7, 12-14, та 21-24 дні менструального циклу. Вміст гормонів у сироватці крові вивчався до та після операції, а також під час оперативного втручання. Забір крові проводили натще з ліктьової вени за допомогою спеціальної одноразової системи, в яку входить голка та пробірка (вакутайнер).

Гормональний гомеостаз досліджувався на автоматичному аналізаторі для імунохімічного аналізу «Cobas e411» (Roche Diagnostics, Швейцарія), радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів реактивів фірм: «Immunotech» (Чехія) – ЛГ, ФСГ, та «ХОП ІБОХ» (Білорусь).

2.2. Спеціальні методи дослідження

При сонографічному обстеженні органів малого тазу пацієток важливим було дотримання клініко-ультразвукової класифікації лейоміоми, згідно Наказу

МОЗ України №582 від 15.12.2003р та застосування топографічної класифікації субмукозних міоматозних вузлів (за Wamsteker & DE Blok, 1995), згідно якої:

II тип – більше 50% об'єму міоматозного вузла розташовано міжм'язово, а менша його частина розташована в порожнині матки;

I тип – менше 50% об'єму міоматозного вузла розташовано міжм'язово, а більша частина розташована в порожнині матки;

0 тип – міоматозний вузол на ніжці, розташований повністю в порожнині матки [113].

Комплексне ультразвукове дослідження органів малого тазу пацієнткам основної та групи контролю здійснювалось у міській клінічній лікарні № 18 м. Києва та Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у I фазу менструального або умовного циклу за допомогою сканеру Aloka – 1700 (Японія) трансабдомінальним (3,5 МГц) чи трансвагінальним датчиком (5-7,0 МГц) із застосуванням кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії, під час якої оцінювали розташування, розміри, форму матки, структуру міометрію, ендометрію, наявність гіпер- та гіпоехогенних включень у порожнині матки та міометрії, особливості кровоплину. Із показників, які характеризують органний кровоплин, визначали: максимальну систолічну швидкість кровоплину (МСШК) і кінцеву швидкість діастолічного кровоплину (КДШК), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), систоло-діастолічне відношення (СДВ) (Стрижаков А.М. та співавт., 1990). Тканинну перфузію міометрію вивчали за допомогою ультразвукової методики 3D-PDA (Three-dimensional power Doppler angiography), що входить до програми VOCAL (Virtual Organ Computer - Aided Analysis). У ручному режимі ділянки міометрію вимірювали в сагітальних і фронтальних площинах. Для кожної площини робили 12-20 ехозрізів матки.

За допомогою програми VOCAL автоматично розраховували об'єм міометрію (мл) та індекси тривимірного енергетичного доплера:

1) індекс васкуляризації (VI), який відображає кількість судин у тканині і визначається як відсоток кольорових вокселів в обсязі (%);

2) індекс потоку (FI), що відповідає середньому значенню кольору (градація від 0 до 100) та свідчить про середню інтенсивність перфузії;

3) індекс потоку васкуляризації (VFI), який віддзеркалює як васкуляризацію, так і перфузію в тканинах, і визначається як середнє значення кольору всіх вокселів досліджуваного об'єму (градація від 0 до 100).

Хірургічне втручання у пацієток репродуктивного віку I групи дослідження виконувалося в обсязі гістерорезектоскопії чи лапароскопічної міомектомії. При оперативних втручаннях використовувалась механічна та електрохірургічна енергія (електрохірургічний генератор для електрохірургії "Force GSU" (Valleylab Inc., США), на ендоскопічних стійках фірм «Страйкар» та «Шторц» з наборами інструментів фірми «ППП-Казань»). Для екстракції макропрепарату з черевної порожнини використовувався метод морцеляції (троакарний доступ, морцелятор Штейнера (Karl Storz, Німеччина). Гістерорезектоскопія проводилась за стандартною методикою гістерорезектоскопом (Karl Storz, Німеччина) зовнішнім діаметром 9 мм, із використанням неелектролітних низькомолекулярних розчинів (5% розчин глюкози), що нагнітаються за допомогою помпи Hamou Endomat (Karl Storz, Німеччина).

Усі операції, що виконувалися у пацієток I групи дослідження, було проведено під ендотрахеальним з нейрорептаналгезією наркозом. Дослідження проводились виключно за умови добровільної письмової згоди жінок на участь у них. У письмовій згоді на участь в науковому дослідженні детально описувалися всі передбачувані ризики для здоров'я і методики, які застосовувалися в науковій роботі.

Морфологічний розділ роботи було виконано на базі кафедри патологічної анатомії Медичного інституту УАНМ. В якості групи порівняння для комплексного морфологічного дослідження було досліджено 30 зразків тканини міометрію різної локалізації (дно, ребро, передня та задня стінки матки),

отриманих на судово-медичних секціях жінок, які померли внаслідок тяжких травм у віці 24-35 років (середній вік - $33,7 \pm 1,9$ р.), без патології репродуктивної системи, аутоімунних чи онкологічних захворювань. Комплексне морфологічне дослідження включало гістологічний, імуноморфологічний та морфометричний методи. Для імуноморфологічного дослідження використовували непрямий імунопероксидазний метод із застосуванням специфічних моноклональних антитіл (DAKO, UK, Germany, Lab Vision, USA) до рецепторів естрогенів та прогестерона. Для візуалізації результату реакції зв'язування антигену з антитілом використовували систему детекції «Ultra Vision LP Value HRP Polymer» (Lab Vision, USA). Візуально оцінювалась розповсюдженість та інтенсивність реакції напівкількісним методом в балах від 0 до 3. Розповсюдженість оцінювали так: немає забарвлення – 0 балів, менше 10% позитивно забарвлених клітин – 1 бал, більше 10% та менше 50% позитивно забарвлених клітин – 2 бали та гомогенне забарвлення більше 50% клітин – 3 бали. Інтенсивність реакції оцінювали таким чином: немає видимого забарвлення – 0 балів, помірне забарвлення – 1 бал, виразне забарвлення – 3 бали.

Коефіцієнт експресії розраховували за формулою $KE = \frac{\text{сума } (i + \Pi)}{100}$ поділена на 100, де i – інтенсивність фарбування в балах (від 0 до 3), Π – відсоток зафарбованих тканин (від 0 до 100) при кожному значенні [180, 195].

Гістологічному дослідженню підлягав матеріал з порожнини матки, отриманий при гістероскопії, та післяопераційний матеріал (міоматозні вузли чи ендометрій). Макроскопічне дослідження включало вимірювання розмірів вузлів, визначення їх консистенції та кольору. Матеріал для гістологічного дослідження (зішкреби ендометрію, міометрій та лейоміоматозні вузли) фіксували 10% розчином нейтрального формаліну протягом 24 годин, після проведення процедури дегідратації в ізопропіловому спирті матеріал заливався у парафін з дотриманням температури не вище 60°C . З отриманих парафінових блоків робилися зрізи тканини товщиною 6 мкм, які розміщували на предметні скельця, з подальшим фарбуванням гематоксилін-еозином. Забарвлення гематоксилін-

еозином дало нам загальну уяву про структуру матеріалу, що досліджувався та допомогло виявити усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури.

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel, Statistica 7.0 та Statistica 8.0 for Windows. З метою визначення вірогідності різниці величин застосовували критерій Стьюдента (t). Вірогідною вважалася різниця середніх величин при $p < 0,05$.

Таким чином, проведена робота була спрямована на розробку заходів щодо підвищення ефективності гормонотерапії лейоміоми матки на підставі результатів клініко-інструментального обстеження і анатомо-функціонального обґрунтування вибору методу лікування в залежності від локалізації, морфологічної форми міоматозних вузлів у співставленні з динамікою гормональних змін.

2.3. Обґрунтування вибору тактики лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки

Питання щодо запобігання рецидивування лейоміоми матки чи продовження зростання дрібних лейоматозних вузлів та відновлення репродуктивної функції жінок після органозберігаючого оперативного лікування на сучасному етапі дослідження залишається досить актуальним.

В основу тактики та стратегії лікування нами вибрано принцип індивідуального та диференційованого підходу до вирішення поставлених задач. Було враховано всі дані анамнезу та гінекологічного обстеження, оцінювався загальний стан пацієнок та показники їх соматичного здоров'я, аналізувалися показники визначення динаміки їх гормонального фону, дані УЗД та гістероскопічного дослідження, дані гістологічного та імуногістохімічного досліджень видалених тканин лейоматозних вузлів і ендометрію в ході органозберігаючого оперативного лікування.

В якості післяопераційної реабілітаційної терапії, нами було запропоновано впровадження диференційованого підходу до призначення гормональних препаратів в залежності від визначеного за допомогою імуногістохімічного

дослідження рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів видалених тканин лейоматозних вузлів та ендометрію.

Усім жінкам I групи з першої доби післяопераційного періоду була призначена базова терапія - анальгетики, антибактеріальні, дезінтоксикаційні, протианемічні, десенсибілізуючі препарати та засоби для поліпшення репаративних процесів і формування повноцінного післяопераційного рубця. Загальна неспецифічна терапія застосовувалася з метою впливу на ланки патогенезу ЛМ, запобігання рецидиву захворювання та відновлення генеративної функції у жінок репродуктивного віку.

Усім жінкам I групи проводилася протизапальна терапія із застосуванням фторхінолонів IV покоління по 200 мг 2 рази на добу впродовж 7-10 днів, інгібіторів простагландинсинтетази (НПЗП) по 200 мг 2-3 рази на добу впродовж 3-5 днів. Нормалізація периферичного кровоплину проводилася з застосуванням пентоксифіліну 200 мг два рази на добу після їжи впродовж 2-х тижнів. Призначався флеботонік діосмін 600 мг 1 раз на добу до 2-х тижнів. Антианемічну терапію проводили із застосуванням препаратів заліза сульфату 80 мг один раз на добу впродовж 2-х тижнів. Комплекс терапевтичних заходів включав також дієтотерапію та вітамінотерапію. Усім пацієнткам було рекомендовано дробне повноцінне харчування з обмеженням вуглеводів та жирів, споживання лужної мінеральної води. Курс вітамінотерапії призначався протягом трьох менструальних циклів - в I фазу циклу (з 5 по 14 добу) тіаміну гідрохлорид 50 мг внутрішньом'язово один раз на день, піридоксину гідрохлорид 50 мг внутрішньом'язово по черзі та фолієва кислота 4 мг на добу. В II фазу менструального циклу (з 15 по 28 добу) призначали альфа-токоферолу ацетат 200 мг на добу після їжі. Вітамінотерапія за цією схемою знижує частково переважний вплив естрогенів на матку, потенціює активність та якість жовтого тіла яєчників [93, 101]. Також пацієнткам була рекомендована лікувальна фізкультура під контролем фахівця та при потребі призначались консультації психотерапевта.

Після проведеного клініко-морфологічного обстеження жінок I групи дослідження, протипоказів для призначення гормонотерапії виявлено не було.

У ході диференційованого підбору гормональної терапії з метою відновлення репродуктивної функції та запобігання рецидивів захворювання всіх прооперованих жінок I групи було розподілено на I.1 підгрупу та I.2 підгрупу, які відрізнялися одна від іншої тактикою та стратегією запропонованого гормонального лікування.

Критеріями включення для призначення гормонотерапії була відсутність протипоказів до застосування гормональних препаратів.

У I.1 підгрупі (n=58) жінок в основу призначеної гормонотерапії лягло визначення в ході імуногістохімічного дослідження рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів видалених лейоматозних вузлів та патологічно зміненого ендометрію. На основі даних співвідношення стромі та залоз в тканинах при дослідженні до уваги брали рівень експресії рецепторів у переважаючому компоненті. При перевазі залозистого компоненту в тканинах враховувався рівень експресії в залозах, при перевазі стромального компоненту враховувався рівень експресії рецепторів в стромі. Якщо гістологічний тип видалених тканин був збалансованим, то до уваги брали показники того компоненту, в якому експресія даного типу рецепторів була вищою.

У I.2 підгрупі (n=32) гормонотерапія призначалася тільки за результатами морфологічного дослідження видалених тканин.

В ході диференційованого підбору гормональної терапії в I.1 підгрупі дослідження з урахуванням морфологічних досліджень та ступеня експресії естрогенових (RE) та прогестеронових рецепторів (RP) виділено три категорії прооперованих жінок.

I.1a категорію (n=15) за комбінацією рівня експресії зазначених рецепторів склали жінки з наявністю виражених порушень рецепторного апарату та рецепторною залежністю до естрогенів чи прогестерону, з встановленою в ході морфологічного дослідження вираженою проліферативною активністю видалених тканин. На першому етапі реабілітаційної терапії жінкам цієї підгрупи було

призначено аГнРГ у дозі 3,75 мг внутрішньом'язово один раз на чотири тижні, протягом чотирьох місяців з метою блокування продукції гонадотропних гормонів та гальмування синтезу естрогенів і прогестерону в яєчниках, що привело до тимчасової фармакологічної менопаузи, зниження рівня експресії RE та RP. У подальшому призначався комбінований оральний контрацептив з 3 мг дроспіренону та 30 мкг етінілестрадіолу протягом 3-х місяців в якості add-back терапії.

I.1б категорію (n=24) за комбінацією рівня експресії рецепторів склали жінки з помірним та збалансованим типом експресії рецепторів до стероїдних гормонів, при якому рівні експресії рецепторів до прогестерону відповідали рівням експресії рецепторів до естрогенів, яким з метою збереження балансу експресії гормонів, стабілізації менструального циклу та антипроліферативного впливу на ендометрій призначався в якості гормонотерапії мікродозований монофазний комбінований оральний контрацептив з вмістом гестагену четвертого покоління (2 мг дієногесту та 30 мкг етінілестрадіолу) за схемою протягом 6-ти місяців. Дія водночас прогестеронового та естрогенового компоненту комбінованого ОК зберігала відносний баланс експресії рецепторів.

I.1в категорію (n=19) за комбінацією рівня експресії рецепторів склали жінки з незбалансованим типом експресії рецепторів до стероїдних гормонів, з переважанням RE або RP, повною їх невідповідністю один одному, наявністю зміненого гіперплазованого при гістологічному дослідженні ендометрію. З лікувальною метою їм було призначено синтетичний аналог прогестерону дидрогестерон перорально по 10 мг 2 рази на добу з 5 по 25 день менструального циклу протягом 6 місяців з метою зниження експресії естрогенових рецепторів шляхом стимуляції прогестеронових рецепторів, що приводило до відносного балансу рецепторів.

У I.2 підгрупі жінок (n=32) гормонотерапія була призначена тільки з урахуванням морфологічного дослідження лейоматозних вузлів та ендометрія, без урахування ступеню експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів лейоматозних вузлів та ендометрію. Усім прооперованим жінкам було

призначено мікродозований монофазний комбінований оральний контрацептив з вмістом гестагену четвертого покоління (2 мг дієногесту та 30 мкг етінілестрадіолу) за контрацептивною схемою протягом 6-ти місяців.

Таким чином, вивчення результатів диференційованого призначення засобів гормонотерапії прооперованим жінкам репродуктивного віку в залежності від експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, мало перед собою мету – вдосконалення схеми гормонотерапії для збереження та відновлення репродуктивної функції, запобігання рецидиву захворювання та покращення якості життя прооперованих жінок з лейоміомою матки.

Основні результати даного розділу відображено в наступних наукових працях:

1. Яроцький М. Є. Особливості перебігу доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом / М. Є. Яроцький, Л. В. Дем'яненко, О. П. Дорога // Клінічна репродуктологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 3 (55). – С. 65–75.

3. Дорога О. П. Особливості сексуального життя жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки / О. П. Дорога // Стендова доповідь на наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Статеві розлади: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції», (Львів, 14–15 квіт. 2016 р.).

4. Патент на корисну модель № 69885 (51) МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є., Дорога О. П.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2012 00977 ; заявл. 31.01.12 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

Відповідно до поставленої мети та завдань під час вивчення клінічної характеристики обстежених жінок виявлено, що провідними скаргами у пацієнок I групи дослідження (табл. 3.1) були: порушення менструального циклу (47,8%), больовий синдром (40%), порушення функцій тазових органів (10%), непліддя (18,9%), анемія (11,1%). Не пред'являло скарг тільки 7,8 % жінок.

Таблиця 3.1

Особливості клінічних проявів ЛМ у жінок I групи

Скарги	I група (n=90)	
	Абс.ч	%
Больовий синдром	36	40
Порушення менструального циклу	43	47,8
Порушення функції тазових органів	9	10
Непліддя	17	18,9
Швидкий ріст матки	3	3,3
Анемія	10	11,1
Не скаржились	7	7,8

Під час вивчення анамнезу встановлено, що більшість жінок I групи у дитинстві і в періоді статевого дозрівання частіше, ніж респондентки контрольної групи, хворіли на дитячі інфекційні захворювання (66,6)%, з них мали ускладнення 10%, перенесли в дитинстві нейроінфекцію 8,9% та 13,4% пацієнок мали черепно-мозкові травми.

Нами відмічено шкідливий вплив на розвиток лейоміоми матки нервово-психічного навантаження (табл. 3.2), яке частіше спостерігалось у жінок з інтелектуально-розумовою працею, впливу несприятливих умов праці з високим ступенем перевтоми при фізичному характері праці, тощо ($p < 0,005$).

Таблиця 3.2

Розподіл жінок обстежених груп за характером праці

Групи жінок	№	Характер праці		
		Фізичний	Змішаний	Розумовий
I група	90	36 (40%)	14 (15,6%)	40 (44,4%)*
Контрольна група	30	11 (36,7%)	4 (13,3%)	15 (50%)

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Вивчення сімейного анамнезу встановило, що у 48 (53,3%) хворих на лейоміому матки близькі родичі страждали на пухлинні захворювання різної локалізації. При цьому 26 (28,9%) жінок відзначили наявність лейоміоми матки у матерів та найближчих родичок, що може вказувати на спадкову детермінованість лейоміоми матки. Відомостей про наявність пухлинних захворювань у матерів жінок контрольної групи не було.

Підсумовуючи, доцільно зазначити, що наявні відмінності між групами носять об'єктивний характер та пов'язані з факторами ризику розвитку ЛМ, або є наслідками цього патологічного стану.

Аналіз методів контрацепції (табл. 3.3) дав нам можливість виявити достовірно вищу різницю ($p < 0,05$) застосування внутрішньоматкових контрацепційних засобів - 14 (15,7%) жінками I групи проти 1 (3,3%) випадку застосування в КГ. Це може вказувати на те, що тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів відіграє значну роль у виникненні ЛМ у жінок фертильного віку. Висока питома вага жінок, які не застосовували бар'єрні методи контрацепції та не застосовували контрацепцію взагалі, серед жінок I групи дослідження може бути чинником ризику збільшення частоти небажаних вагітностей та штучних абортів, що може сприяти виникненню пухлин матки. У ході дослідження виявлено, що серед обстеженого контингенту відмічався низький рівень застосування оральних контрацептивів – у 12 (13,3%) випадках в I групі та 9 (30%) - у контрольній, які, за даними літератури, виявляють гальмуючу дію на розвиток ЛМ.

Таблиця 3.3

Розподіл жінок за наявністю методів контрацепції в анамнезі

Групи Жінок	№	Методи контрацепції							
		Гормональна Контрацепція			Кондоми	Хімічна контрацепція	ВМС	Календарний метод	Не застосовували
		Оральні контрацептиви	Гормональні пластирі	ВМС «Мірена»					
I група	90	12 (13,3) *	2 (2,2)	8 (8,9) *	9 (10)	6 (6,8)	14 (15,7) *	19 (21,1)	23 (25,5) *
КГ	30	9 (30)	2 (6,7)	0 (0)	13 (43,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	3 (10)	1 (3,3)

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірною ($p < 0,05$).

Щодо соматичної патології в анамнезі у жінок хворих на ЛМ відзначалося превалювання екстрагенітальної захворюваності над показниками пацієнток КГ. В анамнезі I групи дослідження соматичну патологію мали 62 жінки (68,9%). З них серцево-судинні захворювання діагностовано у 4 (4,4%) пацієнток, порушення з боку шлунково-кишкового тракту у 16 (17,8%), нервово-психічні захворювання та НЦД у 33 (36,7%), патологію кістково-м'язового апарату у 13 (14,4%), захворювання ЛОР-органів у 6 (6,7%), алергічні захворювання у 11 (12,2%), патологію сечовидільної системи у 7 (7,8%), захворювання дихальної системи у 7 (7,8%), анемії у 10 (11,1%) та варикозне розширення вен нижніх кінцівок у 7 (7,8%) жінок (табл. 3.4).

Анемії зустрічались у 3,4 рази частіше у жінок I групи, ніж контрольної групи спостереження ($p < 0,05$). Суттєва різниця спостерігалась у разі захворювань дихальної системи, а саме: хворіло 7 (7,8%) жінок I групи, проте в групі контролю таких захворювань не було виявлено. Алергічні явища зустрічались у

жінок I групи майже в 4 рази частіше (12,2)%, ніж в контрольній групі (3,3%). Це свідчить про важливу роль порушення імунного гомеостазу у розвитку ЛМ. Значна частка екстрагенітальної патології належить, як до факторів ризику ЛМ, так і до наслідків цього захворювання. Часте поєднання ЛМ з нейроциркуляторними проявами можна пояснити загальною розбалансованістю вегетативної нервової системи.

Таблиця 3.4

Екстрагенітальні захворювання у обстежених жінок, абс. ч. (%)

Екстрагенітальні захворювання	I група N=90		КГ N=30	
	абс.	%	абс.	%
Серцево-судинні захворювання	4	4,4*	1	3,3
Захворювання ШКТ, у т.ч. захворювання жовчовивідних шляхів, печінки та підшлункової залози	16	17,8*	3	10
Захворювання ЛОР-органів	6	6,7*	2	6,7
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	7	7,8*	2	6,7
Патологія кістково-м'язового апарату:				
- остеохондроз	13	14,4*	5	16,7
- травми	11	12,2*	2	6,7
Алергічні захворювання	11	12,2*	1	3,3
Патологія сечовидільної системи	7	7,8*	3	10
Психічно-нервові хвороби та НЦД	33	36,7*	2	6,7
Захворювання дихальної системи	7	7,8*	0	
Анемії	10	11,1*	1	3,3

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

При аналізі гінекологічного анамнезу (табл. 3.5), було встановлено, що у жінок I групи в 3,3 рази частіше мало місце раннє менархе - 20 (22,2%) випадків проти 2 (6,7%) у респонденток КГ. Після 15 років менструації почалися у 15

(16,7%) жінок з I групи та у 1 (3,3%) з КГ, тобто у 5 разів частіше. Цикл встановився відразу всього у 4 (4,4%) жінок I групи, а в КГ у 5 (16,7%) випадках. Більше року становлення менструального циклу зустрічалось 10 разів частіше в пацієнток I групи (33,3%), на відміну від жінок КГ (3,3%). Необхідно зазначити, що в 47 (52,2%) жінок I групи нормальний менструальний цикл в цілому не встановився, проте в КГ цикл встановився в усіх (100%) жінок.

Таким чином встановлено, що жінки з нормальною тривалістю менструального циклу в I групі зустрічалися у 60% випадках, а в КГ в 1,5 рази частіше (90%). Антепонууючий менструальний цикл – 26 днів і менше в 2 рази частіше зустрічався в I групі (15,6 %) в порівнянні з контрольною групою (6,7 %). Нерегулярний менструальний цикл мали в 47 (52,2%) жінок I групи спостереження, в той час як у контрольній групі таких респонденток не було.

Нами виявлено, що тривалість менструації до 5 днів спостерігалася в 19 (63,3%) жінок контрольної групи, проте в I групі з такою тривалістю місячних було зафіксовано лише 1 (1,1%) жінку. Необхідно відмітити, що менструації тривалістю понад 7 днів у 16 разів частіше ($p < 0,001$) зустрічалися в I групі хворих на ЛМ (53,3%), ніж у КГ (3,3 %) жінок.

Також під час проведення аналізу менструальної функції увагу привертає те, що в I групі жінки майже в 4 рази частіше мали патологічний характер менструального циклу, порівняно з групою контролю. Так, у 43 (47,8%) пацієнток I групи менструації були рясними, в 36 (40%) - болючими. В той же час, у КГ жінок на болісні, рясні або мізерні місячні скаржилася однакова кількість жінок – 3 (10%). У контрольній групі в 1,5 рази більшою була кількість жінок з помірними місячними – 25 (83,3%), проти 47 (52,2%), що страждають на ЛМ. Треба відмітити, що болісні, нерегулярні та рясні місячні є факторами ризику розвитку ЛМ, оскільки є проявами гіперестрогенії та недостатності лютеїнової фази.

Таблиця 3.5

Розподіл жінок за характеристикою менструальної функції

Вік менархе	І група n=90		КГ n=30	
	абс.	%	абс.	%
До 13 років	20	22,2*	2	6,7
13-15 років	55	61,1*	27	90
Після 15 років	15	16,7*	1	3,3
Тривалість встановлення менструальної функції				
Одразу	4	4,4*	5	16,7
Протягом року	50	55,6*	24	80
Більше 1 року	30	33,3*	1	3,3
Регулярний менструальний цикл не встановився	47	52,2*	0	0
Тривалість менструального циклу				
26 днів і менше	14	15,6*	2	6,7
27-29 днів	54	60*	27	90
Більше 30 днів	10	11,1*	1	3,3
Нерегулярні менструальні цикли	47	52,2*	0	0
Тривалість менструації				
До 5 днів	1	1,1*	19	63,3
5-7 днів	41	45,6*	10	60
Більше 7 днів	48	53,3*	1	3,3
Об'єм менструації				
Рясні та ДМК	43	47,8*	3	10
Помірні	47	52,2*	25	83,3
Мізерні	0	0	3	10
Болісні менструації	36	40*	3	10

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,001$).

Щодо наявності гінекологічної патології в анамнезі (табл. 3.6), то у пацієнок I групи виявлено 43,3% жінок з патологією ендометрію, 52,2% - з порушенням менструального циклу, 20% - з доброякісними утвореннями придатків, 63,3% - з вагінітами та запальними захворювання шийки матки, 4,4% - зі злуковою хворобою органів малого тазу.

У жінок КГ майже у 2 рази рідше на відміну від жінок I групи виявлялися вагініти та запальні захворювання шийки матки (36%) і в 5 разів менше ендометріоз - 3,3% проти 17,8% випадків у жінок I групи.

Таблиця 3.6

Гінекологічна патологія у обстежених жінок, абс. ч. (%)

Гінекологічні захворювання	I група N=90		КГ n=30	
	абс.	%	абс.	%
Запальні захворювання геніталій	38	42,2*	6	20
Патологія шийки матки	28	35	6	20
Патологія ендометрія	39	43,3	0	0
Порушення менструального циклу	47	52,2	0	0
Доброякісні утворення придатків	18	20*	2	6,7
Ендометріоз	16	17,8*	1	3,3
вагініти та запальні захворювання шийки матки	57	63,3*	11	36
Злукова хвороба органів малого тазу	4	4,4	0	0

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p<0,05$).

Після узагальнення даних дослідження можна зробити висновок, що в даному випадку різниця між двома групами є статистично значимою ($p<0,05$). Доведено, що достовірно висока кількість випадків загальної гінекологічної захворюваності в анамнезі свідчить про системний характер змін, що відбулись у жінок I групи дослідження.

Достовірна різниця також спостерігалася під час дослідження акушерського анамнезу у жінок I групи та групи контролю ($p<0,01$). Так, 18,9% пацієнок I групи страждали на непліддя, проти 16,6% жінок КГ, а також в 1,5 рази частіше мали в анамнезі три і більше пологів (5,6% проти 3,3%, відповідно). Кількість

патологічних пологів (39,2%) у жінок I групи в 2 рази перевищувала кількість таких пологів у жінок групи контролю (17,4%). При цьому в I групі дослідження в 1,5 рази більшою була кількість розроджень шляхом операції кесарева розтину (25,7%), проти 17,4% випадків в КГ жінок. Загроза переривання вагітності зустрічалася в 3 рази частіше у пацієток I групи (62,2%), ніж контрольної (26,1%). Достовірна різниця спостерігалася стосовно кількості артифіційних абортів, проведених жінкам I групи дослідження - 54,4%, проти 26,7% КГ. Частка пацієток з трьома абортами і більше в анамнезі також превалювала в I групі дослідження (18,4%), в той час як у КГ таких жінок виявлено не було ($p < 0,01$).

Таблиця 3.7

Характеристика репродуктивної функції досліджуваних жінок

Пологи	I група n=90		КГ N=30	
	Абс.	%	абс.	%
0	30	33,3*	5	16,6
1	51	56,7*	14	46,6
2	4	4,4*	10	33,3
3 і більше	5	5,6*	1	3,3
Перебіг пологів	(n=74)		(n=23)	
Фізіологічні пологи	45	60,8*	19	82,6
Патологічні пологи	29	39,2*	4	17,4
Кесарів розтин	19	25,7*	4	17,4
у т.ч. ускладнений	3	4,1	0	0
Загроза переривання вагітності	46	62,2*	6	26,1
Наявність абортів в анамнезі, у т.ч.	49	54,4*	8	26,7
1	25	51*	6	75
2	15	30,6*	2	25
3 і більше	9	18,4	0	0

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,01$).

На підставі проведеного дослідження, аналізу соціальних, медико-біологічних факторів, доведено, що чинниками ризику виникнення ЛМ у жінок репродуктивного віку варто вважати наявність спадкової детермінації, дитячі

інфекційні захворювання, раннє менархе, порушення менструального циклу, роботу з високою інтелектуальною диференціацією, наявність штучних абортів в анамнезі, тривале застосування внутрішньоматкової контрацепції, гінекологічні захворювання, обтяженість соматичного анамнезу з переважанням захворювань нервової системи, шлунково-кишкового тракту, дихальної та вегето-судинної систем, алергічних захворювань.

Жінки з ЛМ мали знижену фертильну функцію в порівнянні з жінками групи контролю ($p < 0,01$). Про це свідчать факти, що у жінок, хворих на ЛМ достовірно частіше зустрічалось непліддя, загроза переривання вагітності, ускладнені пологи та пологи шляхом операції кесарева розтину. Вищенаведені факти пов'язані з функціональною неспроможністю ендометрію, деформацією порожнини матки, порушенням її скоротливої спроможності та зміщенням балансу стероїдних гормонів у бік естрогенів.

Вищенаведені факти свідчать, що вивчення та ретельний аналіз чинників ризику розвитку ЛМ у жінок репродуктивного віку дає нам можливість виявляти захворювання на доклінічній і ранній стадіях розвитку та допомагає розробити методи своєчасної корекції виявлених порушень, дозволяє опрацювати індивідуальну стратегію та тактику лікування для підвищення фертильності у даного контингенту жінок

Отримані у даному розділі результати були використані у наступних наукових публікаціях:

1. Дорога О. П. Метод консервативного лікування лейоміоми матки / О. П. Дорога, Л. П. Кузьмук // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 217–219..

2. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии / Н. Е. Яроцкий, Б. В. Хабрат, И. В. Яроцкая, Е. П. Дорогая // Проблемы репродукции. – 2012. – С. 205–206.

РОЗДІЛ 4

СТАН ГІПОФІЗАРНО-ОВАРІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

4.1. Гонадотропна активність гіпофізу у жінок з лейоміомою матки

З метою дослідження функціонального стану гіпофізарно-оваріальної системи та впливу порушень в її роботі на патогенез виникнення лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, було вивчено та проаналізовано показники вмісту гонадотропних гормонів у жінок I та контрольної груп.

Гормональний гомеостаз досліджувався шляхом визначення та порівняння рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину в периферичній крові жінок I групи та КГ дослідження. Проводилися порівняння цих показників із показниками локального гормонального гомеостазу жінок I групи, хворих на ЛМ. Визначення рівня гонадотропних гормонів в периферичній крові проводили на 5 - 7, 12 - 14 та 21 - 24 день менструального циклу. Показники локального гормонального гомеостазу жінок I групи досліджувалися у першу фазу менструального циклу. Рівень пролактину, оскільки його секреція протягом менструального циклу не має циклічного характеру, визначали одноразово на 5 - 7 добу циклу. Його рівень в КГ жінок не перевищував $301,21 \pm 19,88$ Нг/мл.

При дослідженні рівня гормонів гіпофізу у сироватці крові (табл. 4.1.1) в динаміці у здорових жінок групи контролю було виявлено синхронність та циклічність вмісту цих гормонів. Вміст рівня ФСГ в крові на 5 - 7 добу становив у середньому $4,38 \pm 0,41$ МО/л, на 12 - 14 добу він зростав до $13,71 \pm 0,21$ МО/л та на 20-24 добу зменшувався до $3,11 \pm 1,23$ МО/л.

Така тенденція спостерігалася і при дослідженні вмісту в крові ЛГ. На 5 - 7 добу його вміст становив $7,11 \pm 0,38$ МО/л, на 12 - 14 добу зростав до $16,03 \pm 1,49$ МО/л та на 21 - 24 добу зменшувався до $6,92 \pm 1,62$ МО/л. Коливання вмісту ФСГ та ЛГ були достовірні щодо фаз менструального циклу ($p < 0,01$). Аналіз показників рівня гіпофізарних гормонів у здорових жінок групи контролю в

динаміці виявив, що на 12 - 14 добу циклу рівень ФСГ та ЛГ зростав та досягав пікових значень, що вказувало на формування нормального двохфазного менструального циклу з наявністю овуляції.

Таблиця 4.1.1

Середній рівень ФСГ, ЛГ та пролактину в сироватці крові у жінок I групи та КГ

Гормони	5-7 доба		12-14 доба		21-24 доба	
	I група (n=90)	КГ (n=30)	I група (n=90)	КГ (n=30)	I група (n=90)	КГ (n=30)
ФСГ МО/л	8,91±0,91*	4,38±0,41	12,92±0,82	13,71±0,21	8,72±1,12*	3,11±1,23
ЛГ МО/л	10,33±1,87*	7,11±0,38	11,11±1,24*	16,03±1,49	10,89±1,81*	6,92±1,62
ПР Нг/мл	419,11±64,82*	301,2±19,88				

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,01$).

Рівень пролактину у жінок I групи дослідження ($419 \pm 64,82$ нг/мл) достовірно перевищував ($p < 0,05$) показники жінок КГ ($301 \pm 19,88$ нг/мл).

Таблиця 4.1.2

Гормональний гомеостаз у досліджуваних жінок до оперативного втручання ($M \pm m$) в I фазу менструального циклу

Показники периферичної крові	Групи	
	I група (n=90)	КГ (n=30)
ФСГ –МО/л	8,91±0,91*	4,38±0,41
ЛГ – МО/л	10,33±1,87*	7,11±0,38

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

При вивченні показників рівня ФСГ та ЛГ у жінок хворих на ЛМ I групи дослідження було виявлено ряд відмінностей від аналогічних показників здорових жінок.

Виявлено зростання рівня ФСГ в крові жінок I групи в першу фазу циклу на 5 - 7 добу до $8,91 \pm 0,91$ МО/л, та в другу фазу на 21 - 24 день циклу до $8,72 \pm 1,12$ МО/л. Показники його рівня майже вдвічі перевищували показники жінок КГ.

Зміни вмісту ФСГ в крові жінок I групи були достовірними відносно фолікулярної та лютеїнової фаз до фази овуляції. Спостерігалось незначне підвищення вмісту гормону на 12 - 14 день циклу, але його рівень був нижчим, ніж у жінок КГ, що вказує на відсутність овуляторного піку. На 21 - 24 добу рівень ФСГ ($8.72 \pm 1,12$ МО/л) майже у 3 рази перевищував показник КГ жінок ($3,11 \pm 1,23$ МО/л), ($p < 0,05$).

Показники рівня ЛГ у жінок I групи в 1,5 рази перевищували відповідні показники КГ на 5-7 добу циклу, а в середині циклу, на 12 - 14 добу, знижувалися до $11,11 \pm 1,24$ МО/л, проти $16,03 \pm 1,49$ МО/л в контрольній групі.

Аналіз показників концентрацій гіпофізарних гормонів в локальному кровоплинні у пацієток I групи (табл. 4.1.3) під час оперативного не відрізнявся від результатів, які були отримані при дослідженні їх вмісту в периферичній крові.

Таким чином, дослідження рівня ФСГ, ЛГ довело відмінність показників у I групі від аналогічних показників КГ ($p < 0,05$). В основній групі не спостерігалася виражена циклічність ФСГ та ЛГ, при цьому їх рівень істотно перевищував значення показників групи контролю. Підвищення рівня ФСГ, ЛГ може вказувати на гіперфункцію гіпофізарної ланки регуляції циклу, що призводить до порушення циклічності продукції стероїдних статевих гормонів.

Таблиця 4.1.3

Локальний гормональний гомеостаз у жінок I групи дослідження під час оперативного втручання

Показники локального кровоплин	Локалізація забору крові під час міомектомії у жінок I групи			Показники периферичного Кровоплину	
				Групи	
	Дно матки	Передня та задня стінки матки	Перешийок та ребро матки	I група	КГ
ФСГ – МО/л	$6,1 \pm 1,03$	$7,3 \pm 2,11$	$8,66 \pm 0,1,26$	$8,92 \pm 0,91^*$	$4,38 \pm 0,41$
ЛГ – МО/л	$8,13 \pm 0,13$	$6,16 \pm 0,47$	$10,45 \pm 0,43$	$10,33 \pm 1,87^*$	$7,11 \pm 0,38$

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Необхідно додати і те, що градієнт зміни рівня ЛГ у жінок основної групи був значно нижчим, ніж в КГ. Монотонна динаміка секреції ЛГ в I групі дослідження передшкочжала нормальному перебігу овуляції та була характерною для наявності ановуляторних циклів. Необхідно також відмітити, що в багатьох випадках рівень ФСГ та ЛГ у жінок I групи дослідження не виходив за межі референтних значень, тому в ході дослідження для нас мали значення не абсолютні показники рівня гормонів, а динамічний аналіз їх змін впродовж усього менструального циклу.

4.2. Рівень статевих стероїдних гормонів в крові у жінок з лейоміомою матки

Визначення статевих гормонів у жінок основної та контрольної груп спостереження проводили на 5 - 7, 12 - 14 та 21 - 24 добу менструального циклу. Отримані в ході дослідження середні значення порівнювали між собою та з референтними значеннями відповідних показників.

Таблиця 4.2.1

Рівень естрадіолу та прогестерону в сироватці крові у досліджуваних жінок

Група жінок	Естрадіол, н/моль/л День циклу			Прогестерон, н/моль/мл День циклу		
	5-7	12-14	21-24	5-7	12-14	21-24
I група (n=90)	0,41±0,01*	0,49±0,003	0,51±0,01	3,72±0,02*	6,08±0,43*	11,67±0,91
КГ (n=30)	0,24±0,06	0,62±0,03	0,58±0,07	2,11±0,77	1,71±0,01	26,04±1,2

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Порівняння рівня показників естрадіолу в крові жінок I групи з КГ показало, що рівень естрадіолу в крові жінок I групи мав тенденцію до зростання упродовж всього менструального циклу.

На 5-7 добу його рівень дорівнював $0,41 \pm 0,01$ нмоль/мл та перевищував майже у двічі рівень естрадіолу в жінок КГ – $0,24 \pm 0,06$ нмоль/л. Однак, на 12-14 добу циклу рівень його секреції був майже в 1,5 рази меншим ($0,49 \pm 0,3$ нмоль/мл) за рівень секреції естрадіолу в групі контролю ($0,62 \pm 0,03$ нмоль/мл), що вказує на відсутність овуляторного піку, на відміну від КГ. На 21- 24 добу рівень естрадіолу у жінок основної групи ($0,51 \pm 0,01$ нмоль/мл) майже не відрізнявся від показників групи контролю ($0,58 \pm 0,07$ нмоль/мл).

Рівень прогестерону в I групі дослідження на 5 - 7 добу менструального циклу був вище майже в два рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками КГ – $3,72 \pm 0,02$ нмоль/мл, проти $2,11 \pm 0,77$ нмоль/мл.

На 12-14 добу циклу рівень прогестерону в I групі збільшився до $6,08 \pm 0,43$ нмоль/мл, що майже в 5 разів перевищує показники групи контролю $1,71 \pm 0,01$ нмоль/мл.

На 21-24 добу менструального циклу співвідношення рівня прогестерону I та контрольної груп різнилося між собою майже у 2 рази. Середній рівень прогестерону в I групі складав $11,67 \pm 0,91$ нмоль/мл, в той час як у КГ - $26,04 \pm 1,22$ нмоль/мл, що свідчить про відсутність циклічності коливань секреції прогестерону в крові пацієток I групи на відміну від жінок КГ.

Таблиця 4.2.2

Рівень локального гормонального гомеостазу жінок I групи під час оперативного лікування та рівень периферичного гормонального гомеостазу жінок I групи та КГ

Показники локального кровоплину	Локалізація забору крові під час міомектомії			Показники периферичного кровоплину	
				Групи	
	Дно матки	Передня та задня стінки матки	Перешийок та ребро матки	I група	КГ
E ₂ нмоль/л	$0,710 \pm 0,026$	$0,345 \pm 0,023$	$0,298 \pm 0,005$	$0,41 \pm 0,01^*$	$0,24 \pm 0,006$
П нмоль/л	$4,60 \pm 0,08$	$9,63 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,03$	$3,72 \pm 0,028^*$	$2,11 \pm 0,77$

Примітка.* - різниця відносно показників жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Аналіз показників концентрацій статевих гормонів в локальному кровоплинні у пацієток I групи виявило наявність патологічних зсувів рівнів вмісту статевих гормонів (відсутність циклічності коливання секреції, відсутність овуляторного піку тощо) на відміну від гіпофізарних, концентрація яких достовірно не різнилася з результатами, що були отримані при дослідженні їх вмісту в периферичній крові.

Доведено, що вміст статевих гормонів в локальному кровоплинні не залежить від рівня гіпофізарних гормонів в периферичній крові та має достовірні кореляції з локалізацією забору крові, тобто з місцем розташування міоматозного вузла.

Таким чином встановлено, що в локальному кровоплинні спостерігалася гіперестрогенія в ділянці дна матки на тлі вмісту прогестерону, який відповідає периферичним показникам контролю. Окрім вищенаведеного, спостерігалася локальна гіперпрогестеронемія в ділянці передньої та задньої стінки матки.

Аналіз секреції статевих стероїдних гормонів в динаміці менструального циклу в групі здорових жінок встановив фазовий характер та певну циклічність секреції естрадіолу та прогестерону, з наявністю збільшення рівня естрадіолу на 12 - 14 день циклу майже у півтора рази у порівнянні з I групою жінок, хворих на ЛМ.

У жінок КГ у другій фазі циклу спостерігалася його поступове зниження, що відповідало наявності нормального двохфазного менструального циклу. Рівень прогестерону в крові мав значне підвищення на 21 - 14 добу циклу, що вказувало на повноцінність лютеїнової фази.

У I групі жінок, хворих на ЛМ при аналізі секреції гормонів в динаміці менструального циклу на відміну від КГ жінок була характерна відсутність овуляторного піку. Рівень прогестерону мав тенденцію до зростання, але в фазу розквіту жовтого тіла його рівень був недостатнім для адекватної лютеїнової фази.

Спостерігалася відносна гіперестрогенія, яка не була збалансована адекватною прогестероновою взаємодією, що могло призвести до перешкоджання

нормальному перебігу овуляції, подовженню фази проліферації ендометрія та порушенню його повноцінного секреторного перетворення.

Таким чином, простежувалася динаміка постійного синхронного зростання рівня естрадіолу та прогестерону впродовж усього менструального циклу, що унеможливило їх домінуючий вплив для формування повноцінного двофазного менструального циклу.

Основні результати даного розділу відображено у наступних роботах:

1. Дорога О. П. Оптимізація методу відновлення репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки / О. П. Дорога // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 3 (48). – С. 47–52.

2. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями / М. Є. Яроцький, О. П. Дорога, Л. М. Семенюк, О. О. Литвак, Л. С. Наустинна, О. Я. Гирявенко // Ендокринологія. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 51–56.

РОЗДІЛ 5

ЕХОГРАФІЧНІ ТА ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЧНІ МЕТОДИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

5.1. Результати ехографічного методу дослідження

Усім жінкам I (основної) групи дослідження (100%) з метою діагностики та ефективності призначених засобів лікування з метою відновлення репродуктивної функції і запобігання рецидивів захворювання було проведено комплексне ультразвукове дослідження органів малого тазу з застосуванням кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії в першу фазу менструального циклу.

При дослідженні було виявлено, що всі лейоміоми були різними за розмірами, локалізацією вузлів, кровоплином, структурою вузлів та станом ендометрію. У ході проведеного сонографічного дослідження всі жінки I групи дослідження були поділені в залежності від типу розташування домінуючих лейоматозних вузлів: 30 жінок з лейоміомою матки з інтрамуральними вузлами, 30 - з субсерозними та 30 - з субмукозним розташуванням вузлів. Контрольну групу складало 30 здорових жінок.

Під час дослідження встановлено, що в КГ жінок середні показники розмірів матки за даними УЗД, проведеного в першу фазу менструального циклу, дорівнювали: передньо-задній розмір - 39 ± 11 мм; ширина - 52 ± 5 мм; довжина - 59 ± 11 мм; М-ехо - 5 ± 3 мм.

Середні ехографічні розміри матки у жінок I групи дослідження становили: передньо-задній розмір - 98 ± 12 мм; ширина - 103 ± 17 мм; довжина - 117 ± 14 мм; М-ехо – 12 ± 2 мм. Таким чином, показники УЗД пацієнток I групи перевищували аналогічні параметри КГ жінок за рахунок збільшення усіх розмірів.

Також нами визначено кількість лейоматозних вузлів різної локалізації у жінок основної групи спостереження.

Так, солітарні вузли (табл. 5.1.1) з інтрамуральним розташуванням зустрічалися у 18 (60%) жінок, з субсерозним - у 13 (43,3%) та субмукозним у 29 (96,7%) пацієнок. Інтрамурально розташовані вузли кількістю від 2 до 4 зістрічались в 10 (33,3%) випадках, з субсерозним - в 15 (50%) та з субмукозним - в (3,3%) випадках. Кількість вузлів від 5 і більше зустрічалася в рівній кількості тільки у жінок з інтрамуральним та субсерозним розташуванням вузлів у 2 (6,8%) випадках. Вузлів з субмукозним розташуванням кількістю 5 і більше зафіксовано не було.

Таблиця 5.1.1

Розподіл жінок I (основної) групи дослідження в залежності від кількості вузлів (абс., %)

I група	№	Розподіл жінок по кількості вузлів		
		1	2-4	5 і більше
Інтрамуральне розташування вузлів	30	18 (60 %)	10 (33,3 %)	2 (6,8 %)
Субсерозне розташування вузлів	30	13 (43,3 %)	15 (50 %)	2 (6,8 %)
Субмукозне розташування вузлів	30	29 (96,7 %)	1 (3,3 %)	-

При проведенні аналізу зв'язку кількості з локалізацією лейоматозних вузлів було відмічено (табл. 5.1.2), що солітарні лейоматозні вузли зустрічалися значно частіше – в 60 (66,7%) випадках. У ділянці передньої стінки матки спостерігалися розташовані субмукозно солітарні лейоматозні вузли – в 10 (16,6 %) випадках. Солітарні лейоматозні вузли з субсерозним розташуванням теж частіше знаходилися в ділянці дна матки – в 7 (11,7%) випадках. Солітарні інтрамуральні вузли, які знаходилися в ділянці дна матки, діагностовано в 3 (5%) випадках. У ділянці задньої стінки матки при дослідженні було виявлено 9 (15%)

солітарних вузлів, розташованих субмукозно, та по 6 (10%) субсерозної та інтрамуральної локалізації.

По передній стінці матки солітарні вузли, розташовані субмукозно, було діагностовано в 10 (16,6%), субсерозно в 5 (8,3%) та інтрамурально в 4 (6,6%) випадках. У перешийці матки було зафіксовано тільки один випадок солітарного вузла субмукозного походження – 1 (1,6%) та в ділянці ребра матки 2 (3,3%) випадки.

Лейоматозні вузли кількістю від 2 до 4 зустрічалися при сонографічному дослідженні загалом в 26 (28,8%) випадках, з них субсерозні вузли мали місце в ділянці дна та задньої стінки матки в 3 (11,5%) випадках, в ділянці ребра матки в 2 (7,7%) та на передній стінці матки в 4 (15,4%) випадках.

Інтрамурально розташовані вузли кількістю від 2 до 4 також були виявлені в дні матки в 5 (19,2%) випадках, по задній стінці матки – в 4 (15,4%) випадках, по передній стінці матки в 4 (15,4%) та в ділянці ребра матки в 2 (7,7%) випадках.

Найменш всього виявлено субмукозно розташованих вузлів кількістю від 2 до 4, тільки в одному випадку у ділянці ребра матки – 1 (3,8%).

Вузли кількістю 5 і більше було діагностовано у 4 жінок, у 2 (50%) з яких - в ділянці задньої стінки матки з субсерозним розташуванням та по 1 (25%) випадку з інтрамуральним розташуванням по задній та передній стінках матки.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок, що різне розташування лейоматозних вузлів обумовлює різний клінічний перебіг захворювання на лейоміому матки.

У жінок з інтрамуральним розташуванням вузлів частіше зустрічалися солітарні вузли (10%) з локалізацією по задній стінці матки. Лейоматозні вузли з субсерозним розташуванням в 11,7% випадків виявлялися солітарно в ділянці дна матки. Для субмукозних вузлів характерно було солітарне розташування в 10 (16.6 %) випадках по передній стінці матки.

Таблиця 5.1.2

Розподіл жінок основної групи за локалізацією лейоматозних вузлів

Локалізація вузлів		І група		
		Солітарні n=60 (66,7 %)	Від 2 до 4 вузлів n =26 (28,9 %)	Від 5 і більше вузлів n=4 (4,4%)
Дно матки	Субсерозна	7 (11,7%)	3 (11,5 %)	-
	Інтрамуральна	3 (5,0%)	5 (19,2 %)	-
	Субмукозна	7 (11,6%)	-	-
Задня стінка матки	Субсерозна	6 (10 %)	3 (11,5 %)	2 (50 %)
	Інтрамуральна	6 (10 %)	4 (15,4 %)	1 (25 %)
	Субмукозна	9 (15%)	-	-
Передня стінка матки	Субсерозна	5 (8,3%)	2 (7,7 %)	-
	Інтрамуральна	4 (6,6%)	4 (15,4 %)	1 (25 %)
	Субмукозна	10 (16,6%)	-	-
Перешийок	Субсерозна	-	-	-
	Інтрамуральна	-	-	-
	Підслизова	1 (1,7 %)	-	-
Рebro матки	Субмукозна	-	2 (7,7 %)	-
	Інтрамуральна	-	2 (7,7 %)	-
	Субмукозна	2 (3,3%)	1 (3,8 %)	-

Аналіз розподілу субмукозних вузлів за класифікацією Європейської асоціації гінекологів-ендоскопістів виявив, що в 76,7% випадків вони відносилися до 0 типу та в 23,3 % - до I типу субмукозних вузлів.

За даними аналізу УЗД органів малого тазу жінок I групи дослідження було виявлено достовірне збільшення об'єму матки в 3 рази у порівнянні зі здоровими жінками. Було враховано середній об'єм домінуючих вузлів (табл. 5.1.3) у жінок основної групи дослідження. У респонденток з інтрамуральним розташуванням вузлів він складав $34,1 \pm 5,17$, з субсерозним – $43,75 \pm 9,87$ з субмукозним

розташуванням – $31,5 \pm 6,55$. Згідно з даними проведеного обстеження, можна зробити висновок, що частіше великі домінантні вузли розташовуються субсерозно.

Таблиця 5.1.3

**Середні показники об'єму матки та домінантного вузла у обстежених жінок
($M \pm m$)**

І група	N	Значення показників за середнім об'ємом	
		Середній об'єм Матки	Середній об'єм домінантного вузла
Інтрамуральне розташування вузлів	30	$121,54 \pm 30,5$	$34,5 \pm 5,17$
Субсерозне розташування вузлів	30	$116,7 \pm 25,62$	$43,75 \pm 9,87$
Субмукозне розташування вузлів	30	$169,81 \pm 22,01$	$31,5 \pm 6,55$

Діаметр діагностованих лейоматозних вузлів у жінок основної групи спостереження (табл. 5.1.4) варіював від 10 мм до 60 мм, частіше виявлялися вузли розмірами 30 – 50 мм – в 44,5% з усіх сонографічно виявлених випадків, вузли діаметром від 10 мм до 30 мм зустрічалися в 27,1%, вузли розмірами від 50 мм до 60 мм виявлялися в 28,4% випадків.

Таблиця 5.1.4

Розміри лейоматозних вузлів за даними УЗД

Розміри лейоматозних вузлів	Група дослідження n=90
Малі (до 30 мм)	27,1%
Середні (30 до 50 мм)	44,5%
Великі (від 50 до 60 мм)	28,4%

Лейоматозні вузли діаметром від 30 до 50 мм частіше спостерігалися у жінок з інтрамуральною локалізацією, які ехографічно виглядали як однорідні утворення з підвищеною або середньою ехогенною щільністю, з чіткою ехопозитивною межею. Акустичне відображення від поверхні пухлини було звернене до черевної порожнини. Ці вузли змінювали зовнішній контур матки, клінічна симптоматика при цьому мала менш виражений характер. Морфологічна їх картина майже не відрізнялася від вузлів з малим діаметром, але в структурі переважала фіброзна тканина.

При субсерозному розташуванні вузлів діаметром від 50 до 60 мм з тенденцією до інтрамурально-субсерозного росту майже в 93% випадків сонографічна картина характеризувалася нерівномірною та неоднорідною ехоструктурою. В більшості випадків така неоднорідність була обумовлена великою кількістю ехопозитивних та ехонегативних включень різної форми та структури з ділянками кальцинатів та гіалінозу. Такій пухлині притаманний більш швидкий ріст, клінічні прояви траплялися частіше у вигляді больового синдрому, кровотеч, порушення функції суміжних органів. Дуже часто така ЛМ була проліферуючою.

При УЗ дослідженні жінок з субмукозним розташуванням вузлів виявлено, що субмукозні вузли мали невеликі розміри (від 10 до 30 мм в діаметрі), при УЗ дослідженні в більшості випадків деформували порожнину матки переважно в передньо-задньому розмірі. Вони візуалізувались у вигляді опуклих чи овальних утворень середньої ехогенності з рівними контурами, мали чіткий зв'язок з міометрієм, в переважній більшості випадків (76,7%) спостерігалася наявність «ніжки». Клінічно проявлялись менометрорагіями та больовим синдромом.

Аналіз ехографічних особливостей ЛМ показав (табл. 5.1.5), що у жінок з інтрамуральним розташуванням вузлів при УЗ-дослідженні найчастіше виявлялися гіперехогенні вузли (66,7%), у разі субсерозного розташування частіше діагностувались вузли зниженої ехогенності (46,7%), при субмукозному розташуванні в 70 % зустрічались ізоехогенні вузли. Інтрамуральні вузли в 76,7% мали однорідну ехоструктуру, серед субсерозних вузлів частіше

зустрічалась неоднорідна структура (56,7%), переважна більшість (90%) субмукозних вузлів мала однорідну структуру. Наявність кальцинатів візуалізувалась серед інтрамуральних (30%) та субсерозних вузлів (23,3%), але зовсім не зустрічалась серед вузлів з субмукозним розташуванням. Анехогенні порожнини частіше фіксувалися серед інтрамуральних вузлів (13,3%), серед субсерозних в 6,7% випадків та зовсім не діагностувались серед субмукозно розташованих вузлах. Слід відмітити, що частка дегенеративних змін згідно ехографічним даним частіше зустрічалася серед інтрамуральних та субсерозних вузлів.

Таблиця 5.1.5

Ехографічні особливості вузлів ЛМ у жінок репродуктивного віку

Ехографічні особливості вузлів	Локалізація вузлів		
	Інтрамуральні вузли	Субсерозні вузли	Субмукозні вузли
	N=30	n=30	N=30
Ехогенність вузлів			
Гіпоехогенні	4 (13,3%)	14 (46,7%)	6 (20%)
Ізоехогенні	6 (20%)	3 (10%)	21 (70%)
Гіперехогенні	20 (66,7%)	13 (43,3%)	3 (10%)
Структура вузлів			
Однорідна	23 (76,7%)	13 (43,3%)	27 (90%)
Неоднорідна	7 (23,3%)	17 (56,7%)	3 (10%)
Анехогенні порожнини	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0
Кальцинати	9 (30%)	7 (23,3%)	0

Під час здійснення кольорового доплерівського картування (табл. 5.1.6) була можливість узагальнити дані щодо оцінки характеристик кровоплину в маткових судинах у жінок основної та групи порівняння, незалежно від розташування міоматозних вузлів. Визначалися вірогідні відмінності у порівнянні з контролем, які виражалися у збільшенні пульсового індексу та індексу резистентності в лівій та правій маткових артеріях.

Таблиця 5.1.6

Швидкість кровоплину в маткових артеріях у жінок I групи до міомектомії та жінок КГ (M ± m)

Маткові артерії	Показники швидкості кровоплину	I група дослідження	КГ
		I група (n=90)	КГ (n=30)
Права	МСШК см/с	44,6±0,95*	25,6±0,95
	КШДК см/с	4,73±0,19*	3,33±0,19
	IP	0,93±0,02	0,65±0,02
	III	3,54±0,33*	2,46±0,33
Ліва	МСШК см/с	38,56±0,33*	27,2±0,33
	КШДК см/с	3,97±0,22	3,75±0,22
	IP	0,91±0,22	0,65±0,02
	III	3,43±0,31*	2,41 ±0,33

Примітка. * - різниця достовірна відносно показників КГ (p<0,05)

При детальному аналізі особливостей кровопостачання вузлів у жінок I групи за даними доплерографії (табл. 5.1.7) виявлено, що у переважній більшості лейоматозних вузлів (75%) пацієнток I групи мав місце селективний внутрішньовузловий кровоплин, який прямопропорційно залежав від діаметру вузла.

Таблиця 5.1.7

Показники кровопостачання вузлів

Розташування вузлів		Інтенсивний	Помірний	Незначний
Інтрамуральні вузли	N=30	2 (6,8 %)	6 (20 %)	22 (73,3 %)
Субсерозні вузли	N=30	13 (43,3 %)	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)
Субмукозні вузли	N=30	3 (10 %)	21 (70 %)	6 (20 %)

При вузлах від 30 до 50 мм спостерігався помірний внутрішньовузловий кровоплин, а при зростанні діаметру вузла до 50-60 мм внутрішньовузловий кровоплин різко зростав на тлі зниження мікроцируюлїї ділянки ендометрію, над якою знаходився вузол.

Узагальнюючи вищезазначене можна стверджувати, що лейоміоми матки з інтрамуральним розташуванням вузлів частіше мали солітарні вузли гіперехогенної щільності, переважно однорідної ехо-структури з наявністю кальцинатів та анехогенних порожнин з незначним кровопостачанням вузлів та, в основному, з локалізацією по задній стінці матки. У жінок із субсерозними лейоміомами спостерігалися вузли з гіпоехогенною щільністю, однорідною структурою, з наявністю невеликої кількості кальцинатів і анехогенних порожнин та із значним внутрішньовузловим кровоплином, який в більшості випадків залежав від розмірів вузлів, переважна кількість яких розташовувалась в ділянці дна матки. Субмукозні лейоміоми характеризувалися наявністю солітарних вузлів з ізоехогенною щільністю, локалізацією переважно по передній стінці, частіше однорідної структури, без наявності кальцинатів та анехогенних порожнин, у більшості випадків з помірним кровоплином та значно вираженими проявами клінічної симптоматики.

5.2. Результати застосування гістерорезектоскопічного методу

Для детального визначення локалізації міоматозних вузлів, виявлення внутрішньоматкової патології та оцінки стану ендометрію всім жінкам груп дослідження проведено діагностичну гістероскопію з подальшим вишкрібанням ендометрію. При гістероскопії деформація порожнини матки спостерігалася в 63 (70%) жінок I групи, в КГ - лише в одному випадку (3,3%). Гіперплазія ендометрія була виявлена у 53 (58,9%) жінок основної групи та характеризувалася дифузним або локальним потовщенням ендометрію у вигляді складок та гребенів, що зустрічались з різною частотою, рожево-червоного кольору. Дана патологічна гістероскопічна картина може бути наслідком гіперестрогенії, або довготривалої нормоестрогенії, не збалансованої адекватним

рівнем прогестерону, так званої відносної гіперестрогенії (ановуляції та недостатності лютеїнової фази). Для жінок КГ характерним був гладенький та однорідний рельєф стінок матки, слизова оболонка блідо-рожевого кольору, яка відповідала фазі проліферації, без гіперемій та набряків. Поліп ендометрію (рис. 5.2.1) було виявлено у 62 (68,9%) хворих І групи, з них – поодиноких 36 (40%), на ніжці – 28 (31,1%), на широкій основі – 35 (38,9%), більше одного – 31 (34,4%), гістероскопічно вони виглядали як локальне розростання тканини округлої або видовженої форми, що було розташовано безпосередньо на стінці матки, у всіх випадках поліпи були резектовані за допомогою петельного електроду з монополярною коагуляцією і направлені на подальше гістологічне дослідження.

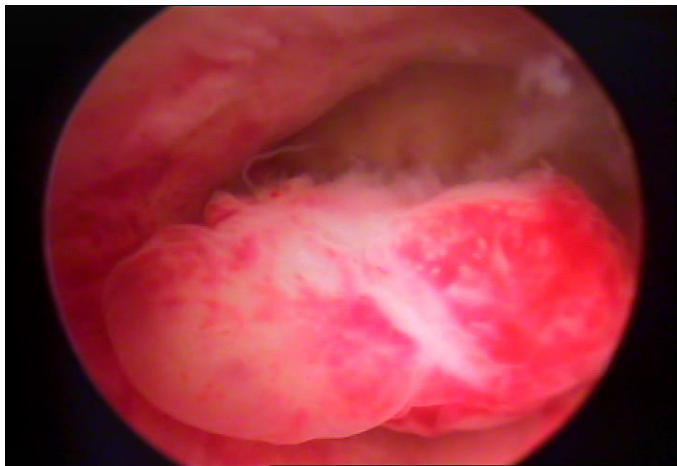


Рис. 5.2.1. Гістероскопія. Пацієнтка Ф.Г., І група. Лейоміома матки, поліп ендометрію. (Деформація стінок матки, зміна кольору ендометрію, поліповидне утворення по задній стінці матки на широкій основі)

У КГ жінок, на відміну від І групи, поліпів виявлено не було. Розширення порожнини матки спостерігалось в 39 (43,3%) пацієнток І групи, а в КГ мало місце лише в 2 (6,7%) випадках. Атрофія ендометрію спостерігалась у 2 (2,2%) жінок І групи, та характеризувалась слизовою блілого кольору з тонкою мережею судинного малюнка, що може бути наслідком ановуляції чи гіпофункції яєчників. У КГ випадків атрофії ендометрію не виявлено. Локальне випинання стінки матки, яке відбулось за рахунок розташування лейоматозних вузлів та у разі близького розташування кількох вузлів (одне випинання плавно переходило в інше), в І групі мало місце в 57 (63,3%) випадках, в КГ пацієнток виявлено не

було. Наявність перетинок діагностовано в 4 (4,4%) випадках, ендометріюїдних ходів, які мали вигляд плям темно-вишневого кольору з видовженою формою у вигляді щілиноподібних чи округлих отворів в ендометрії, подекуди з відкритими гирлами, які сполучалися з порожниною матки зустрічалися в 16 (17,8%) та сінехії в 3 (33,3%) випадках. В КГ перетинок, сінехій та ендометріюїдних ходів виявлено не було.

Субмукозні міоми (рис. 5.2.2) в 30 (33,3%) випадках фіксувалися лише у жінок I групи, гістероскопічно характеризувалися сіро-білим чи біло-рожевим кольорами, мали більш щільну консистенцію, відсутністю коливань з током рідини. Субмукозні вузли можуть викликати атрофічні явища в ділянках слизової оболонки. Частота виявлення субмукозних вузлів 0 типу склала 76,7% та I типу в 23,3% випадків.

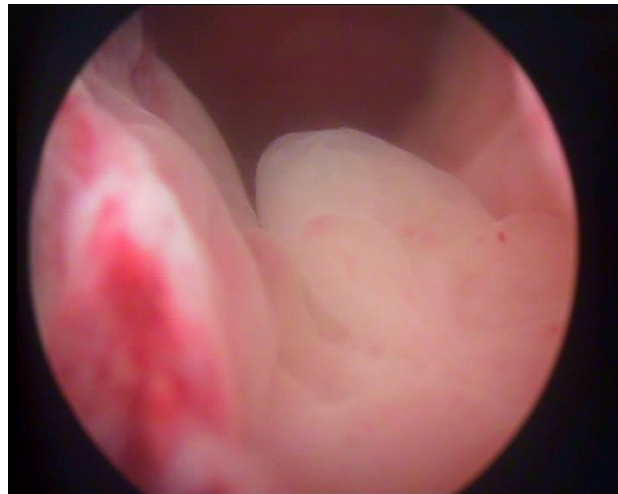


Рис. 5.2.2. Гістероскопія. Пацієнтка Т.І., I група. Субмукозна лейоміома матки.

Таблиця 5.2.1

Гістерорезектоскопічні ознаки

Ознаки	І група		КГ		P
	N=90	%	N=30	%	
Розширення порожнини матки	39	43,3	2	6,7	0,0001
Поліп тіла матки	62	68,9	0	0,0	0,0001
З них:					
Поодинокі	36	40	0	0,0	0,0001
на ніжці	28	31,1	0	0,0	0,0001
на широкій основі	35	38,9	0	0,0	0,0001
Більше одного	31	34,4	0	0,0	0,0001
Гіперплазія ендометрі	53	58,9	0	0,0	0,0001
Атрофія ендометрію	2	2,2	0	0,0	0,155
Деформація порожнини матки	63	70	1	3,3	0,0001
Локальне випинання стінки матки	57	63,3	0	0,0	0,0001
Наявність перетинок	4	4,4	0	0,0	0,0001
Наявність ендометріюїдних ходів	16	17,8	0	0,0	0,0001
Сінехії	3	3,3	0	0,0	0,081
Субмукозна міома матки	30	33,3	0	0,0	0,0001

Аналізуючи дані гістероскопічних ознак (табл. 5.2.2), можна зробити висновки, що у 75,6% жінок І групи, разом з основним захворюванням, виявлялися різноманітні патологічні зміни порожнини матки та ендометрію. Під час проведення гістероскопічного дослідження найчастіше зустрічалися такі патологічні стани: деформація порожнини матки у 70%, поліпи тіла матки у 68,9%, гіперплазія ендометрія у 58,9% та субмукозні вузли у 33,3% пацієток.

У ході дослідження встановлено, що гістерорезектоскопія дозволяє провести візуалізацію порожнини матки з метою безпосереднього вдосконалення діагностики і, за необхідності, дає змогу розпочати хірургічне лікування одразу ж після виявлення патологічних змін та отримати матеріал для подальшого гістологічного та імуногістохімічного дослідження.

РОЗДІЛ 6

СТАН ЕНДО- ТА МІОМЕТРІЮ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ НА ОСНОВІ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розуміння патогенетичного механізму розвитку різних типів лейоміом матки, даних щодо стану ендо- та міометрію у жінок репродуктивного віку, хворих на ЛМ, на основі морфологічних та імуногістохімічних досліджень має досить важливе значення. Його важливість обумовлена тим, що самі лише клінічні методи дослідження не можуть нам дати в повному обсязі можливість отримати цінну інформацію про морфологічні механізми розвитку, прогресування різних клініко-патогенетичних типів захворювання та визначити чутливість рецепторів до статевих стероїдних гормонів тканин лейоміоми матки. Саме це і спонукало нас визначити зв'язок морфологічних та імуногістохімічних особливостей лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з різними клініко-патогенетичними варіантами захворювання шляхом проведення аналізу гістологічного та імуногістохімічного дослідження лейоміом різної локалізації жінок репродуктивного віку І групи дослідження (n=90), видалених під час операцій гістерорезектоскопії та консервативної міомектомії, а також тканини ендометрію, отриманої у цих же хворих під час проведення діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки. В якості групи порівняння для комплексного морфологічного дослідження було досліджено 30 зразків тканини ендометрію та міометрію різної локалізації (дно, ребро, передня та задня стінки матки, отриманих на судово-медичних секціях жінок, які померли внаслідок тяжких травм у віці 24-35 років (середній вік - $33,7 \pm 1,9$ р.) без патології репродуктивної системи, аутоімунних чи онкологічних захворювань.

Під час гістологічного дослідження ендометрію жінок групи порівняння (n=30), встановлена його відповідність фазі проліферації. Було чітко видно межу між базальним та функціональним шаром. На відміну від функціонального шару, строма базального шару була досить щільна, містила багато аргінофільних волокон. Складалася вона з сполучнотканинних клітин. Відмічено, що залози її

були досить вузькі та вистелені однорядним циліндричним епітелієм, з інтенсивно забарвленими овальної форми ядрами. При дослідженні періодично траплялися незрілі клітини залозистого епітелію в вигляді невеликих світлих клітин та поодинокі лімфоцити і гістіоцити. Строма функціонального шару була помірно розпушена, сполучнотканинні клітини мали зірчасту та веретеноподібну форму, структура її складалася з аргінофільних волокон. Залози були вистелені призматичним однорядним епітелієм. Форму мали подовжену, нерозгалужену. Гістологічна картина ядер функціонального шару характеризувалася їх розташуванням ближче до базального полюсу, розмір їх був дещо більший, в деяких ядрах спостерігалися ядерця. Також визначалась незначна кількість мітозів. Морфологічна характеристика поверхневого епітелію не відрізнялася достовірно від морфологічної характеристики епітелію залоз.

При гістологічному дослідженні зішкребів, отриманих у жінок репродуктивного віку хворих на ЛМ під час проведення гістероскопії та діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки, теж у всіх випадках було виявлено функціонуючий ендометрій. При дослідженні було виявлено, що ендометрій жінок з ЛМ, на відміну від ендометрію здорових жінок, мав розбіжності за фазами менструального циклу між строною та залозами, хоча вони були взяті з однієї ділянки. Якщо залози перебували в секреторній фазі то строма, в деяких випадках, перебувала в фазі проліферації. Структура її носила мозаїчний характер. Чіткої межі між функціональним та базальним шарами строми в дослідженні виявлено не було у переважної кількості жінок (67,7%).

Доведено, що строма майже не мала колагенових волокон та характеризувалася клітинами зірчастої та веретеноподібної форми з гіперхромним витягнутим ядром у центрі, цитоплазма знаходилася по периферії у вигляді тонкого обідця. Атипія ядер не спостерігалася. Судини в стромі були розподілені рівномірно. набряк строми спостерігався в 20% випадків. При дослідженні зустрічалися вогнища строми з секреторною трансформацією, фіброзована строма та вогнища гіперпластичної строми.

Для гіперпластичної строми, яка зустрічалася у 69 (76,7%) випадках, було притаманно - округлі клітини зі значною кількістю мітозів, які мали полігональну форму, непомітні межі, ядра їх мали світле забарвлення, обідець цитоплазми був досить широкий.

При дослідженні строми у 18 (20%) випадках з вогнищами секреторної трансформації спостерігалися клітини овальної та округлої форми. Навколо них був просвітлений обідець. Деякі клітини в 4 (4,4%) випадках мали децидуалізаційні прояви у вигляді більш опуклої форми з чіткими межами, наявності великої вакуолізованої цитоплазми та не мали мітозів.

При дослідженні ділянок фіброзованої строми в 57 (63,3%) випадках частіше спостерігалися клітини витягнутої та подовженої форми, з малою цитоплазмою, добре забарвленим ядром. На відміну від секреторної трансформації строми та гіперпластичної строми в ділянках фіброзованої строми визначалась відсутність мітозів та наявність великої кількості колагенових волокон.

За структурою строму, в залежності від співвідношення пухкої та компактної її складової, можна розділити на три види: пухка в 5 (5,5%) випадках, компактна з пухкою у 31 (34,4%) випадку та компактна в 54 (60%) випадках.

При дослідженні залозистого епітелію ендометріальних гіперплазій було виявлено його неоднорідність у більшості випадків. Зустрічався ендометрій проліферативного, секреторного, гіперпластичного та світлоклітинного характеру.

З'ясовано, що в 33% випадків зустрічався епітелій проліферативного типу. Цьому варіанту були притаманні високо-призматичні клітини з чітким апікальним краєм, спостерігався набряк цитогенної строми. Ядра цих клітин були розташовані радіально, в більшості випадків в базальних відділах, відрізнялися темним забарвленням, розташуванням на різних рівнях, мали витягнуту форму, в цитоплазмі виявлялася велика кількість дрібних вакуолей (Рис. 6.1.). Подекуди зустрічалися мітози. Розміри цих клітин переважно не були збільшені.

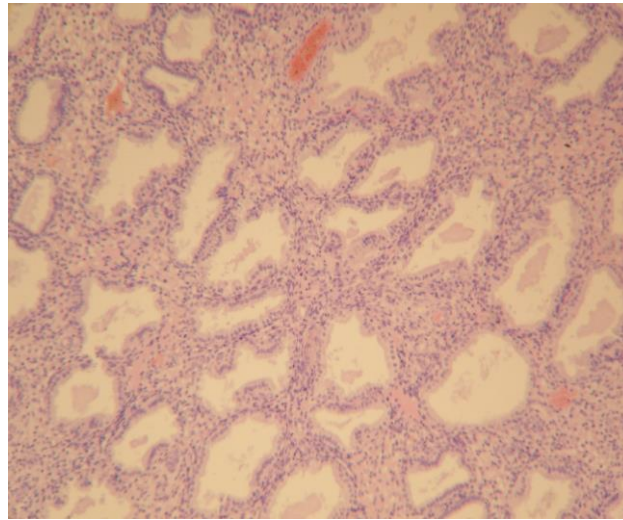


Рис. 6.1. Гіперплазія ендометрію проліферативного типу. набряк цитогенної стромы. Забарвлення гематоксилином та еозином x100.

Епітелій секреторного типу спостерігався у 6% випадків. Для нього були характерними: збільшення розмірів клітин та дуже мала кількість мітозів. Спостерігався в більшості випадків чіткий апікальний край клітин з розташованим по центру ядром, але подекуди зустрічалися клітини з зазубреним апікальним краєм.

Кістозна трансформація залоз ендометрію та фіброз стромы ендометрію виявлено у 6,7% випадків. При цьому спостерігалось кістозне розширення залоз, у клітинах епітелію залоз налічувалась велика кількість мітозів та фіксувалася поява скупчень «світлих» пухірцеподібних клітин з центрально розташованими округлої форми ядрами.

Ознаки хронічної запальної інфільтрації ендометрію мали місце у 6,7% випадків. Для неї було характерним наявність великого скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин та макрофагів. Діагностована інфільтрація стромы лімфоцитами в деяких випадках. Подекуди в стромі спостерігалися виражені склеротичні зміни з накопиченням колагену. набряк цитогенної стромы ендометрію спостерігався в 20% випадків. Аденоматозна гіперплазія ендометрію виявлялась у 6,7% жінок.

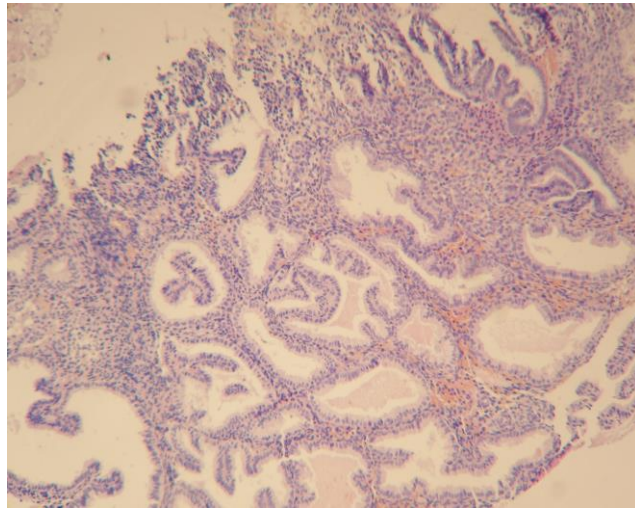


Рис. 6.2. Аденоматозна гіперплазія ендометрію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x100.

Характерною при дослідженні зішкребів ендометрію у жінок основної групи була наявність в 68,9% випадків залозисто-фіброзних або фіброзних поліпів ендометрію. З них поодинокі траплялися у 36 (40%) жінок, на ніжці в 28 (31,1%) та на широкій ніжці у 35 (38,9%) пацієток. При дослідженні зразків ендометрію пацієток групи порівняння поліпів виявлено не було. Поліпи ендометрію являли собою пухлиноподібні утворення доброякісного походження, що характеризувались розростанням судин базального шару ендометрію, яке формує ніжку поліпу, покритого епітелієм, без ознак функційної активності.

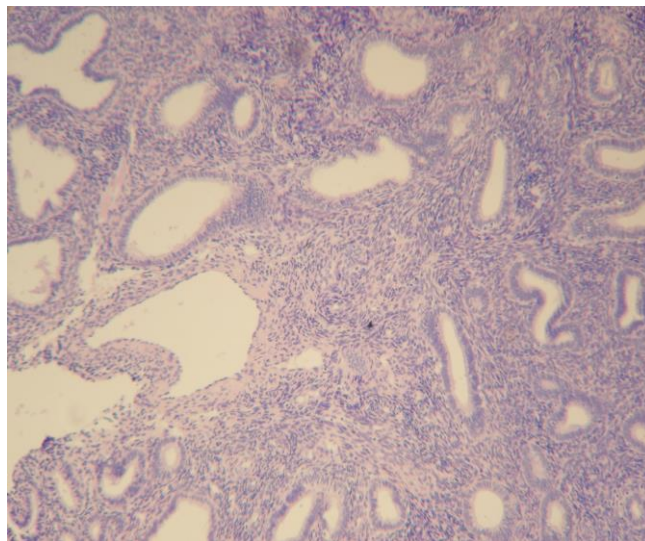


Рис. 6.3. Залозисто-фіброзний поліп тіла матки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x100.

У 20 (22,2%) випадках у матеріалі зішкребу виявлено обривки тканини субмукозної лейоміоми. Для субмукозних лейоміом характерним є розташування над ними, як правило, атрофованого та гіпопластичного ендометрію, що обумовлено тиском зростаючої пухлини на слизову оболонку. При цьому відмічалось, що лише субмукозні лейоміоми можуть бути частково представлені в зішкребках ендометрію з порожнини матки.

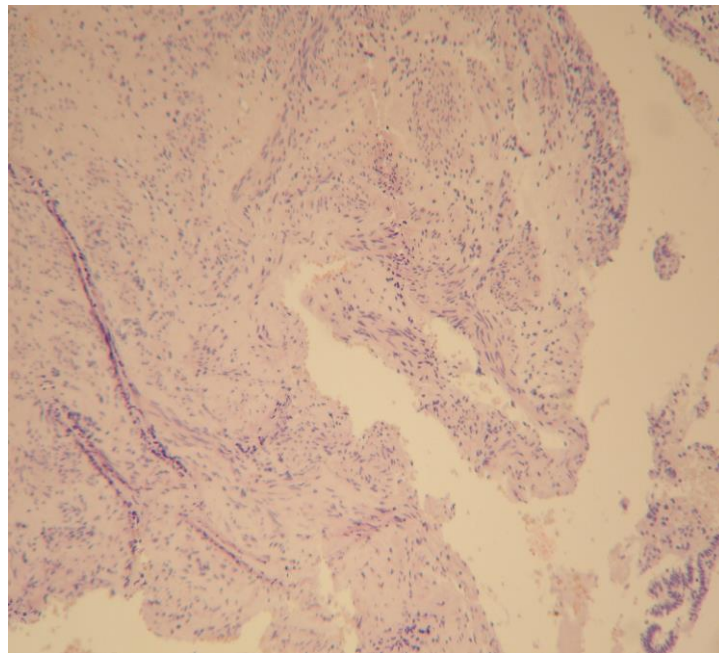


Рис. 6.4. Фрагмент субмукозної лейоміоми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x100.

Виявлені зміни в ендометрії поділили на специфічні та фонові. До специфічних можна віднести гіперпластичний ендометрій різного типу. Фоновими змінами є ознаки запалення, які носять компенсаторний характер. Необхідно відмітити, що ці зміни тісно пов'язані між собою, складаючи цілісність гістологічної характеристики випадку дослідження.

Для морфологічного та імуногістохімічного дослідження нами було відібрано зразки тканин ЛМ з субсерозною, субмукозною та інтрамуральною локалізацією. Всього було досліджено 90 зразків.

Таблиця 6.1

Гістологічні варіанти досліджених лейоміом

Локалізація Типи Лейоміом	Субсерозні лейоміоми	Інтрамуральні лейоміоми	Субмукозні лейоміоми	Міометрій без лейоміоматозних проліферацій
Класична лейоміома	17	23	17	
Клітинна лейоміома	3	5	4	
Лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом	0	0	9	
Лейоміома з вираженим фіброзом і гіалінозом	10	2	0	
Загалом:	30	30	30	

При дослідженні лейоміом, видалених під час консервативної міомектомії, виявлено класичну будову пухлини у 57 (63,3%) випадках. Гістологічна картина пухлини характеризувалась веретеноподібною формою клітин, які збирались в жмутки і хаотично йшли в різних напрямках. Колагенові волокна були присутні в невеликій кількості. Міоцити мали витягнуту форму, невеликі витягнуті ядра. Пухлинні клітини, навпаки, мали більш щільне і гіперхромне ядро у порівнянні з нормальними гладеньком'язовими клітинами. Фігури мітозу майже не визначалися. Кровоносні судини нерівномірно розподілялись у пухлині і мали різну форму, в тому числі і сінусоїдну. Периваскулярно виявлялись невеликі ділянки периваскулярного фіброзу. Спостерігалось чітке відмежування міоматозного вузла від прилеглого нормального міометрію.

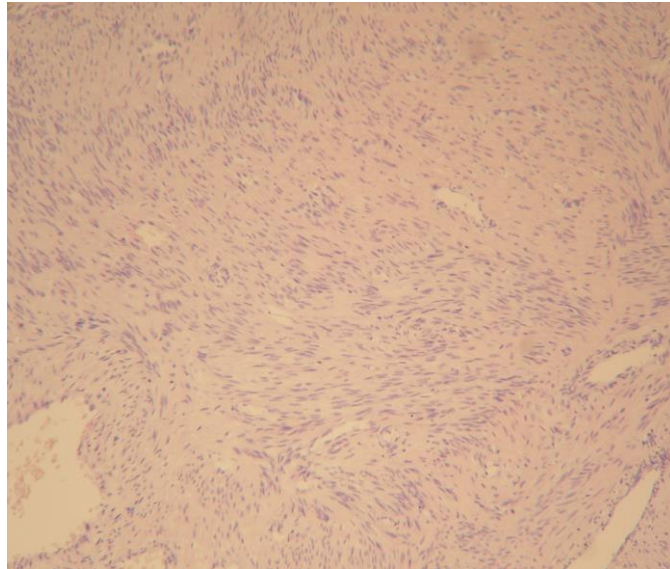


Рис. 6.5. Лейоміома тіла матки. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. x100.

Клітинна лейоміома спостерігалась у 12 (13,3%) випадках основної групи жінок переважно інтрамуральної та субмукозної локалізації.

При гістологічному дослідженні було видно, що клітинна лейоміома, на відміну від простої лейоміоми мала більш високу щільність розташування гладеньком'язових волокон, слабку вираженість строми, яка, в свою чергу, була надана у вигляді тонкостінних судин капілярного та синусоїдного типу, поліморфні клітини, ядра яких були витягнутої форми, клітинний компонент значно переважав фібрилярну структуру.

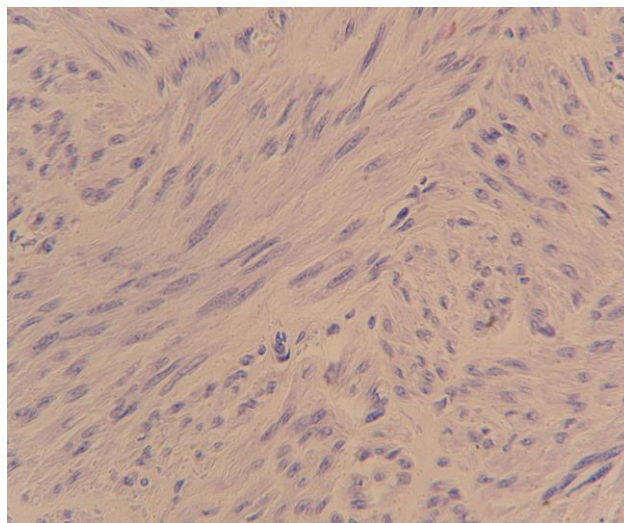


Рис. 6.6. Клітинна лейоміома тіла матки. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. X400.

Лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом виявлена у 9 (10%) випадках при субмукозному розташуванні лейоматозних вузлів, та характеризувалася наявністю колагену I та II типу. В цих випадках у пухлині навколо кровоносних судин спостерігались широкі ділянки розростання сполучної тканини (Рис. 6.7).

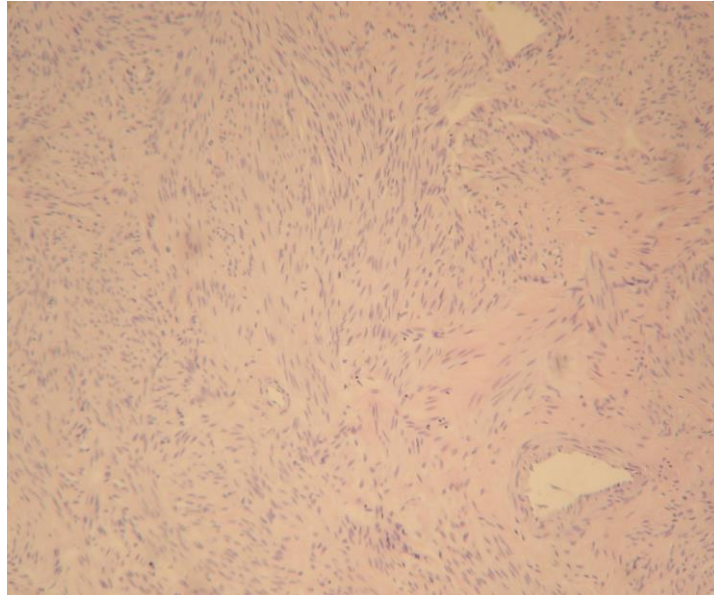


Рис. 6.7. Лейоміома з периваскулярним фіброзом і гіалінозом. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. X100.

Фіброміома з вираженим фіброзом і гіалінозом та заміщенням пухлинної тканини виявлена у 12 (13,3%) жінок. Локалізація її частіше спостерігалася солітарна та субсерозна. Субсерозно розташована лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом вузлів характеризувалася, в порівнянні з клітинною лейоміомою, наявністю колагену III- IV типу.

Морфологічне та гістологічне дослідження тканин лейоматозних вузлів дозволяє виявити достеменні відмінності за умов формування різних клініко-патогенетичних варіантів розвитку.

При імуногістохімічному дослідженні ендометрію жінок основної групи експресія естрогенових рецепторів у залозистому компоненті виявлена у 78,5% усіх досліджених випадків. При цьому позитивна реакція тільки в поодиноких клітинах залоз спостерігалась у половині випадків (50%); позитивна реакція у 5-10% залозистих клітин виявлена у 15% випадків; а експресія естрогенових

рецепторів у більшості залоз спостерігалась у 21,4% випадків (Рис.6.8). Інтенсивність забарвлення була слабкою і оцінювалась як 1+.

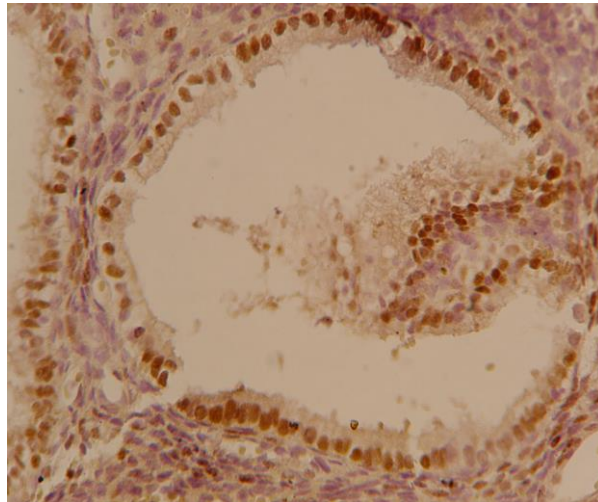


Рис. 6.8. Помірна ядерна експресія ER в клітинах залоз і строми ендометрію. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

В більшості спостережень у строми ендометрію також виявлялась експресія естрогенових рецепторів. Однак, на відміну від залозистого компонента, кількість позитивних клітин була значно меншою. Так у 71,4% досліджень позитивно забарвлювались лише поодинокі клітини строми або ж їх кількість була в межах 5% від загальної кількості клітин в полі зору (Рис. 6.9).

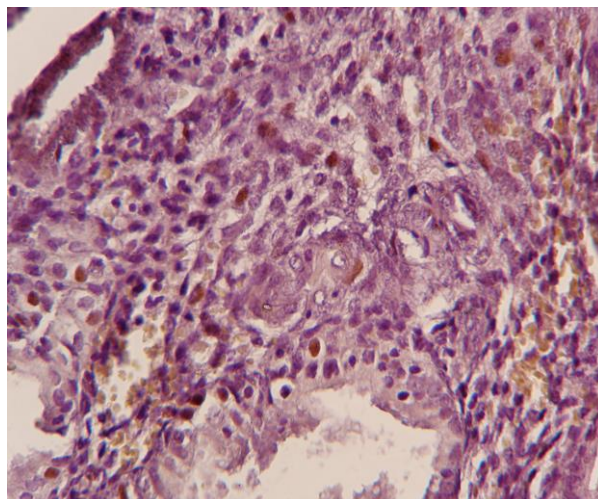


Рис. 6.9. Позитивна реакція на ER в поодиноких клітинах строми ендометрію. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

У поліпах ендометрію в цілому спостерігалась негативна експресія естрогенових рецепторів як в залозистих клітинах, так і в клітинах строми. Тільки в поодиноких клітинах залоз і стромальних елементах виявлялась позитивна реакція (відповідно в 57% і 86% випадків)

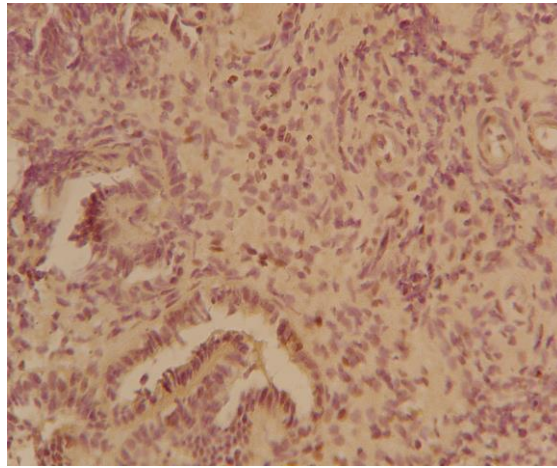


Рис. 6.10. Залозисто-фіброзний поліп тіла матки.

Позитивна реакція на ER в поодиноких клітинах строми. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

Дослідження фрагментів субмукозної лейоміоми в зішкребах показало, що до 10% клітинних елементів слабо позитивно (1+) забарвлюються в імуногістохімічній реакції на естрогенові рецептори (Рис. 6.11). Однак, в ділянках фіброзу і гіалінозу така експресія була відсутня.

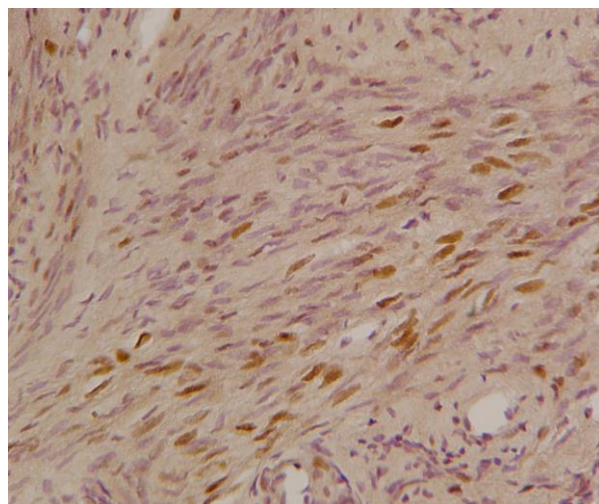


Рис. 6.11. Субмукозна лейоміома. Позитивна реакція на ER в клітинах пухлини. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

Експресія естрогенових рецепторів спостерігалась у 86% випадків лейоміоми тіла матки. Відсоток позитивно зафарбованих ядер коливався від 5 % до 10 %, інтенсивність зафарбування ядер відповідала 1+, рідко 2+ (Рис. 6.12). Експресія естрогенових рецепторів на рівні 5% і більше чутливих клітин виявлена у 57% випадків. Найбільш виражена реакція виявлялась в ділянках клітинної лейоміоми, негативна чи присутня тільки в окремих клітинах – в ділянках фіброзу, гіалінозу, а також у випадках фіброміоми.

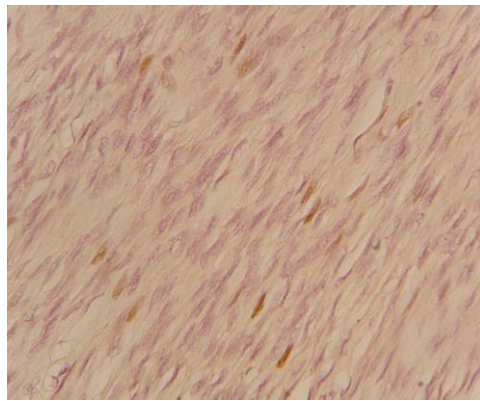


Рис. 6.12. Лейоміома тіла матки. Позитивна реакція на ER в клітинах пухлини. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

Дослідження зішкребів ендометрію дозволило виявити значний рівень експресії прогестеронових рецепторів як клітинами строми, так і залоз. У більшості випадків (60-80%) клітини строми були позитивними з інтенсивністю зафарбування ядер 2+ (Рис. 6.13).

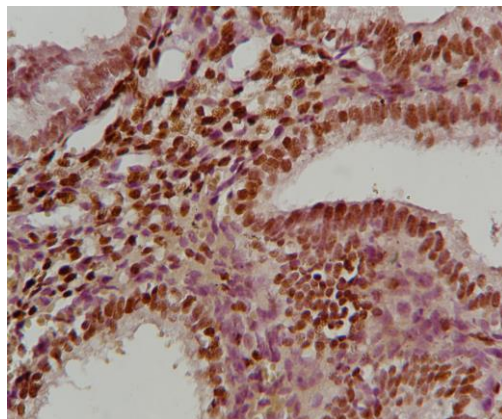


Рис. 6.13. Позитивна реакція на PR в клітинах залоз і строми ендометрію. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

У решті випадків кількість позитивних клітин склала від 5% до 40%. Залозистий компонент також досить інтенсивно експресує прогестеронові рецептори. Так, у більшості клітин залозистого епітелію позитивно зафарбовувалась у 31% випадків; у половині досліджених зішкребів ендометрію чутливість до прогестерону спостерігалась у 10-40% залозистих клітин. Тільки у 23% жінок спостерігалась експресія прогестеронових рецепторів в 5% клітин і менше. Інтенсивність зафарбовування ядер клітин відповідала переважно градації 1+.

Стромальні клітини проявляли більш високу експресію прогестеронових рецепторів. Так, чутливість на рівні 60-90% виявлено у 80% досліджень, у решті матеріалу позитивно зафарбовувались від 5% до 40% стромальних клітин. Особливо виражену реакцію спостерігали в пізній стадії фази проліферації або початковій стадії фази секреції (Рис. 6.14).

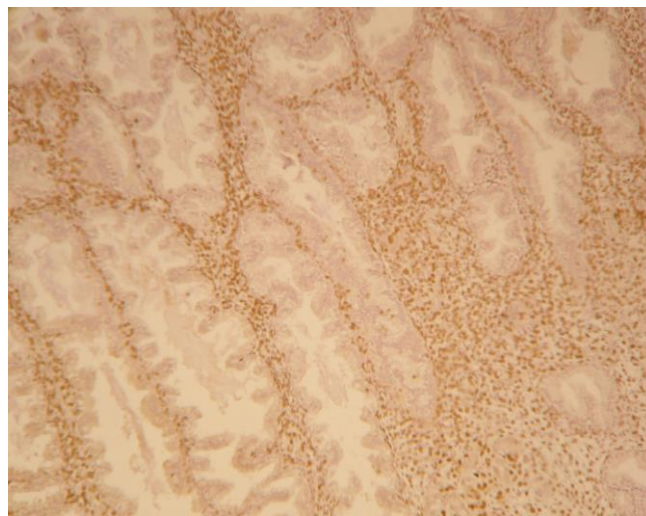


Рис. 6.14. Виражена експресія ПР клітинами строми ендометрію. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x100.

Інтенсивність забарвлення ядер клітин відповідала переважно градації 2+. У випадку хронічної запальної інфільтрації кількість позитивних клітин строми різко знижується (Рис. 6.15).

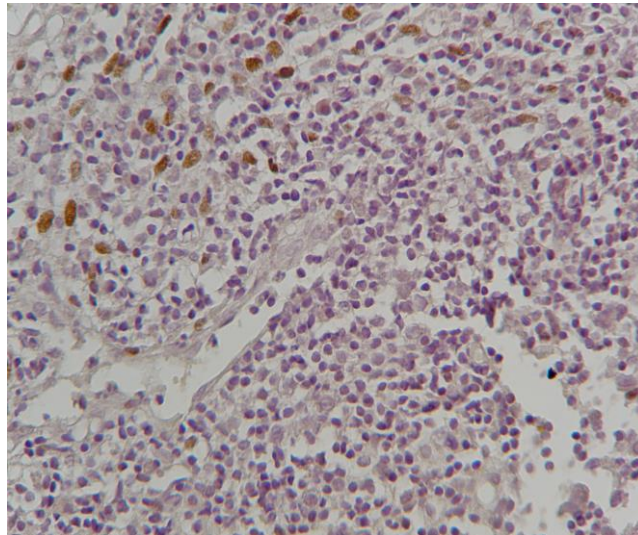


Рис. 6.15. Зменшення кількості ПР-позитивних клітин стромі ендометрію у ділянках хронічної запальної інфільтрації. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

У поліпах ендометрію експресія прогестеронових рецепторів була менше вираженою, ніж у стромальних та в залозистих клітинах. Позитивна реакція на рівні 10-20% від кількості залозистих клітин виявлена у 43% випадків, а в решті - чутливість до прогестерону складала 5% і менше клітин від загальної їх кількості в полі зору. У половині випадків в стромі спостерігалась позитивна реакція на рівні чутливості клітин у 15-40%, а в решті випадків – 10% і менше (Рис. 6.16).

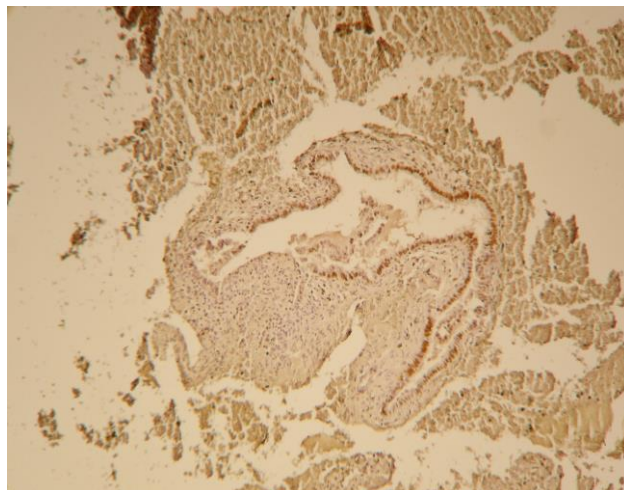


Рис. 6.16. Залозисто-кістозний поліп ендометрію. Експресія ПР епітелієм кістозно розширеної залози; негативна реакція в стромі. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x400.

У субмукозній лейоміомі чутливими до прогестерону виявились до 30% клітин (Рис. 6.17).

Дослідження експресії прогестеронових рецепторів у видалених лейоміомах тіла матки показало високу чутливість клітин пухлини до рецепції цього гормону. Так, у 70% випадків позитивно зафарбовувались від 70 до 90% клітинного складу лейоміоми з оптичною щільністю 3+ (Рис.6.18). Експресія прогестеронових рецепторів на рівні 60% і більше чутливих клітин виявлена у 80% досліджуваних випадків.

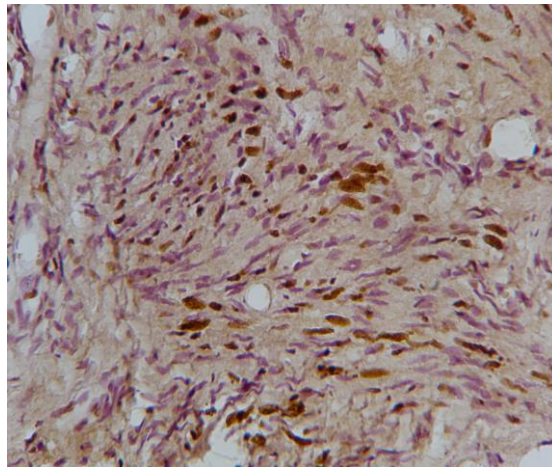


Рис. 6.17. Субмукозна лейоміома. Позитивна реакція на ПР в частині клітин пухлини. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Маєра. x400.

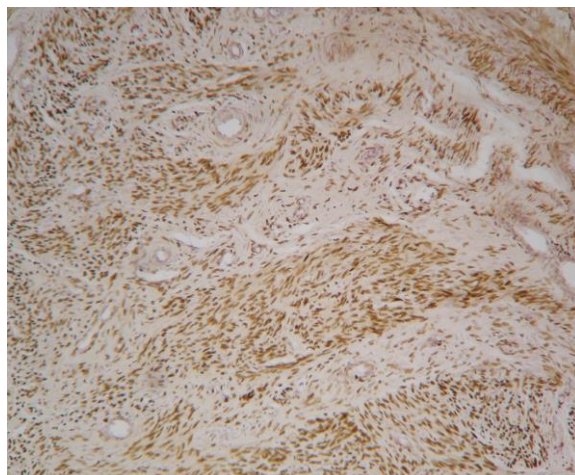


Рис. 6.18. Лейоміома тіла матки. Позитивна реакція на ПР у клітинах пухлини. Спостерігається виражена експресія маркера в периваскулярних ділянках склерозу. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Маєра. x100.

Найбільше виражена позитивна реакція спостерігалась у ділянках клітинної лейоміоми, а в вогнищах периваскулярного фіброзу і гіалінозу експресія прогестеронових рецепторів виявлена тільки у 10-20% клітин.

У випадках лейоміоми, зі значним переважанням в пухлині фіброзної тканини і ділянок гіалінозу, позитивно зафарбовувались 5% клітин і менше (Рис. 6.19). У решті випадків (23%) чутливими до прогестерону були 30-60% пухлинних клітин. Інтенсивність зафарбовування ядер була високою, переважно 3+.

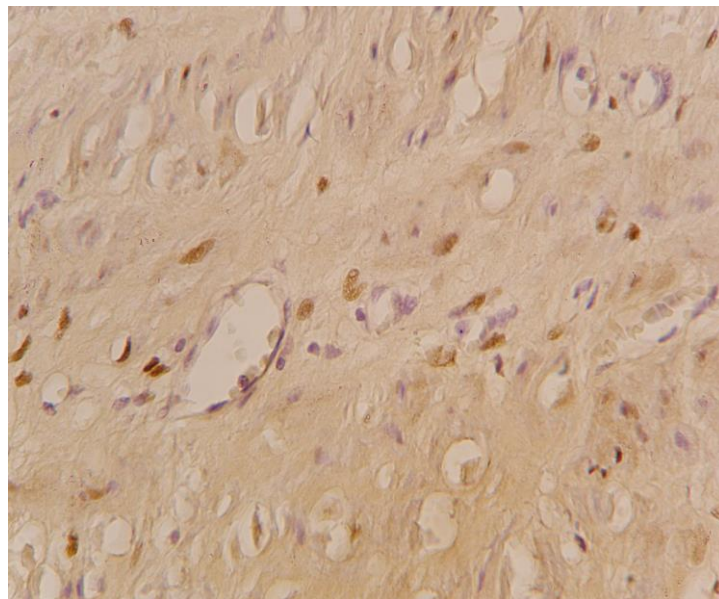


Рис. 6.19. Лейоміома матки. Позитивна реакція на ПР тільки в поодиноких клітинах. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. x100.

Жінки I групи з різним розташуванням лейоматозних вузлів (табл. 6.2) були досліджені за рівнем експресії ER та ПР - за визначенням коефіцієнту експресії, який було вираховано за формулою $KE = \text{сума } (i+П) \text{ поділена на } 100$, де i – інтенсивність фарбування в балах (від 0 до 3), $П$ – відсоток зафарбованих тканин (від 0 до 100) при кожному значенні (180 - 195). Значення від 0 до 50 балів – сприймали за відсутність експресії ER та ПР, від 50 до 100 – за середній рівень, від 100 та більше – за високий рівень.

Таблиця 6.2

Рівень експресії ЕР, та ПР у досліджуваних жінок

I група жінок (n=90)	Експресія ЕР			Експресія ПР		
	Відсутня	Середній рівень	Високий рівень	Відсутня	Середній рівень	Високий рівень
Інтрамуральні вузли	18 (60%)	10 (33,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	22 (73,3%)	7 (23,3%)
Субсерозні вузли	7 (23,3%)	13 (43,3%)	10 (33,3%)	-	16 (53,3%)	14 (46,7%)
Субмукозні вузли	3 (10%)	17 (56,7%)	10 (33,3%)	-	17 (56,7%)	13 (43,3%)

Таким чином, співставлення рівня експресії естрогенових рецепторів у залозах і стромі ендометрію з такими ж показниками у лейоміомах показало, що не існує певної закономірності. Доведено, що незалежно від рівня експресії рецепторів естрогенів в ендометрії, кількість клітин лейоміоми, яка демонструвала експресію цього маркера, складала близько 5%. Виявлено, що у випадках негативної реакції на естрогенові рецептори в ендометрії аналогічні прояви спостерігались і в лейоміомі. При наявності лейоміоми спостерігалась досить висока чутливість клітин ендометрію до естрогенів, а реакція в пухлині була негативною.

Співставлення рівня експресії прогестеронових рецепторів в залозах і стромі ендометрію з відповідними результатами імуногістохімічних реакцій в лейоміомах показало, що існує чітка односпрямованість. У ході дослідження встановлено, що висока чутливість залозистих клітин і стромы ендометрію до прогестерону супроводжується такою ж високою чутливістю клітин лейоміоми до цього гормону. Проте, у випадку лейоміоми спостерігалася навпаки, висока чутливість (90%) клітин ендометрію до прогестерону і низька експресія цього маркера в пухлині – всього 5%.

Таким чином, в результаті проведених імуногістохімічних досліджень встановлено наявність чутливості пухлинних клітин лейоміоми тіла матки до

стероїдних гормонів. Досліджено, що на підставі цих досліджень можна виявити більше патогенетичних варіантів лейоміоми матки, ніж тільки при самому гістологічному дослідженні.

За результатами імуногістохімічного та морфологічного дослідження видалених лейоматозних вузлів жінкам I групи проводилось диференційоване призначення різної за тактикою та стратегією післяопераційної гормонотерапії для відновлення репродуктивної функції та запобігання рецидиву захворювання.

Основні результати даного розділу відображено в наступних наукових працях.

1. Дорога О. П. Оптимізація методу відновлення репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки / О. П. Дорога // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 3 (48). – С. 47–52.

2. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями / М. Є. Яроцький, О. П. Дорога, Л. М. Семенюк, О. О. Литвак, Л. С. Наустинна, О. Я. Гириявенко // Ендокринологія. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 51–56..

3. Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку / М. Є. Яроцький, С. Г. Гичка, О. П. Дорога, І. В. Яроцька, Л. В. Дем'яненко // Ендокринологія. – 2016. – № 2. – С. 154–160.

4. Дорога О. П. Взаємозв'язок морфології та клініки у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки / О. П. Дорога // Вісник Української медичної академії Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, вип. 4 (56), ч. 1. – С. 105–111.

РОЗДІЛ 7

СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

З метою вивчення та порівняння ефективності результатів застосування призначених схем гормонотерапії, що різнилися між собою за тактикою та стратегією, було проведено оцінку скарг пацієнок, зроблено порівняння показників стану гіпофізарно-оваріальної системи з подальшим аналізом реалізації їх репродуктивної функції.

З метою вивчення ефективності диференційованого лікування жінок I (основної) групи дослідження було розподілено на I.1 підгрупу (n=58), в якій лікування призначалося за результатами визначення чутливості прогестеронових та естрогенових рецепторів видалених тканин, та I.2 підгрупу (n=32), в якій лікування призначалося тільки за результатами морфологічних досліджень. У ході дослідження було проаналізовано дані опитування пацієнок, показники вмісту гормонів гіпофізу та стероїдних статевих гормонів, картину через 4 місяці від початку лікування на фоні прийому гормональної терапії та через 8 місяців від початку лікування. Визначення вмісту ФСГ, ЛГ, естрадіолу та прогестерону в сироватці крові проводили на 5-7, 12-14 та 21-24 добу менструального циклу після курсу гормонотерапії. Протягом 2-х років оцінювали віддалені результати диференційованого лікування за наявністю випадків рецидивів захворювання, настання вагітності, її перебігу. Суттєва більшість жінок I.1 та I.2 підгруп спостереження в ході застосування гормонотерапії вже на початку лікування відмітили нормалізацію ритму менструальних виділень, зменшення больових відчуттів під час місячних.

Аналіз проведених нами досліджень (табл. 7.1) показав, що в I.1 підгрупі після проведеного курсу гормонального лікування та його відміни регулярний менструальний цикл відновився в 57 (98,3%) жінок проти 27 (46,5%) до лікування. Рясні місячні та АМК спостерігалися після лікування у 3 (5,2%) жінок, проти 30 (51,7%) до лікування. Альгодисменорея спостерігалася до лікування у 21

(36,2%) жінки, проти 2 (3,4%) після лікування. Скудні місячні спостерігалися тільки у 3-х жінок (5,2%) до лікування та аменорея лише у 1 (1,7%) жінки після застосування в якості гормонотерапії аГн-Рг.

У I.2 підгрупі менструальний цикл відновився у 32 (100%) жінок, проти 16 (50%) до лікування. АМК та рясні місячні турбували 2 (6,2%) пацієнток, проти 13 (40,6%) до лікування. Альгодисменорея спостерігалася у 2 (6,2%) респонденток, проти 15 (46,9%) до лікування. Випадків олігоменореї та аменореї до та після гормонотерапії серед жінок не спостерігалось.

Таблиця 7.1

Особливості менструального циклу у жінок I групи до та після лікування

I група жінок (n=90)	Періоди	Менструальний цикл				
		Регулярний цикл	АМК	Олігоменорея	Аменорея	Альгодисменорея
I.1 підгрупа (n=58)	До лікування	27 (46,5)	30 (51,7%)	0	0	21 (36,2%)
	Після лікування	57 (98,3)	1 (1,7%)	2 (3,4%)	1 (1,7%)	2 (3,4%)
I.2 підгрупа (n=32)	До лікування	16 (50%)	13 (40,6%)	0	0	15 (46,9%)
	Після лікування	32 (100%)	2 (6,2%)	0	0	2 (6,2%)

Таким чином, в I.1 підгрупі спостерігалася загальна тенденція до більше вираженого позитивного клінічного ефекту у відношенні встановлення регулярного менструального циклу, зникнення больових відчуттів в період місячних, що в подальшому приводило до стабілізації та нормалізації статевої функції, покращенню загального стану жінок та підвищувало можливість реалізації їх репродуктивних планів.

Проведений аналіз отриманих результатів досліджень концентрацій гормонів гіпофізу після проведеного курсу диференційованого гормонального лікування показав (табл. 7.2), що вміст ФСГ в крові жінок I.1 та I.2 підгруп дослідження достовірно знизився на 5-7 добу до $6,21 \pm 0,31$ та $6,92 \pm 1,11$ МО/л у порівнянні з вихідним значенням I групи ($n=90$) до лікування – $8,91 \pm 0,91$ МО/л. В КГ жінок рівень ФСГ був нижчим, та складав $4,38 \pm 0,41$ МО/л.

На 12-14 добу менструального циклу показники ФСГ в I.1 та в I.2 підгрупі жінок складала $13,11 \pm 1,11$ МО/л та $12,13 \pm 1,33$ МО/л в порівнянні з вихідними даними до лікування – $12,92 \pm 0,82$ МО/л та в КГ жінок ($13,71 \pm 0,21$ МО/л). У фазу овуляції, на 12-14 добу показники ФСГ у жінок I.1 та I.2 підгрупи дослідження після курсу лікування збільшилися майже у два рази порівняно з показниками ФСГ в першу фазу менструального циклу, та майже не відрізнялися від показників групи контролю.

На 21-24 добу менструального циклу показники ФСГ у жінок I.1 та I.2 підгруп дослідження становили $5,17 \pm 0,12$ МО/л та $5,92 \pm 1,83$ МО/л у порівнянні з вихідними показниками до лікування - $8,72 \pm 1,12$ МО/л та показниками КГ здорових жінок - $3,11 \pm 1,23$ МО/л. Рівень ФСГ в другу фазу менструального циклу в I.1 та I.2 підгрупах після лікування знизився, але був дещо вищим за показники групи контролю.

Рівень ЛГ на 5-7 добу становив в I.1 підгрупі жінок $8,12 \pm 1,32$ МО/л та $9,01 \pm 1,01$ МО/л в I.2 підгрупі на відміну від вихідних показників до лікування – $10,33 \pm 1,87$ МО/л та показників КГ – $7,11 \pm 0,38$ МО/л. Рівень ЛГ після лікування суттєво знизився, але був вищим рівня показників КГ. На 12-14 добу циклу показники ЛГ в обох підгрупах дослідження були співвідносні й становили $15,17 \pm 0,12$ та $15,94 \pm 1,01$, і майже не відрізнялися від показників КГ пацієток. На 21-24 добу менструального циклу вміст ЛГ в обох підгрупах після лікування достовірно знизився до $6,76 \pm 1,47$ МО/л і $6,23 \pm 1,32$ МО/л в порівнянні з вихідними показниками до лікування – $10,89 \pm 1,81$ МО/л та суттєво не відрізнявся від КГ – $6,92 \pm 1,62$ МО/л. Таким чином, треба відмітити, що після проведеного

лікування в обох підгрупах спостереження циклічність продукції гонадотропінів була відновлена.

Таблиця 7.2

Рівень вмісту ФСГ та ЛГ у жінок I групи на тлі прийому гормонотерапії (МО/л)

Група жінок	ФСГ, МО/л, доба циклу			ЛГ, МО/л, доба циклу		
	5-7 доба	12-14 доба	21-24 доба	5-7 доба	12-14 доба	21-24 доба
КГ (n=30)	4,38±0,41	13,71±0,21	3,11±1,23	7,11±0,38	16,03±1,49	6,92±1,62
I група до лікування (n=90)	8,91±0,91*	12,92±0,82	8,72±1,12*	10,33±1,87*	17,1±1,24	10,89±1,81*
I група після лікування						
I.1 підгрупа (n=58)	6,21±0,31*	13,11±1,11	5,17±0,12*	8,12±1,32*	15,94±1,01	6,76±1,47
I.2 підгрупа (n=32)	6,92±1,11*	12,13±1,33	5,92±1,83*	9,01±1,01*	15,17±1,31	6,23±1,32

Примітка.* - різниця відносно показників жінок I групи до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Секреція статевих гормонів естрадіолу та прогестерону в I.1 та I.2 підгрупах після лікування також зазнала змін впродовж менструального циклу: вона достовірно коливалася. Спостерігалось зниження рівня естрогену в обох підгрупах дослідження в першу фазу менструального циклу на 5-7 добу. Рівень його вмісту становив $0,29 \pm 0,03$ нмоль/л та $0,31 \pm 0,24$ нмоль/л, що достовірно нижче ніж показники до лікування - $0,41 \pm 0,01$ нмоль/л. За значенням він був співставним з показником КГ – $0,24 \pm 0,06$ нмоль/л. На 12-14 добу менструального циклу його вміст в обох підгрупах зріс до рівня показників КГ – $0,58 \pm 0,06$ нмоль/л та $0,51 \pm 0,07$ нмоль/л проти $0,62 \pm 0,03$ нмоль/л. До лікування його показник в I групі був вище майже у 1,5 рази та складав $0,41 \pm 0,01$ нмоль/л. На 21-24 добу циклу показники естрадіолу в обох підгрупах дослідження дещо знизились до $0,46 \pm 0,56$ та $0,49 \pm 0,47$ нмоль/л і майже не мали різниці з показниками КГ пацієнток – $0,48 \pm 0,07$.

Вміст прогестерону в крові в першу фазу циклу після лікування дорівнював в I.1 підгрупі дослідження $2,06 \pm 0,24$ нмоль/л, та був дещо нижчим за показник в I.2 підгрупі ($2,71 \pm 0,01$ нмоль/л) проти $2,11 \pm 0,77$ нмоль/л в жінок групи контролю. На 12-14 добу циклу рівень прогестерону в обох підгрупах зменшився після проведеного лікування майже у два рази – $2,01 \pm 0,03$ нмоль/л та $2,39 \pm 0,05$ нмоль/л, проти показника ($6,08 \pm 0,43$ нмоль/л) до лікування та суттєво не відрізнявся від показника КГ жінок ($1,71 \pm 0,01$ нмоль/л). На 21-24 добу циклу рівень прогестерону зріс до рівня, співставного з КГ як в I.1 так і в I.2 підгрупі дослідження - $23,02 \pm 0,01$ нмоль/л і $21,01 \pm 0,21$ нмоль/л проти $26,04 \pm 1,22$ нмоль/л – у КГ. Вміст прогестерону в крові жінок обох підгруп спостереження значно перевищив початкові показники I групи до лікування ($p < 0,05$), проте відрізнявся від вмісту прогестерону в крові жінок КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 7.3

Рівень естрадіолу та прогестерону в жінок I групи після лікування (нмоль/л)

еріод циклу	I група до лікування	КГ	I група після лікування	
			I.1 підгрупа	I.2 підгрупа
Е2 на 5-7 добу	$0,41 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,06$	$0,29 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,24$
П на 5-7 добу	$3,72 \pm 0,02$	$2,11 \pm 0,77$	$2,06 \pm 0,24$	$2,71 \pm 0,01$
Е2 на 12-14 добу	$0,49 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,07$
П на 12-14 добу	$6,08 \pm 0,43$	$1,71 \pm 0,01$	$2,01 \pm 0,03$	$2,39 \pm 0,05$
Е2 на 21-14 добу	$0,51 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,07$	$0,46 \pm 0,56$	$0,49 \pm 0,47$
П на 21-14 добу	$11,67 \pm 0,91$	$26,04 \pm 2,22$	$23,02 \pm 0,01$	$21,01 \pm 0,21$

Примітка.* - різниця відносно показників жінок I групи до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Таким чином, на підставі вищенаведених показників секреції гонадотропних та статевих стероїдних гормонів визначено, що в жінок I.1 і I.2 підгруп дослідження після гормонотерапії змінилися показники гормонального гомеостазу. Замість монотонного характеру продукції ФСГ та ЛГ спостерігалися достовірні коливання їх рівней в динаміці менструального циклу. Доведено, що сталася нормалізація функціонального зв'язку між гіпофізом та яєчниками - динамічні коливання секрецій ФСГ та ЛГ з одного боку, та естрадіолу з другого -

мали синхронний характер в обох підгрупах дослідження з різними схемами диференційованої гормонотерапії. З'явилися передовуляційні збільшення рівня ФСГ, ЛГ та E2 в крові, характерні для здорових жінок. В ході нашого дослідження виявлено, що істотної різниці між показниками гормонального фону I.1 та I.2 підгруп за всіма даними рівней ФСГ, ЛГ, E2 та прогестерону в крові виявлено не було, але досліджено, що застосовані препарати гормонотерапії як в I.1 так і в I.2 підгрупі чинили вплив на різні ділянки гормональної регуляції та створювали умови для забезпечення бажаного кінцевого результату.

З метою дослідження та аналізу реалізації репродуктивної функції та появи рецидивів захворювання на ЛМ проводилось спостереження за пацієнтками I групи дослідження впродовж двох років після закінчення лікування.

У I групі (n=90) вагітність планувало 59 (65,6%) жінок. Бажана вагітність настала в 38 (64,4%) випадках. В I.1 підгрупі (n=58) мали бажання завагітніти 40 (69%) жінок, з яких після закінчення лікування впродовж двох років завагітніло 27 (67,5%). Зважаючи на те, що в I.1 підгрупі дослідження жінки отримували диференційовану гормонотерапію, призначену в залежності від чутливості рецепторів тканин ЛМ до естрогенів та прогестерону, нами було проаналізовано зв'язок призначення диференційованої післяопераційної гормонотерапії в залежності від чутливості рецепторів тканин ЛМ з більш вірогідним настанням та виношуванням планової та бажаної вагітності.

Із 15 прооперованих жінок з наявністю вираженого порушення рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, яким було призначено аГнРГ впродовж 4-х місяців та в подальшому протягом трьох місяців призначено прийом низькодозованого монофазного комбінованого орального контрацептиву з вмістом гестагену четвертого покоління дроспіренону (3 мг дроспіренону та 30 мкг етінілестрадіолу) за контрацептивною схемою з метою add-back терапії - мали бажання завагітніти 9 жінок, але вагітність після курсу лікування настала лише у 5 (55,6%) жінок.

З 24 жінок, яким було призначено мікродозований монофазний комбінований оральний контрацептив із вмістом гестагену четвертого покоління

(2 мг дієногесту та 30 мкг етінілестрадіолу) за контрацептивною схемою протягом 6-ти місяців - вагітність планувало 19 (79,2%) жінок, з яких упродовж двох років завагітніло 15 (78,9%).

З 19 жінок, яким було призначено за даними визначення чутливості рецепторів синтетичний аналог прогестерону - дидрогестерон перорально по 10 мг 2 рази на добу з 5 по 25 день менструального циклу упродовж 6 місяців планували вагітність 12 (63,2%), з яких завагітніли - 7 (58,3%).

У I.2 підгрупі дослідження жінкам гормонотерапія в післяопераційному періоді призначалася без урахування чутливості рецепторів. Вказана група складалася з 32-х жінок, яким з лікувальною метою в якості гормонотерапії упродовж 6-ти місяців призначався мікродозований монофазний комбінований оральний контрацептив із вмістом 2 мг дієногесту та 30 мкг етінілестрадіолу за контрацептивною схемою. Вагітність планувало 19 (59,4%), з яких упродовж двох років спостереження запланована та бажана вагітність настала у 11 (57,9%) жінок.

Під час дослідження виявлено, що вагітність в обох підгрупах частіше наставала в першій рік після закінчення лікування – в 36 (94,7%) випадках.

Через 2 місяця після закінчення лікування завагітніла 1 (1,7%) жінка з I.1 підгрупи. На третьому місяці вагітність спостерігалася у 2-х (3,4%) жінок з I.1 підгрупи та 1-ї (3,1%) жінки з I.2 підгрупи. Упродовж 4 та 5-го місяців вагітність настала у 3-х (5,2%) жінок з I.1 підгрупи, та у 2-х (6,3%) з I.2 підгрупи. На 6-й місяць припадала найбільша кількість вагітностей – 9 (15,5%) у I.1 підгрупі та 2 (6,3%) в I.2 підгрупі. На 7-му місяці спостерігалася 5 (8,6%) вагітностей в I.1 підгрупі та 2 (6,3%) в I.2 підгрупі. На 8-му місяці після проведеного оперативного лікування вагітність наступила в 2-х (3,4%) жінок I.1 підгрупи та 1 (3,1%) з I.2 підгрупи. На 9-му місяці вагітність настала тільки у 2-х жінок (3,4%) I.1 підгрупи, на 10-му – 1 (3,1%) вагітність настала у жінки I.2 підгрупи, на 11-му місяці після лікування вагітність спостерігалася лише у 1 (1,7%) жінки I.1 підгрупи. На 12-му місяці спостерігалася 1 (3,1%) вагітність у жінки I.2 підгрупи. На 13-14 місяцях вагітність настала у 2 (3,4%) жінок I.1 підгрупи та 1 (3,1%) жінки I.2 підгрупи. В

подальшому, після проведення комплексного лікування, вагітностей жінки I.1 та I.2 підгруп спостереження не мали.

При спостереженні за преребігом вагітностей і пологів (табл. 7.4) встановлено, що в I.1 підгрупі загроза переривання вагітності у I триместрі спостерігалася в 1,5 рази рідше та складала 18,7% випадків, а в I.2 підгрупі у - 27,3% ($p < 0,05$).

Загроза переривання вагітності в II триместрі мала місце у 11,1% жінок I.1 підгрупи та у 27,2% I.2 підгрупи, що перевищило в 2,5 рази показник підгрупи I.1. Загроза передчасних пологів у I.1 підгрупі жінок зустрічалася у 11,1% жінок, а в I.2 підгрупі в 18,2% випадках, тобто в 1,6 рази частіше ($p < 0,05$).

Самовільний викидень відбувся лише у 1 (3,7%) жінки I.1 і у 1 жінки I.2 підгрупи (9,1%), що перевищувало в 2,5 рази аналогічний показник підгрупи I.1 ($p < 0,05$).

Таблиця 7.4

Перебіг вагітності у жінок I.1 та I.2 підгруп після лікування

Перебіг вагітності	I.1 підгрупа Спостереження (n=27)	I.2 підгрупа спостереження (n=11)
Загроза переривання вагітності в I триместрі	5 (18,7 %)*	3 (27,3 %)
Загроза переривання вагітності в II триместрі	3 (11,1 %)*	3 (27,3 %)
Загроза передчасних пологів	3 (11,1 %*)	2 (18,2 %)
Самовільний викидень	1 (3,7 %)*	1 (9,1 %)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показників I.2 підгрупи ($p < 0,05$).

Оцінюючи результативність лікування, щодо встановлення репродуктивної функції ми брали за увагу відновлення репродуктивної функції пролікованих пацієнток I.1 та I.2 підгруп.

У ході дослідження було виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$) в відновленні репродуктивної функції серед жінок I.1 та I.2 підгруп після проведеного диференційованого лікування.

В I.1 підгрупі вагітність планувало 40 (69%) жінок, а в I.2 підгрупі - 19 (59,4%). Частіше в 1,2 рази вагітність наступала у жінок I.1 підгрупи – 27 (67,5%)

проти 11 (57,9%) випадків вагітності у жінок I.2 підгрупи. Зазвичай, в обох підгрупах вагітність наступала у перший рік після закінчення лікування.

Загроза переривання вагітності в I та II триместрі в 1,8 разів частіше спостерігалася у I.2 підгрупі – 54,5% проти 29,8% випадків у I.1 підгрупі.

Загалом в обох підгрупах відбулося 36 пологів. Фізіологічні пологи мали місце у жінок I.1 підгрупи дослідження в 65,4% проти 60% у жінок I.2 підгрупи. У I.2 підгрупі патологічні пологи шляхом операції кесарева розтину відбулися у 40% жінок, тоді як у I.1 підгрупі в 34,6% жінок.

Таким чином, результати наших досліджень щодо відновлення репродуктивної функції, перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки довели, що в обох групах спостереження схеми післяопераційної реабілітації виявились ефективними. Проте, у жінок підгрупи I.1, яким лікування призначалось за результатами визначення чутливості прогестеронових та естрогенових рецепторів видалених тканин, доведено біль значну ефективність гормонотерапії, ніж у пацієнток підгрупи I.2, в якій лікування призначалося тільки за результатами морфологічних досліджень.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Лейоміома матки – доброякісна гормонзалежна пухлина, яка розвивається в м'язовому шарі матки і займає провідне місце в структурі пухлин жіночої статеві сфери, її поширеність складає до 80% в популяції. Достовірні фактори, які викликають розвиток цієї пухлини до цих пір не відомі. На сьогоднішній день існує багато недостатньо вивчених та дискусійних питань щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу захворювання, критеріїв прогнозування та малігнізації пухлини. Лейоміома матки є найбільш часто діагностованою причиною оперативних втручань у гінекологічній практиці.

Раніше вважалось, що міома матки частіше зустрічається у жінок перименопаузального та постменопаузального віку. У наш час відмічається збільшення випадків цього захворювання у жінок віком 20-25 років.

Лейоміома матки розвивається переважно у жінок зі спадковою детермінацією, наявністю порушень менструального циклу, супутніх соматичних та гінекологічних захворювань, абортів, непліддя, застосовуванням внутрішньоматкових контрацептивів в анамнезі. Урбанізація, нервово-психічне напруження, збільшення рівня реактивної тривожності у жінок з лейоміомою матки, вказує на наявність психологічної дезадаптації, як однієї з головних причин у механізмі розвитку даного захворювання.

Довгий час міома матки може мати безсимптомний перебіг. Найчастішими симптомами захворювання є порушення менструальної, секреторної і генеративної функцій, больові відчуття, непліддя, наявність АМК, порушення функцій суміжних органів, ускладнення перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду

Лейоміома матки нерідко поєднується з іншими доброякісними процесами: аденоміозом у 70-85% гінекологічних хворих, а поєднання гіперплазії ендометрія, міоми та аденоміозу відмічено в 30–36% спостережень [168, 169, 170].

Призначена гормонотерапія не завжди призводить до очікуваного результату, що свідчить про недостатньо вивчене патогенетичне підґрунтя,

недостатньо вивчений взаємозв'язок стану рецепторного апарату в гормонзалежних структурах із гормональним гомеостазом. Необхідно відмітити, що не завжди під час підбору схеми лікування враховуються імуногістохімічні та морфологічні особливості пухлин, які мають різну чутливість рецепторного апарату та різний проліферативних потенціал, внаслідок чого можуть потребувати різної тактики лікування.

У ході дослідження виявлено, що головними скаргами жінок хворих на лейоміому матки були гіперменорея та АМК в 47,8%, больовий синдром в 40%, дизурія в 10%, загроза переривання вагітності в 62,2%, непліддя в 18,9% і патологічні пологи в 39,2% випадках. При аналізі даних сімейного анамнезу пацієнток було встановлено, що у 53,3% хворих на лейоміому матки близькі родичі страждали на пухлинні захворювання різної локалізації, при цьому 28,9% жінок вказувало на наявність лейоміоми матки у матерів та найближчих родичок, що свідчить про спадкову детермінованість даного патологічного процесу.

При вивченні анамнезу життя було встановлено, що 66,7% жінок основної групи у дитинстві і в період статевого дозрівання хворіли на дитячі інфекційні захворювання, 8,9% перенесли в дитинстві нейроінфекцію та 13,3% мали черепно-мозкові травми, що в свою чергу, могло призвести до формування преморбідного фону захворювання.

При вивченні соматичної патології в анамнезі у обстежених жінок I групи було виявлено превалювання екстрагенітальної патології над показниками пацієнток КГ. Так, соматичну патологію в анамнезі мали 68,9% жінок I групи проти 38,6% респонденток КГ ($p < 0,05$). Захворювання серцево-судинної системи спостерігалися у 4,4% пацієнток, патологія шлунково-кишкового тракту у 17,8%, нервово-психічні захворювання та НЦД у 36,6%, патологію кістково-м'язового апарату спостерігали у 14,4%, захворювання ЛОР-органів у 6,7% та варикозне розширення вен нижніх кінцівок у 7,8% випадків. У I групі в порівнянні з КГ частіше зустрічались анемії – 11,1% випадків проти 3,3% в КГ. Достовірна різниця також спостерігалася у жінок I групи по відношенню до захворювань дихальної системи (7,8%), в той час як у жінок групи контролю таких

захворювань не виявлено ($p < 0,05$). Алергічні явища зустрічалися у жінок I групи майже у 4 рази частіше (12,2%), ніж у контрольній (3,3%), що свідчить про важливу роль порушення імунного гомеостазу у розвитку лейоміоми матки. Значна частка екстрагенітальної патології належить, як до факторів ризику виникнення ЛМ, так і до наслідків цього захворювання. Часте поєднання ЛМ з вегето-судинною патологією може бути пояснено загальною розбалансованістю вегетативної нервової системи.

При аналізі гінекологічного анамнезу встановлено, що в I групі в 3 рази частіше наставало раннє менархе. Вчасно менструації почалися лише у 16,1% жінок з I групи проти 90% жінок контрольної групи. На відміну від 16,7% жінок КГ, менструальний цикл у I групі пацієнок встановився відразу тільки у 4,4% випадків. В I групі нерегулярний менструальний цикл спостерігався у 52,2% жінок, в той час як у КГ 100% респонденток мали регулярний менструальний цикл, що є статистично значимим ($p < 0,001$). Порушення становлення нормального менструального циклу може вказувати на зміни вищих ланок нейрогуморальної регуляції, які починають проявлятися на самому початку статевого розвитку. При дослідженні гінекологічної патології в анамнезі 63,2% пацієнок I групи виявлені вагініти та запальні захворювання шийки матки, у 43,3% патологію ендометрію, у 20% доброякісні утворення придатків, у 42,2% запальні захворювання геніталій, у 4,4% злукову хворобу органів малого тазу. Жінки контрольної групи в анамнезі вказували на вагініти та запальні захворювання шийки матки рідше в 1,8 разів, на доброякісні утворення придатків у 3 рази та запальні захворювання геніталій в 2,1 рази рідше, ніж пацієнтки основної групи ($p < 0,05$). Часте поєднання ЛМ з супутніми запальними гінекологічними захворюваннями вказує на значну роль запального фактору, як пускового моменту у механізмі порушення яєчникової ланки гормональної регуляції. Дослідження репродуктивної функції показало, що 33,3% жінок I групи взагалі не народжувало, 54,4% мали в анамнезі аборти, 39,2% - патологічні пологи, загроза переривання вагітності спостерігалася в анамнезі у 62,2% жінок. В КГ не мали пологів в анамнезі в 2 рази менше жінок (16,6%), 17,4% мали

патологічні пологи, аборти в анамнезі зустрічались удвічі рідше (26,7%), загроза переривання вагітності спостерігалась майже у 2 рази рідше (26,1%), ніж в основній групі жінок ($p < 0,001$).

З вищенаведеного можна зробити висновок, що ЛМ сприяє зниженню фертильності. Даний факт може бути пов'язано з функціональною неспроможністю ендометрія, деформацією порожнини матки, порушенням її скоротливої спроможності та зміщенням балансу стероїдних гормонів в бік естрогенів. Майже кожна третя жінка з ЛМ страждала на непліддя, що може вказувати на те, що ЛМ є одним із етіологічних чинників непліддя.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження, аналізу соціальних та медико-біологічних факторів, можна зробити висновок, що чинниками ризику виникнення ЛМ у жінок репродуктивного віку варто вважати наявність в анамнезі дитячих інфекційних захворювань, спадкової детермінації, несприятливих умов проживання, несвоєчасне менархе, наявність штучних абортів та непліддя в анамнезі, значну соматичну обтяженість анамнезу з переважанням захворювань нервової системи, ШКТ, алергічних захворювань, ендокринних порушень та захворювань вегето-судинної системи, наявність супутньої гінекологічної патології.

Під час гінекологічного дослідження жінок I групи мало місце збільшення розмірів матки, її неоднорідна консистенція, наявність вузлових утворень, болючість при пальпації. В той час як у респонденток групи контролю гінекологічне дослідження патології не виявило.

Дослідження гормонального статусу шляхом визначення в крові гормонів гіпофізу - ФСГ, ЛГ, Пр та стероїдних статевих гормонів - Е2 та П на 5-7, 12-14 та 21-24 дні менструального циклу показало, що для жінок, хворих на ЛМ в порівнянні з КГ було характерним порушення фазного режиму секреції гонадотропних гормонів ($p < 0,05$). Спостерігалось зростання рівня ФСГ в плазмі крові в першу фазу менструального циклу (на 5-7 добу) та в другу фазу (на 21-24 добу) циклу, а також відсутність його овуляторного піку на 12-14 добу менструального циклу.

Показники рівня ЛГ жінок основної групи на відміну від аналогічних показників жінок КГ мали монотонний характер зі слабкою тенденцією підвищення в середині менструального циклу (на 12-14 добу). Із вище наведеного можна відмітити, що при дослідженні рівня гормонів гіпофізу у жінок з ЛМ спостерігалися синхронні та циклічні коливання ФСГ, але його рівень майже в два рази перевищував показники норми ($p < 0,01$). Підвищення рівня ФСГ, відсутність його овуляторного піку, може вказувати на порушення функції гіпофізарної ланки регуляції циклу, що в свою чергу веде до порушення циклічності продукції стероїдних статевих гормонів та перешкоджанню фізіологічному перебігу овуляції. Градієнт зміни ЛГ був значно нижче норми, його монотонна динаміка, відсутність овуляторного піку була також характерна для ановуляторних циклів.

Показники концентрацій гіпофізарних гормонів у локальному кровоплинні в пацієнток І групи суттєво не відрізнялися від результатів, які були отримані при дослідженні їх вмісту в периферичній крові.

Рівню естрадіолу в крові жінок І групи на відміну від показників жінок КГ був притаманний монотонний характер секреції. На 5-7 добу він дорівнював $0,41 \pm 0,01$ нмоль/мл, що перевищувало майже у двічі рівень показників референтних значень. На 12-14 добу циклу рівень його секреції був майже в 1,5 рази меншим за рівень секреції естрадіолу в групі контролю ($p < 0,05$). На 21-24 добу його рівень майже не відрізнявся від показників групи контролю.

Рівень прогестерону в І групі дослідження на 5-7 добу менструального циклу був вище у 1,7 разів у порівнянні з показниками КГ жінок. На 12-14 добу циклу рівень його збільшився у 3 рази на відміну від показника КГ. На 21-24 добу менструального циклу співвідношення рівня прогестерону І групи та КГ різнилися між собою майже у два рази. Середній рівень прогестерону в І групі становив $11,67 \pm 0,91$ нмоль/мл проти $26,04 \pm 1,22$ нмоль/мл в контрольній ($p < 0,05$).

Нами доведено, що у жінок, хворих на ЛМ при аналізі секреції гормонів в динаміці менструального циклу було відмічено в більшості випадків відсутність овуляторного піку. Рівень прогестерону мав тенденцію до зростання, але в фазу

розквіту жовтого тіла, його рівень був недостатнім для адекватної лютеїнової фази. Спостерігалася відносна гіперестрогенія, яка не була збалансована адекватною прогестероновою взаємодією, що могло призвести до перешкоджання фізіологічному перебігу овуляції та порушенню повноцінного секреторного перетворення ендометрія. Аналіз показників концентрацій гіпофізарних та статевих гормонів в локальному кровоплинні у пацієток I групи виявив наявність патологічних зсувів рівнів вмісту статевих гормонів, на відміну від гіпофізарних, концентрація яких достовірно не різнилася з результатами, які були отримані при дослідженні їх вмісту в периферичній крові.

Таким чином, вміст статевих гормонів в локальному кровоплинні не залежить від рівня гіпофізарних гормонів в периферичній крові та має достовірні кореляції з локалізацією забору крові, тобто з місцем розташування міоматозного вузла.

У ході дослідження виявлено, що в локальному кровоплинні спостерігалася гіперестрогенія в ділянці дна матки на тлі вмісту прогестерону, який відповідає периферичним показникам контролю. Окрім вищенаведеного, була наявна локальна прогестеронемія в ділянці передньої та задньої стінки матки

Усім жінкам I групи з метою діагностики та більш ефективного прогнозу призначення засобів лікування щодо відновлення репродуктивної функції та запобігання рецидивів захворювання було проведено комплексне ультразвукове дослідження органів малого тазу з застосуванням кольорового доплерівського картування в першу фазу менструального циклу.

Під час дослідження встановлено, що в КГ жінок середні показники розмірів матки за даними УЗД, проведеного в першу фазу менструального циклу, дорівнювали: передньо-задній розмір - 39 ± 11 мм; ширина - 52 ± 5 мм; довжина - 59 ± 11 мм; М-ехо - 5 ± 3 мм.

Середні ехографічні розміри матки у жінок I групи були збільшені у порівнянні з розмірами матки жінок КГ та дорівнювали: передньо-задній розмір – 98 ± 12 мм; ширина - 103 ± 17 мм; довжина - 117 ± 14 мм; М-ехо – 12 ± 2 мм. Розміри М-ехо в I групі перевищували в 2,3 рази розміри М-ехо в КГ. Таке перевищення

розмірів М-ехо вказувало на порушення процесів диференціювання та дозрівання ендометрія.

Під час проведення УЗД було встановлено кількість та розташування лейоматозних вузлів у жінок I групи. Солітарні субсерозні вузли зустрічалися в 60% випадках, інтрамуральні - в 43,3% та субмукозні - в 96,7% спостереженнях. Вузли кількістю від 2 до 4 субсерозного розташування зустрічалися в 10 (33,3%) випадках, інтрамурально в 15 (50%) та субмукозно в 1 (3,3%) випадку. Кількість вузлів від 5 і більше зустрічалася в рівній кількості та розташовувалась субсерозно та інтрамурально у 6,7% жінок. Необхідно відмітити, що для субмукозно розташованих вузлів притаманно солітарне розташування в більшості випадків дослідження.

Виконано аналіз особливостей кровопостачання вузлів у жінок основної групи за даними доплерографії та виявлено, що переважній більшості вузлів 75% пацієнток був притаманний селективний внутрішньовузловий кровоплин, який прямо пропорційно залежав від діаметру вузла: при вузлах від 30 до 50 мм спостерігався помірний внутрішньовузловий кровоплин, а при зростанні діаметру вузла до 50-60 мм внутрішньовузловий кровоплин різко зростав на тлі зниження мікроциркуляції ділянки ендометрію, над якою знаходився вузол.

З метою більш детального обстеження локалізації міоматозних вузлів, виявлення внутрішньоматкової патології та оцінки стану ендометрію всім жінкам з ЛМ було проведено діагностичну гістероскопію з вишкрібанням ендометрію. У 30 (33,3%) випадках при проведенні гістероскопії фіксувалися субмукозні міоми, які гістероскопічно характеризувалися сіро-білим чи біло-рожевим кольором, мали більш щільну консистенцію, відсутні коливання з током рідини. Субмукозні вузли можуть викликати атрофічні явища в ділянках слизової оболонки. Частота виявлення субмукозних вузлів 0 типу склала 76,7% та I типу 23,3%. Усі виявлені субмукозні вузли були видалені шляхом гістерорезектоскопії та відправлені на гістологічне дослідження. Результати гістероскопічного дослідження в 94% випадків співпадали з результатами гістологічного дослідження.

При гістологічному дослідженні зішкребів отриманих у жінок репродуктивного віку хворих на ЛМ під час проведення гістероскопії та діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки також у всіх випадках було виявлено функціонуючий ендометрій. У ході дослідження оцінювали відповідність ендометрію фазі менструального циклу, будову стромы та залоз, наявність існуючих гіперплазій та поліпів ендометрію.

Ендометрій жінок з ЛМ на відміну від ендометрію здорових жінок мав розбіжності за фазами менструального циклу між стромою та залозами, хоча вони відбиралися з однієї ділянки. При цьому, якщо залози перебували в секреторній фазі, то строма в деяких випадках перебувала в фазі проліферації. Структура її носила мозаїчний характер. У 67,7% досліджень чіткої межі між функціональним та базальним шарами стромы не спостерігалось. Строма майже не мала колагенових волокон та характеризувалася клітинами зірчастої та веретеноподібної форми з гіперхромним витягнутим ядром у центрі. Цитоплазма знаходилася по периферії у вигляді тонкого обідця. Атипія ядер також не спостерігалася. Судини в стромі були розподілені рівномірно. набряк стромы спостерігався в 20% спостережень.

При дослідженні залозистого епітелію ендометріальних гіперплазій було виявлено його неоднорідність в 69 (76,7%) випадках. Зустрічався ендометрій проліферативного, секреторного, гіперпластичного та світлоклітинного характеру.

Виявлено, що в 33% випадків мав місце епітелій проліферативного типу. Цьому варіанту були притаманні високопризматичні клітини з чітким апікальним краєм та набряком цитогенної стромы. Епітелій секреторного типу було діагностовано у 6% спостережень. Для нього були притаманні збільшення розмірів клітин та дуже мала кількість мітозів. Спостерігався чіткий апікальний край клітин з розташованим по центру ядром.

Кістозна трансформація залоз ендометрію та фіброз стромы ендометрію виявлений у 6,7% досліджень. При цьому спостерігалось кістозне розширення залоз, в клітинах епітелію залоз налічувалась велика кількість мітозів та

фіксувалася поява скупчень «світлих» пухірцеподібних клітин з центрально розташованими округлої форми ядрами.

Ознаки хронічної запальної інфільтрації ендометрію спостерігались у 6,7% випадків. Для неї була характерною наявність великого скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин та макрофагів.

Набряк цитогенної строми ендометрію спостерігався в 20% спостережень.

Аденоматозна гіперплазія ендометрію була виявлена у 6,7% жінок. При дослідженні діагностовано виражену проліферацію та збільшення кількості залоз. Циліндричний епітелій, який їх вкривав був багатоядерним, розташовувався в декілька шарів, подекуди випинався в просвіт залоз, порушуючи їх контур.

Таким чином, патогенетичним підґрунтям патологічно змінених тканин є відсутність загального синергічного перетворення всіх клітин ендометрія. Це відбувається внаслідок дисбалансу гормональної регуляції та порушення рецепторного апарату клітин-мішеней. Внаслідок чого, центральна ланка не може забезпечити нормальний регуляторний вплив, а периферійна ланка не може повноцінно сприймати сигнали.

Характерною при дослідженні зішкребів ендометрію у жінок основної групи була наявність в 68,9% випадках залозисто-фіброзних або фіброзних поліпів ендометрію. З них поодинокі траплялися в 40% випадків, на ніжці - в 31,1% та широкій ніжці в 38,9% випадків. Поліпи ендометрію являли собою пухлиноподібні утворення доброякісного походження, що представляють розростання судин базального шару ендометрію, яке формує ніжку поліпу, покритого епітелієм, без ознак функційної активності. Залози розташовані нерівномірно та хаотично, мають різні розміри та форму, вистелені призматичним епітелієм проліферативного чи індіферентного типу.

У 20 (19,3%) спостереженнях в матеріалах зішкребу виявлені обривки тканини субмукозної лейоміоми. Для субмукозних лейоміом характерним є розташування над ними, як правило, атрофованого та гіпопластичного ендометрію, що обумовлено тиском ростучої пухлини на покриваючу слизову оболонку.

Таким чином доведено, що патогенетичним підґрунтям патологічно змінених тканин є відсутність загального синергічного перетворення всіх клітин ендометрія. Це відбувається внаслідок дисбалансу гормональної регуляції та порушення рецепторного апарату клітин-мішеней. Як наслідок, центральна ланка не може забезпечити нормальний регуляторний вплив, а периферійна ланка не може повноцінно сприймати сигнали.

Для морфологічного та імуногістохімічного досліджень були відібрані зразки тканин ЛМ з субсерозною, інтрамуральною та субмукозною локалізацією.

При дослідженні лейоміом, видалених під час консервативної міомектомії виявлено класичну будову пухлини у 63,3%, клітинна лейоміома спостерігалася у 13,3%, лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом у 10%, пухлина із дрібних вузлів за типом лейоматозу в 6%, лейоміома з вираженим фіброзом і гіалінозом у 13,3% випадків.

За допомогою морфологічного та гістологічного досліджень тканин лейоматозних вузлів була отримана можливість виявлення достеменних відмінностей за умов формування різних клініко-патогенетичних варіантів розвитку пухлин.

При імуногістохімічному дослідженні ендометрія виявлено, що у 86% випадків лейоміоми тіла матки спостерігається експресія пухлинними клітинами естрогенових рецепторів. Найбільш виражена реакція спостерігалась в ділянках клітинної лейоміоми, негативна чи присутня тільки в окремих клітинах – в ділянках фіброзу, гіалінозу, а також у випадках фіброміоми.

Експресія прогестеронових рецепторів клітинами лейоміоми є найбільш значущою – позитивна реакція виявлена в усіх досліджених випадках; кількість позитивних клітин у пухлині коливалась від 90% у клітинних лейоміомах та до 5% у гіалінізованих фіброміомах.

ЛМ з інтрамуральною локалізацією вузлів частіше мали класичну структуру, в порівнянні з показниками контролю характеризувалися помірним рівнем експресії естрогенових рецепторів на тлі слабкої залежності від естрогену в залозах та стромі проліферативного ендометрію. В 12 (12,2%) випадках

спостережень в I групі дослідження зустрічалася клітинна лейоміома, що характеризувалась високим ступенем експресії рецепторів до естрогенів на тлі нормальної кількості естрогенових та прогестеронових рецепторів.

Субмукозна лейоміома матки з вираженим периваскулярним фіброзом виявлена в 9 (30%) випадках та характеризувалась ознаками високої експресії прогестеронових рецепторів, суттєвим зменшенням кількості рецепторів до естрогенів та з наявністю нормального ступеня їх експресії.

Лейоміома матки з субсерозним розташуванням вузлів характеризувалась високою експресією естрогенових рецепторів з підвищеним вмістом естрогенових рецепторів на тлі зниження кількості прогестеронових рецепторів та їх резистентністю до прогестерону.

Таким чином, наявність великої кількості патогенетичних варіантів ЛМ обумовлює різну чутливість тканин лейоматозних вузлів до гормонального впливу, в тому числі, і до гормональної терапії. Прогнозування здатності реакції тканин лейоматозних вузлів на різні види гормонотерапії на даний час має велике значення. Тому імуногістохімічне дослідження чутливості рецепторів до гормонів є на сьогоднішній день необхідним методом діагностики, який дозволяє обґрунтувати диференційований підхід до вибору того чи іншого гормонального засобу лікування.

Гістерорезектоскопію було проведено 30 (33,3%) жінкам I групи з субмукозним розташуванням лейоматозних вузлів.

Лапароскопічна консервативна міомектомія відбулася в 30 (33,3%) випадках у жінок з інтрамуральним та в 30 (33,3%) з субсерозним розташуванням лейоматозних вузлів.

Усім жінкам I групи з першої доби післяопераційного періоду проводилася протизапальна терапія з застосуванням фторхінолонів IV покоління по 200 мг 2 рази на добу 7-10 днів, інгібіторів простагландинсинтетази (НПЗП) по 200 мг 2-3 рази на добу 3-5 днів. Нормалізація периферичного кровоплину проводилася з застосуванням пентоксифіліну 200 мг 2 рази на добу після їжи впродовж 2-х тижнів. З метою покращення мікроциркуляції призначався флеботонік діосмін

600 мг 1 раз на добу до 2-х тижнів. Антианемічну терапію проводили з застосуванням препаратів заліза сульфату 80 мг 1 раз на добу впродовж 2-х тижнів. Комплекс терапевтичних заходів включав також дієтотерапію та вітамінотерапію. Пацієнткам була рекомендована лікувальна фізкультура під контролем фахівця та при потребі призначалися консультації психотерапевта.

Після проведеного клініко-морфологічного обстеження жінок I групи дослідження, протипоказів для призначення гормонотерапії виявлено не було.

У I.1 підгрупі (n=58) жінок в основу призначеної гормонотерапії лягло визначене в ході імуногістохімічного дослідження рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів видалених лейоматозних вузлів та патологічно зміненого ендометрію. На основі даних співвідношення стромі та залоз в тканинах при дослідженні до уваги брали рівень експресії рецепторів у переважаючому компоненті. При перевазі залозистого компоненту в тканинах враховувався рівень експресії в залозах, при перевазі стромального компоненту враховувався рівень експресії рецепторів в стромі. Якщо гістологічний тип видалених тканин був збалансованим, то до уваги брали показники того компоненту, в якому експресія даного типу рецепторів була вищою.

В I.2 підгрупі (n=32) гормонотерапія призначалася тільки за результатами морфологічного дослідження видалених тканин.

У ході диференційованого підбору гормональної терапії в I.1 підгрупі дослідження з урахуванням морфологічних досліджень та ступеня експресії естрогенових (RE) та прогестеронових рецепторів (RP) виділено три категорії прооперованих жінок.

I.1a категорію (n=15) за комбінацією рівня експресії зазначених рецепторів склали жінки з наявністю виражених порушень рецепторного апарату і рецепторною залежністю до естрогенів чи прогестерону та із встановленою в ході морфологічного дослідження вираженою проліферативною активністю досліджених видалених тканин. На першому етапі реабілітаційної терапії цим жінкам було призначено аГнРГ у дозі 3,75 мг внутрішньом'язово один раз на чотири тижні, протягом чотирьох місяців. У подальшому призначався

комбінований оральний контрацептив з вмістом гестагену четвертого покоління (3 мг дроспіренону та 30 мкг етінілестрадіолу) протягом 3-х місяців в якості add-back терапії.

У I.1б категорію (n=24) за комбінацією рівня експресії рецепторів увійшли жінки з помірним та збалансованим типом експресії рецепторів до стероїдних гормонів, яким з метою збереження балансу експресії гормонів, стабілізації менструального циклу та антипроліферативного впливу на ендометрій призначався в якості гормонотерапії мікродозований монофазний комбінований оральний контрацептив з вмістом гестагену четвертого покоління (2 мг дієногесту та 30 мкг етінілестрадіолу) за схемою протягом 6-ти місяців. Дія водночас прогестеронового та естрогенового компонентів комбінованого орального контрацептиву зберігала відносний баланс експресії рецепторів.

У I.1в категорію (n=19) за комбінацією рівня експресії рецепторів увійшли жінки з незбалансованим типом експресії рецепторів до стероїдних гормонів, з переважанням RE або RP повною їх невідповідністю один одному, наявністю зміненого гіперплазованого при гістологічному дослідженні ендометрію. З лікувальною метою їм було призначено синтетичний аналог прогестерону дидрогестерон перорально по 10 мг 2 рази на добу з 5 по 25 день менструального циклу протягом 6 місяців

У I.2 підгрупі жінок (n=32) гормонотерапія була призначена тільки з урахуванням морфологічного дослідження лейоматозних вузлів та ендометрія, без урахування ступеню експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів лейоматозних вузлів та ендометрію. Усім прооперованим жінкам було призначено мікродозований монофазний комбінований оральний контрацептив з вмістом гестагену четвертого покоління (2 мг дієногесту та 30 мкг етінілестрадіолу) за контрацептивною схемою протягом 6-ти місяців.

З метою вивчення та порівняння ефективності результатів застосування призначених схем гормонотерапії, що різнилися між собою за тактикою та стратегією, проведено оцінку скарг та клінічного ефекту, дослідження показників

стану гіпофізарно-оваріальної системи та зроблено аналіз реалізації їх репродуктивної функції впродовж 2-х років.

Під час дослідження скарг та клінічного ефекту пацієток I.1 та I.2 підгруп після застосування гормонотерапії було виявлено, що у жінок I.1 підгрупи спостерігалася загальна тенденція до більш вираженого позитивного клінічного ефекту в відношенні встановлення регулярного менструального циклу, зникнення больових відчуттів в період місячних, що в подальшому приводило до стабілізації та нормалізації статевої функції та покращення загального стану пацієток.

Аналіз проведених досліджень показав, що в I.1 підгрупі після застосування курсу гормонального лікування з урахуванням чутливості рецепторів до гормонотерапії та його відміни регулярний менструальний цикл відновився в 57 (98,3%) жінок проти 27 (46,6%) випадків до лікування. Рясні місячні та АМК спостерігалися в 1 (1,7%) жінки проти 30 (51,7%) жінок до лікування. Альгодисменорея спостерігалася у 2 (3,4%) жінки проти 21 (36,2%) до лікування. Аменорея після лікування спостерігалася лише у 1 (1,7%) жінки лише після застосування в якості гормонотерапії аГн-Рг.

В I.2 підгрупі після лікування, без урахування чутливості рецепторів до гормонотерапії, менструальний цикл відновився у 32 (100%) жінки проти 16 (50%) до лікування. АМК та рясні місячні турбували 2 (6,3%) жінок проти 13 (40,6%) до лікування. Альгодисменорея спостерігалася у 2 (6,3%) жінок проти 15 (46,9%) жінок до лікування. Випадків олігоменореї та аменореї до та після гормонотерапії серед пацієток не спостерігалось.

У ході аналізу отриманих результатів досліджень концентрацій гормонів гіпофізу та стероїдних статевих гормонів після проведеного курсу гормонального лікування в I.1 та I.2 підгрупах дослідження було встановлено, що їх циклічність була відновлена. На підставі вищенаведених показників секреції гонадотропних та статевих стероїдних гормонів було встановлено, що в жінок як I.1 так і I.2 підгруп дослідження після гормонотерапії зникли ознаки гіперестрогенії. Замість монотонного характеру продукції ФСГ та ЛГ почали спостерігатися достовірні коливання їх рівней в динаміці менструального циклу. Доведено, що відбулася

нормалізація функціонального зв'язку між гіпофізом та яєчниками - динамічні коливання секрецій ФСГ та ЛГ з одного боку, та естрадіолу з другого - мали синхронний характер в обох підгрупах дослідження з різними схемами диференційованої гормонотерапії. З'явилися передовуляційні збільшення рівня ФСГ, ЛГ та E2 в крові, характерні для здорових жінок контрольної групи дослідження. Істотної різниці між показниками гормонального фону I.1 та I.2 підгруп за всіма даними рівней ФСГ, ЛГ, E2 та прогестерону в крові виявлено не було. У ході дослідження доведено, що застосовані препарати гормонотерапії, як в I.1 так і в I.2 підгрупах, діяли на різні ділянки гормональної регуляції та створювали умови для забезпечення усунення відносної гіперестрогенії та нормалізації ритмів секреції гонадотропних та статевих гормонів.

Оцінюючи результативність лікування, щодо встановлення репродуктивної функції ми брали до уваги відновлення репродуктивної функції пролікованих пацієнток I.1 та I.2 підгруп. У ході дослідження було виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$) щодо відновлення репродуктивної функції серед жінок I.1 та I.2 підгруп після проведеного диференційованого лікування.

В I.1 підгрупі вагітність планувало 40 (69%) жінок, а в I.2 підгрупі - 19 (59,4%). Частіше в 1,2 рази вагітність наступала у жінок I.1 підгрупи – 27 (67,5%) проти 11 (57,9%) випадків вагітності у жінок I.2 підгрупи. Зазвичай, в обох підгрупах вагітність наступала у перший рік після закінчення лікування.

Загроза переривання вагітності в I триместрі в 1,5 рази частіше спостерігалася в жінок I.2 підгрупи (27,3%), ніж у пацієнток підгрупи I.1 (18,7%). Загроза переривання вагітності в II триместрі частіше ніж у 2 рази зустрічалась також у жінок I.2 підгрупи - 27,2% проти 11,1% випадків в I.1 підгрупі. Загроза переривання вагітності в I та II триместрі в 1,8 разів частіше спостерігалася у I.2 підгрупі – 54,5% проти 29,8% випадків у I.1 підгрупі. Під час вагітності в I.1 та I.2 підгрупах сталося по одному самовільному викидню (3,7% та 9,1%), відповідно до загальної кількості вагітностей.

Загалом в обох підгрупах відбулося 36 пологів. Фізіологічні пологи мали місце у жінок I.1 підгрупи дослідження в 65,4% проти 60% у жінок I.2 підгрупи

($p > 0,05$). В І.2 підгрупі патологічні пологи шляхом операції кесарева розтину відбулися у 40% жінок, в І.1 підгрупі – у 34,6% ($p > 0,05$).

Таким чином, результати наших досліджень щодо відновлення репродуктивної функції, перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки довели, що в обох підгрупах спостереження схеми післяопераційної реабілітації виявились ефективними. Проте, у жінок підгрупи І.1, яким лікування призначалось за результатами визначення чутливості прогестеронових та естрогенових рецепторів видалених тканин, доведено біль значну ефективність гормонотерапії, ніж у пацієток підгрупи І.2, в якій лікування призначалося тільки за результатами морфологічних досліджень.

Результати проведених нами досліджень доводять ефективність консервативної міомектомії з подальшим призначенням клініко-морфологічно обґрунтованої гормонотерапії, з урахуванням визначення в динаміці гормонального фону та імуногістохімічного дослідження рецепторного апарату, з метою відновлення порушених зв'язків між різноманітними ланками репродуктивної системи, та отриманням жінками бажаної реалізації їх репродуктивних планів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наукове завдання – удосконалення методів діагностики лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення факторів ризику, клінічного перебігу, гормонального гомеостазу, морфологічних та імуногістохімічних особливостей структури лейоматозних вузлів, розробки та впровадження системи ведення жінок до, під час та після оперативного лікування.

1. Під час дослідження встановлено, що основними факторами ризику виникнення лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку є: пізні менархе (16,8%), спадкова детермінація (53,3%), штучні аборти (54,4%), наявність екстрагенітальної патології з переважанням захворювань нервової системи (36,7%), шлунково-кишкового тракту (17,8%), алергічних захворювань (12,2%), тривале застосування внутрішньоматкових засобів контрацепції (15,6%), обтяжений гінекологічний анамнез (63,3%), у тому числі порушення менструального циклу (52,2%), альгодисменорея (40%), аномальні маткові кровотечі (47,8%), непліддя (18,9%) ($p < 0,05$).

2. Дослідження гормонального статусу шляхом визначення вмісту гормонів гіпофізу у плазмі крові показало, що для жінок, хворих на лейоміому матки є характерним зростання рівня ФСГ в 2 рази в першу та другу фазу менструального циклу, відсутність його овуляторного піку. Градієнт зміни ЛГ є значно нижчим за норму, має монотонну динаміку та відсутність овуляторного піку ($p < 0,05$). Показники концентрацій гіпофізарних гормонів у локальному кровоплинні суттєво не відрізнялися від аналогічних, що отримані при дослідженні їх вмісту в периферичній крові ($p > 0,05$).

Рівень естрадіолу на 5-7 добу менструального циклу перевищував у 2 рази, на 12-14 добу був у 1,5 рази меншим, на 21-24 добу майже не відрізнявся від референтних значень ($p < 0,05$). Рівень прогестерону на 5-7 добу менструального циклу був вище у 1,7 разів, на 12-14 добу - у 3 рази, на 21-24 добу був у 2 рази нижчим, ніж рівень референтних значень ($p < 0,05$).

3. При оцінці ультразвукового скринінгу виявлено, що для інтрамуральної лейоміоми матки є характерним переважання кількості гіперехогенних вузлів

(66,7%), однорідної структури (76,7%), з чіткою ехопозитивною межею, незначним кровопостачанням (73,3%) та розташуванням переважно по задній стінці матки. Для лейоміоми матки з субсерозними розташуванням вузлів характерна переважання гіпоехогенних вузлів (46,7%), з неоднорідною структурою (56,7%), значним внутрішньовузловим кровопостачанням (43,3%) та розташуванням переважно в ділянці дна матки. Для лейоміоми матки з субмукозним розташуванням вузлів характерним є переважання ізоехогенних вузлів (70%), в 90% з однорідною структурою, локалізацією по передній стінці матки та помірним кровоплином (70 %) ($p < 0,05$).

4. Лейоміоми матки з інтрамуральною локалізацією вузлів мали класичну структуру, характеризувались помірним рівнем експресії естрогенових рецепторів на тлі слабкої залежності від естрогену в залозах та стромі проліферативного ендометрію. У разі субсерозного розташування вузлів спостерігалась висока експресія естрогенових рецепторів з підвищеним вмістом естрогенових рецепторів на тлі зниження кількості прогестеронових рецепторів та їх резистентністю до прогестерону. При субмукозній локалізації вузлів виявлено ознаки високої експресії прогестеронових рецепторів, суттєве зменшення кількості рецепторів до естрогенів та наявність нормального ступеня їх експресії.

5. Аналіз вмісту в крові гонадотропних та стероїдних статевих гормонів у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки після курсу запропонованої терапії виявив зниження у 1,4 та 1,3 рази рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів на 5-7 день менструального циклу, зростання у 1,2 рази вмісту естрадіолу на 12-14 добу, підвищення рівня прогестерону у 2 рази на 21-24 добу циклу ($p < 0,05$).

6. Використання розробленого патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу заходів дозволило достовірно покращити якість життя жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що проявлялось відновленням менструального циклу у 98,3%, зменшенням випадків аномальних маткових кровотеч з 51,7% до 1,7% випадків, альгодисменореї з 36,2% до 3,4% випадків, реалізації репродуктивних планів у 67,5% жінок, в тому числі в перший рік після проведеного лікування у 88,4 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У ході проведеного дослідження розроблено рекомендації для впровадження в практичну охорону здоров'я.

1. Тактика ведення жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, має бути індивідуальною та залежати від наявності факторів ризику, генетичної схильності, супутніх екстрагенітальних захворювань, наявності гінекологічної та акушерської патології в анамнезі, порушень гормонального гомеостазу, кількості та розмірів лейоматозних вузлів, їх морфоімуногістохімічних особливостей.

2. Пацієнткам з лейоміомою матки до та після оперативного лікування необхідно проводити комплексне ультразвукове дослідження з метою діагностики та більш ефективного вибору органозберігаючого оперативного втручання та контролю ефективності гормонотерапії.

3. Втілення доплерометричних методик допомагає покращити вивчення кровообігу в головних артеріальних судинах, які живлять матку та проводити оцінки внутрішньоорганного мікроциркуляторного русла, не застосовуючи при цьому інвазійні втручання.

4. Основним методом діагностики та лікування субмукозної лейоміоми матки 0 та I типу треба вважати гістероскопію та гістерорезектоскопію.

5. Доцільно впроваджувати в клінічну практику проведення імуногістохімічного дослідження рецепторного апарату, що дозволить виявляти більшу кількість патогенетичних варіантів захворювання на лейоміому матки у жінок репродуктивного віку, ніж проведення тільки одного морфогістологічного дослідження.

6. Рекомендовано після проведення консервативної міомектомії на амбулаторному етапі надання медичної допомоги застосовувати реабілітаційну протирецидивну гормонотерапію, з урахуванням даних дослідження динаміки гормонального фону та імуногістохімічного рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів для досягнення стійкого терапевтичного ефекту в

ході диспансерного спостереження та підвищення рівня відновлення репродуктивної функції та реалізації репродуктивних планів жінок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сидорова И. С. Миома матки: возможности лечения и профилактики. *Рус. мед. журнал.* 2002. № 7. С. 336–339.
2. Тихомиров А. Л., Серов В. Н. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки. *Рус. мед. журнал.* 2000. № 11. С. 473–476.
3. New options in the diagnosis and management of uterine myoma / Z. Hrgović et al. *Med. Arh.* 2008. Vol. 62, № 4. P. 234–239.
4. Brahma P. K., Martel K. M., Christman G. M. Future directions in myoma research. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2006. Vol. 33, № 1. P. 199–224.
5. Бызова Т. Е. Клинико-иммунологическая характеристика женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера. Пермь, 2010. 24 с.
6. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристола на лейомиому матки *in vitro* / Л. В. Адамян и др. *Проблемы репродукции.* 2014. № 3. С. 41–44.
7. Вихляева Е. М., Ходжаева З. С., Фанченко Н. Д. Клинико-генеалогическое изучение семейной предрасположенности к заболеванию миомой матки. *Акушерство и гинекология.* 1998. № 2. С. 27–30.
8. Fujii S. Experimental approach to leiomyomatosis peritonealis disseminata-progesterone-induced smooth muscle-like cells in the subperitoneal nodules produced by estrogen (author's transl). *Acta Obstet. Gynaecol. Journal.* 1981. Vol. 33, No. 5. P. 671–680.
9. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки. Проблема патогенеза и патогенетической терапии): [для акушеров-гинекологов, эндокринологов, хирургов, общих патологов]. СПб: ЭЛБИ, 2000. 235 с.
10. Rein M. S., Friedman A. J., Pandian M. R., Heffner L. J. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 76, No. 3 (pt. 1). P. 388–394.
11. Омарова М. Р., Цацанашвили С. Г. Особенности периферической гемодинамики у больных с миомой матки и артериальной гипертензией. *Рос. мед. журнал.* 2006. № 1. С. 35–37.

12. Кантемирова З. Р., Торчинов А. М., Жигулина Т. А. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения. *Лечащий врач*. 2003. № 10. С. 18–20.

13. Мушастикова О. В. Особенности соматического и гинекологического статуса у больных с лейомиомой матки на фоне ожирения. *Запорож. мед. журнал*. 2007. № 4. С. 32–35.

14. Кулаков В. И. Гинекологическая эндокринология: новые аспекты старых проблем. *Акушерство и гинекология*. 2003. № 2. С. 6–9.

15. Меглей С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки. *Новые мед. технологии*. 2008. № 2. С. 88–96.

16. Okamoto T., Koshiyama M., Yamamoto K. Rapidly growing leiomyoma in a postmenopausal woman. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2004. Vol. 30, No. 4. P. 316–318.

17. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation / S. Abramson et al. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001. Vol. 176, No. 6. P. 1409–1413.

18. Брехман Г. И. Синдром психоэмоционального напряжения и миома матки. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 2. С. 13–17.

19. Брехман Г. И., Мазорчук Б. Ф., Масиброда Н. Г. Миома матки: Психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика. Иваново: Иван. гос. мед. акад.; Винница, 2000. 217 с.

20. Василевская Л. Н., Грищенко В. И., Щербина Н. А., Юровская В. П. Гинекология: учебник. 2-е изд., доп. и перераб. Ростов н/Д : Феникс, 2014. 572 с.

21. Жук С. І., Ізюмець С. О. Патогенетичні механізми розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз та матки на фоні гіпотиреозу. *Здоровье женщины*. 2008. № 2. С. 31–32.

22. Maheux R., Lemay A., Turcot-Lemay L. Dose-related inhibition of acute luteinizing hormone response during luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for uterine leiomyoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 158, No. 2. P. 361–364.

23. A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas or endometriosis / H. Takeuchi et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2000. Vol. 26, No. 5. P. 325–331.

24. Cheng Y. M., Chou C.Y., Huang S. C., Lin H. C. Oestrogen deficiency causes DNA damage in uterine leiomyoma cells: a possible mechanism for shrinkage of fibroids by GnRH agonists. *BJOG*. 2001. Vol. 108, No. 1. P. 95–102.

25. Marinaccio M., Reshkin S., Pinto V., Paradiso A. The estimation of LHRH receptors in the tissue of human leiomyoma, myometrium and endometrium. *Minerva. Ginecol.* 1994. Vol. 46, No. 10. P. 519–526.
26. Parker J. D., Malik M., Catherino W. H. Human myometrium and leiomyomas express gonadotropin-releasing hormone 2 and gonadotropin-releasing hormone 2 recepto. *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88, № 1. P. 39–46.
27. Levels of estrogen and progesterone receptors in the myometrium and leiomyoma tissue after suppression of estrogens with gonadotropin releasing hormone analogs / J. van de Ven et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2001. Vol. 15, Suppl. 6. P. 61–68.
28. Паллади Г. А., Ткаченко В. Т., Брежнева Н. В. Консервативная терапия больных миомой матки. Кишинев: Штиинца, 1986. 165 с.
29. Sun X., Mittal K. MIB-1 (Ki-67), estrogen receptor, progesterone receptor, and p53 expression in atypical cells in uterine symplastic leiomyomas. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010. Vol. 29, No. 1. P. 51–54.
30. Estrogen receptor alpha (ERalpha) phospho-serine-118 is highly expressed in human uterine leiomyomas compared to matched myometrium / T. L. Hermon et al. *Virchows. Arch.* 2008. Vol. 453, No. 6. P. 557–569.
31. Estrogen receptor alpha and beta expression in uterine leiomyomas from premenopausal women / A. J. Jakimiuk et al. *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82, Suppl. 3. P. 1244–1249.
32. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 2009. Vol. 14, No. 3. P. 269–282.
33. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause / X. Wu et al. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol. 80, No. 1. P. 77–83.
34. Сидорова И. С., Рыжова О. В. Роль факторов роста в патогенезе миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2002. № 1. С. 12–13.
35. Arici A., Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 188, No. 1. P. 76–83.
36. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis / S. Lamminen et al. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1992. Vol. 34, No. 2. P. 111–114.
37. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon et al. *Virchows. Arch.* 2002. Vol. 441, No. 1. P. 53–62.

38. Endocrine profile associated with estrogen and progesterone receptors in leiomyoma and normal myometrium / O. Sadan et al. *Gynecol. Endocrinol.* 1990. Vol. 4, No. 1. P. 33–42.

39. Transdominant suppression of estrogen receptor signaling by progesterone receptor ligands in uterine leiomyoma cells / L. C. Hodges et al. *Mol. Cell Endocrinol.* 2002. Vol. 196, No. 1/2. P. 11–20.

40. Expression and functional analysis of platelet-derived growth factor in uterine leiomyomata / M. Liang et al. *Cancer Biol. Ther.* 2006. Vol. 5, № 1. P. 28–33.

41. Piva M., Flieger O., Rider V. Growth factor control of cultured rat uterine stromal cell proliferation is progesterone dependent. *Biol. Reprod.* 1996. Vol. 55, No. 6. P. 1333–1342.

42. Біль І. А. Клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при лейоміомі, ендометріозі матки та їх поєднанні. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2003. № 1. С. 105–108.

43. Біль І. А. Оптимізація методів діагностики і лікування доброякісних пухлин матки у жінок фертильного віку: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». К., 2004. 18 с.

44. RU486 suppresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma and myometrium / E. A. Stewart et al. *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 65, No. 6. P. 1119–1124.

45. Baban R. S., Al-Zuheiri S. T., Farid Y. Y. Prolactin receptors in uterine leiomyomas. *Saudi Med. J.* 2008. Vol. 29, No. 11. P. 1593–1596.

46. Вихляева Е. М., Паллади Г. А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. Кишинев: Штиинца, 1982. 300 с.

47. Адамян Л. В., Спицын В. А., Андреева Е. Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с.

48. Особенности содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии / А. В. Козаченко и др. *Акушерство и гинекология.* 2003. № 6. С. 34–36.

49. Васильчук Г. М., Хомінська З. Б., Касей Н. В. Особливості загального та місцевого гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку із лейоміомою матки. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2006. № 6. С. 69–72.

50. De Leo V., Morgante G. Uterine fibromas and the hormonal pattern: the therapeutic considerations. *Minerva Ginecol.* 1996. Vol. 48, No. 12. P. 533–538.

51. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma / T. Maruo et al. *Steroids*. 2003. Vol. 68, No. 10/13. P. 817–824.

52. Maruo T., Ohara N., Wang J., Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum. Reprod. Update*. 2004. Vol. 10, No. 3. P. 207–220.

53. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGFbeta3 and their receptors in cultured uterine leiomyoma cells / J. Wang et al. *Hum. Reprod*. 2006. Vol. 21, No. 7. P. 1869–1877.

54. Современные технологии в диагностике и лечении заболеваний матки / Г. М. Савельева и др. *Рос. мед. журнал*. 2006. № 5. С. 22–25.

55. Титченко И. П. Клиническое значение новых ультразвуковых диагностических технологий в выборе тактики лечения миомы матки вне и во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Моск. обл. НИИ акушерства и гинекологии. М., 2007. 23 с.

56. Гидросонография как метод ультразвуковой диагностики внутриматочной патологии / И. А. Краснова и др. *Акушерство и гинекология*. 2000. № 6. С. 30–34.

57. Неинвазивные методы оценки состояния мио- и эндометрия у пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий в репродуктивном периоде / Д.М. Ибрагимова и др. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2009. Т. 58, вып. 5. С. М113–М114.

58. Озерская И. А. Ультразвуковой мониторинг при лечении миомы матки методом эмболизации маточных артерий. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2005. № 2. С. 64–73.

59. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Могилевський Д. М. Ехографічні та доплерографічні особливості різних клініко-морфологічних варіантів лейоміоми матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2007. № 3. С. 125–129.

60. Тихомиров А. Л. Оптимизация микроинвазивного хирургического лечения миомы матки. *Здоровье женщины*. 2010. № 9. С. 132–134.

61. Курашвили Ю. Б., Саламадина Г. Е., Чмыр Е. Н., Батаршина О. И. Лечение больных с миомой матки фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии: клиническая безопасность, возможные осложнения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2010. № 2. С. 56–62.

62. Пашков В., Лебедев В., Коваленко М. Современные методы диагностики и лечения миомы матки. *Врач*. 2006. № 9. С. 32–35.

63. Бурлев В. А., Павлович С. В., Волков Н. И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки. *Проблемы репродукции*. 2003. № 3. С. 27–31.

64. Тихомиров А. Л. Агонисты гонадотропных релизинг-гормонов в лечении миомы матки. *Здоровье женщины*. 2010. № 7. С. 153–155.

65. Сравнительное исследование эффекта использования различных дозировок Гозерелина с целью уменьшения размеров миомы матки / Н. Боццини и др. *Здоровье женщины*. 2008. № 4. С. 136–139.

66. Адамов М. М., Ткачева Н. Ю., Ефетов К. А. Сравнительная характеристика диферелина 11,25 и диферелина 3,25 в качестве медикаментозной подготовки к эндохирургическому лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Таврич. мед.-биол. вестник*. 2009. № 1. С. 10–11.

67. Эффективность применения Бусерелина в лечении доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы / В. И. Пирогова и др. *Здоровье женщины*. 2006. № 1. С. 134–136.

68. Диагностика и лечение миомы матки. Актуальные вопросы / Г. М. Савельева и др. *Доктор Ру*. 2008. № 6. С. 36–39.

69. Вихляева Е. М. Возможности клинического применения антипрогестинов в акушерстве и гинекологии / Е. М. Вихляева, И. С. Савельева, Ж. А. Городничева // *Здоровье женщины*. 2011. № 1. С. 216–224.

70. Самойлова Т. Е., Аль-Сейкал Т. С. Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально-зависимых заболеваний у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2004. № 6. С. 35–42.

71. Принципы эндоскопической миомэктомии / Г. М. Савельева и др. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2002. № 5. С. 64–71.

72. Каппушева Л. М., Бреусенко В. Г., Анисимова С. А. Трансцервикальная миомэктомия. *Акушерство и гинекология*. 2000. № 2. С. 29–35.

73. Современные принципы диагностики и оперативного лечения миомы матки / И. А. Краснова и др. *Акушерство и гинекология*. 2003. № 2. С. 45–50.

74. Hockstein S. Spontaneous uterine rupture in the early third trimester after laparoscopically assisted myomectomy. A case report. *J. Reprod. Med.* 2000. Vol. 45, No. 2. P. 139–141.

75. Malberti S., Ferrari L., Milani R. Spontaneous uterine rupture in the third trimester of gestation after laparoscopic myomectomy. A case report. *Minerva Ginecol.* 2004. Vol. 56, No. 5. P. 479–480.

76. Lieng M. Uterine rupture after laparoscopic myomectomy / M. Lieng, O. Istre, A. Langebrekke // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004. Vol. 11, No. 1. P. 92–93.

77. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy / J. B. Dubuisson et al. *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15, No. 4. P. 869–873.

78. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки / В. Г. Бреусенко и др. *Акушерство и гинекология.* 2006. № 3. С. 26–30.

79. Спорные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки / В. Г. Бреусенко и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005. № 4. С. 44–48.

80. Эмболизация маточных артерий в лечении больных с подслизистой миомой матки / И. А. Краснова и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005. № 1. С. 46–50.

81. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: достижения и перспективы / Г. М. Савельева и др. *Акушерство и гинекология.* 2007. № 5. С. 54–59.

82. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса / Г. М. Савельева и др. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010. № 2. С. 81–87.

83. Шевченко Н. А. Эмболизация маточных артерий в лечении субмукозной миомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 / Рос. национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. М., 2007. 23 с.

84. Прогнозирование эффективности операции абляции узлов миомы матки по данным магнитно-резонансной томографии / К. В. Лядов и др. *Акушерство и гинекология.* 2007. № 6. С. 72–75.

85. Неинвазивная хирургия миом матки: МРТКФУЗ / Ю. Б. Курашвили и др. *Журн. акушерства и женск. болезней.* 2009. № 5. С. 115–116.

86. Сучасні аспекти хірургічного лікування лейоміоми матки / І. Є. Вовк та ін. *Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекол. України.* К.: Інтермед, 2004. С. 70–73.

87. Коньков Д. Г., Процепко О. О. Дистанционная неинвазивная абляция тканей фокусированным ультразвуком под контролем магнито-резонансной томографии в лечении миомы матки (руководство для врачей). *Здоровье женщины.* 2008. № 4. С. 49–63.

88. Коньков Д. Г., Процепко О. О. Современные аспекты и перспективы консервативной терапии фибромиомы матки. *Здоровье женщины*. 2008. № 4. С. 41–48.

89. Берлев И. В., Кузнецов С. В., Иванов А. С. Лапароскопическая миомэктомия. Клиническая эффективность и результаты лечения у женщин репродуктивного возраста. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2009. Вып. 5. С. М110–М111.

90. Гладчук И. З., Назаренко О. Я., Каштальян М. М. Вагинальный доступ при консервативной миомэктомии. *Репродуктив. здоровье женщины*. 2005. № 1. С. 217–218.

91. Исамова У. Ш., Саркисов С. Э. К вопросу о выборе методики гистероскопической миомэктомии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008. № 1. С. 75–77.

92. Кроткова Л. Л. Гистерорезектоскопическая миомэктомия как рациональный метод органосохраняющей операции у больных с субмукозной миомой матки. *Анналы хирургии*. 2008. № 1. С. 54–58.

93. Гладчук И. З., Лищук В. Д., Назаренко О. Я., Будяковская О. В. Лапароскопическая миомэктомия. *Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2005. № 3/4. С. 29–32.

94. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Сухоребрая Е. И. Эмболизация маточных артерий в комбинированном лечении лейомиомы матки. *Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекол. України*. К.:Інтермед, 2007. С. 665–668.

95. Гистотип миомы – условие клинической эффективности МРТ-ФУЗа: МРТ и морфологические параллели / Ю. Б. Курашвили и др. *Технологии XXI века в гинекологии*: матер. 21 междунар. конгресса, 9-12 июня 2008 г. М.: МедиаСфера, 2008. С. 65.

96. Milad M. P., Sankpal R. S. Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 44, No. 2. P. 401–411.

97. Advincula A. P., Song A., Burke W., Reynolds R. K. Preliminary experience with robot-assisted laparoscopic myomectomy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004. Vol. 11, No. 4. P. 511–518.

98. Чела В., Сини Г., Плукино Н., Дженадзани А. Р. Роботизированные миомэктомии. *Здоровье женщины*. 2009. № 1. С. 12–14.

99. Shozu M., Murakami K., Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin. Reprod. Med.* 2004. Vol. 22, No. 1. P. 51–60.

100. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata / S. E. Bulun et al. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 95, No. 1/5. P. 57–62.
101. Bulun S. E., Simpson E. R., Word R. A. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78, No. 3. P. 736–743.
102. Stilwill S. E., Cooper B. C. Resolution of endometrial hyperplasia with adjuvant anastrozole treatment in postmenopausal breast cancer: a case report. *J. Reprod. Med.* 2007. Vol. 52, No. 10. P. 979–980.
103. Recurrent endometrial carcinoma regression with the use of the aromatase inhibitor anastrozole / S. Bellone et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199, No. 3. P. e7–e10.
104. The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata / F. K. Varelas et al. *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 110, No. 3. P. 643–649.
105. Effects of letrozole on proliferation and apoptosis in cultured leiomyoma cells treated with prostaglandin E(2) / M. Han et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 138, No. 1. P. 83–88.
106. ACOG Committee Opinion. Aromatase inhibitors in gynecologic practice. *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112, No. 2 (pt. 1). P. 405–407.
107. Ефименко А. Ингибиторы ароматазы при ведении пациенток с миомой матки. *Здоровье женщины.* 2009. № 1. С. 21–23.
108. A prospective study of dairy intake and risk of uterine leiomyomata / L. A. Wise et al. *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171, No. 2. P. 221–232.
109. Moorman P. G., Schildkraut J. M., Myers E. R., Wang F. Reported symptoms before and one year after hysterectomy in african american and white women. *J. Womens Health.* 2011. Vol. 20, No. 7. P. 1035–1042.
110. Kives S. L., Levy B. S., Levine R. L. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 2000 membership survey. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2003. Vol. 10, No. 2. P. 135–138.
111. Анджиони С. Лапароскопические миомэктомии и их репродуктивные исходы. *Здоровье женщины.* 2009. № 1. С. 24–27.
112. Carlson K. J., Miller B. A., Fowler F. J. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 83, No. 4. P. 566–572.

113. Coronado G. D., Marshall L. M., Schwartz S. M. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 95, No. 5. P. 764–769.
114. Соколовська Т. А. Міома матки і вагітність. *Буков. мед. вісник.* 2001. № 3. С. 240–244.
115. Долецкая Д. В., Ботвин М. А., Побединский Н. М., Кириллова Т. Ю. Оценка качества жизни у больных с миомой матки после различных видов хирургического лечения. *Акушерство и гинекология.* 2006. № 1. С. 10–13.
116. The effect of myomectomy on health-related quality of life of women with myoma uteri / S. Dilek, D. Ertunc et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010. Vol. 36, No. 2. P. 364–369.
117. Sanders B. Uterine factors and infertility. *J. Reprod. Med.* 2006. Vol. 51, No. 3. P. 169–176.
118. Myoma and infertility: analysis of the literature / C. Poncelet et al. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2001. Vol. 29, No. 6. P. 413–421.
119. Pritts E. A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001. Vol. 56, No. 8. P. 483–491.
120. Garcia C. R., Tureck R. W. Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil. Steril.* 1984. Vol. 42, No. 1. P. 16–19.
121. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes / S. Palomba et al. *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88, No. 4. P. 933–941.
122. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 22, No. 4. P. 627–642.
123. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment / T. Eldar-Geva et al. *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70, No. 4. P. 687–691.
124. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection / F. G. Oliveira et al. *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81, No. 3. P. 582–587.
125. Co-existence of myoma uteri and pregnancy / B. Królikowska et al. *Ginekol. Pol.* 2002. Vol. 73, No. 4. P. 280–283.
126. Li T. C., Mortimer R., Cooke I. D. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14, № 7. P. 1735–1740.

127. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas / F. Alessandri et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006. Vol. 13, No. 2. P. 92–97.
128. Pregnancy and delivery after laparoscopic myomectomy / J. Kumakiri et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006. Vol. 12, No. 3. P. 241–246.
129. Laparoscopic myomectomy in 2007: state of the art / C. Malartic et al. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2007. Vol. 36, No. 6. P. 567–576.
130. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids / C. Farquhar et al. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 2001. Vol. 41, No. 2. P. 125–140.
131. Сидорова И. Особенности рецидивирования миомы матки после консервативно-пластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли. *Врач.* 2007. № 8. С. 16–18.
132. Василенко Л. Н., Баринов С. В., Кортусов А. Н. Применение препарата Люкрин-депо для профилактики рецидива миомы матки после консервативной миомэктомии. *Пробл. репродукции.* 2008. № 6. С. 33–34.
133. Беженарь В. Ф., Прохорова В. С., Медведева Н. С. Возможности применения Гинестрила при неoadъювантной терапии больных репродуктивного возраста с миомой матки. *Здоровье женщины.* 2008. № 4. С. 18–21.
134. Гладчук І. З., Рожковська Н. М., Назаренко О. Я. Роль агоністів гонадотропін-релізінг-гормону у веденні хворих із міомою матки. *Здоровье женщины.* 2009. № 5. С. 149–152.
135. Колеснікова І. А., Кондратюк Р. Б., Сургай Н. М. Вплив стромального компонента на інвазивні якості раку шлунка. *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* 2010. № 1. С. 73–75.
136. Кондратюк Р. Б. Особенности паренхимы, влияющие на выраженность десмопластической реакции и зависимость инвазивного потенциала опухоли от количества стромального компонента в раке желудка. *Вестн. неотлож. и восстан. медицины.* 2006. № 4. С. 570–575.
137. Новичков Е. В., Вотинцев А. А. Количественная характеристика компонентов стромы в прогнозе рецидивирования рака яичников. *Арх. патологии.* 2005. № 4. С. 29–31.
138. Эхографические и морфологические параллели в диагностике эпителиоидной лейомиомы матки / Е. В. Федорова и др. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2001. № 4. С. 46–52.
139. Роль ростовых факторов в развитии разных гистологических типов лейомиомы матки / Е. А. Коган и др. *Арх. патологии.* 2005. № 3. С. 34–38.

140. Клинические особенности миомы матки в зависимости от варианта развития (простая, клеточная, митотически активная) / И. С. Сидорова и др. *Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: тез. междунар. конгресса, 27-31 марта 2006 г. М., 2006. С. 167.*

141. Экспрессия факторов роста в стромальном компоненте простой, клеточной и митотически активной миомах матки / И. С. Сидорова и др. *Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: тез. междунар. конгресса, 27-31 марта 2006 г. М., 2006. С. 165–166.*

142. Оздоева М. С. клинико-морфологические особенности различных вариантов лейомиомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01; 14.00.15 / Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова. М., 2008. 22 с.

143. The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes / R. Worthington-Kirsch et al. *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106, No. 1. P. 52–59.

144. Эмболизация маточных артерий у больных с миомой матки / Г. М. Савельева и др. *Акушерство и гинекология.* 2004. № 5. С. 21–24.

145. Аксенова В. Б. Эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки в отдаленном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Рос. гос. мед. университет Росздрава. М., 2011. 23 с.

146. Зданевич М. С., Курчишвили В. И. Влияние неоадьювантной терапии на объем матки и миоматозных узлов у больных лейомиомой. *Клин. геронтология.* 2010. № 9/10. С. 30.

147. Effect of steroid add-back therapy on the proliferative activity of uterine leiomyoma cells under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy / T. Mizutani et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2005. Vol. 20, No. 2. P. 80–83.

148. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas / M. Dueholm et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186, No. 3. P. 409–415.

149. Гажонова В. Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. 3D: руководство. М.: Медпресс-информ, 2005. 262 с.

150. Могілевський Д. М. Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок пізнього репродуктивного віку: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». К., 2007. 20 с.

151. Могилевский Д. М., Хоминская З. Б., Косей Н. В. Содержание пролактина в периферической крови, маточной вене и тканях лейомиомы в перименопаузе. Укр. мед. альманах. 2005. № 2. С. 99–102.
152. Могилевский Д. М. Особенности психоэмоционального состояния женщин перименопаузального возраста с лейомиомой матки. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць*. К. ; Луганськ: ЛДМУ, 2004. Вип. 11. С. 136–141.
153. Agdi M., Tulandi T. Endoscopic management of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 22, No. 4. P. 707–716.
154. Harding G., Coyne K. S., Thompson C. L., Spies J. B. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual. Life Outcomes.* 2008. Vol. 6. P. 99.
155. Sosna O., Kuzel D., Mára M. Etiopathogenesis of uterine fibroid: current knowledge. *Česka Gynekol.* 2008. Vol. 73, No. 3. P. 184–187.
156. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 22, No. 4. P. 571–588.
157. Flake G. P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ. Health Perspect.* 2003. Vol. 111, No. 8. P. 1037–1054.
158. Айламазян Э. К., Васильева И. Ю. Влияние оперативного лечения на качество жизни гинекологических больных. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2003. № 3. С. 4–8.
159. Клиническая эффективность использования новых технологий в лечении внутриматочной патологии / В. Г. Бреусенко и др. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2008. № 1. С. 35–39.
160. Кулагина Н. В., Кустаров В. Н. Результаты консервативного лечения больных миомой матки. *Рос. семейный врач.* 2005. № 2. С. 49–52.
161. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2008. № 4. С. 7–18.
162. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status / M. E. Parsanezhad et al. *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93, No. 1. P. 192–198.
163. Косей Н. В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Луганський державний медичний університет. К., 2009. 36 с.

164. Венцківський Б. М., Яроцький М. Є., Яроцька І. В. Стан щитоподібної залози у жінок з доброякісними захворюваннями матки. *Здоровье женщины*. 2006. № 1. С. 132–133.
165. Байлюк Е. Н., Айламазян Э. К., Семиглазов В. Ф. Оптимизация алгоритма диагностики пролиферативных изменений молочной железы у больных миомой матки. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2009. Вып. 5. С. М80.
166. Кудрина Е., Станоевич И., Коган Е. Лечение сочетанных доброкачественных гиперпластических заболеваний матки. *Врач*. 2009. № 3. С. 19–23.
167. Maconochie N., Doyle P., Prior S. The National Women's Health Study: assembly and description of a population-based reproductive cohort. *BMC Public Health*. 2004. Vol. 4. P. 35.
168. Wilkes S., Chinn D. J., Murdoch A., Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam. Pract.* 2009. Vol. 26, No. 4. P. 269–274.
169. Корнацька А. Г., Борисюк О. Ю., Біль І. А. Гістероскопія у діагностиці та лікуванні доброякісних пухлин матки у жінок репродуктивного віку. *Львів. мед. часопис. Acta medica leopoliensia*. 2002. № 1. С. 61–65.
170. Saeed A. S., Hanaa B., Faisal A. S., Najla A. M. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: a case report of a benign uterine tumor with sarcomalike gross appearance and review of literature. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2006. Vol. 25, No. 3. P. 262–267.
171. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas / A. Tsujimura, et al. *Int. J. Oncol.* 2002. Vol. 20, No. 2. P. 361–365.
172. West S., Parker W. H. Abdominal myomectomy in women with very large uterine size. *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85, No. 1. P. 36–39.
173. Watanabe K., Suzuki T. Uterine leiomyoma versus leiomyosarcoma: a new attempt at differential diagnosis based on their cellular characteristics. *Histopathology*. 2006. Vol. 48, No. 5. P. 563–568.
174. Blaustein's pathology of the female genital tract / ed. by R. J. Kurman. 5th ed. New York: Springer, 2002. 1391 p.
175. Uterine leiomyosarcoma arising in leiomyoma: clinicopathological study of four cases and literature review / H. Yanai et al. *Pathol. Int.* 2010. Vol. 60, No. 7. P. 506–509.

176. The relation between histological, tumor-biological and clinical parameters in deep and superficial leiomyosarcoma and leiomyoma / J. Pijpe et al. *Sarcoma*. 2002. Vol. 6, No. 3. P. 105–110.

177. Bell S. W., Kempson R. L., Hendrickson M. R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994. Vol. 18, No. 6. P. 535–558.

178. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors / K. Bodner et al. *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81, No. 4. P. 1062–1066.

179. Kew C. C., Putti T. C., Razvi K. Malignant mesenchymoma arising from a uterine leiomyoma in the menopause. *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 95, No. 3. P. 712–715.

180. Scurry J., Kerdelmidis P., Fortune D. Small atypical leiomyomas: report of two cases. *Pathology*. 2001. Vol. 33, No. 3. P. 319–321.

181. Banaczek Z., Sikora K., Lewandowska-Andruszuk I. The occurrence of leiomyoma cellulare in the surgical material in the Department of Obstetrics and Gynecology of the District Specialty Hospital in Radom. *Ginekol. Pol.* 2004. Vol. 75, No. 11. P. 858–862.

182. Modafferi F. Epithelioid cell's uterine leiomyoma uteri. A case report with immunohistochemical study. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 21, No. 2. P. 295–298.

183. Myxoid leiomyoma of the uterus: CT and MRI features / M. Cruz et al. *Abdom. Imaging*. 2001. Vol. 26, No. 1. P. 98–101.

184. Toon C., McGahan S., Henderson P., Russell P. Myxoid symplastic leiomyoma of the uterus. *Pathology*. 2006. Vol. 38, No. 3. P. 275–277.

185. Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma / C. M. Juang et al. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006. Vol. 27, No. 4. P. 370–374.

186. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після міомектомії / М. В. Медведєв та ін. *Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України*. К.: Інтермед, 2009. С. 193–195.

187. van de Ven J., Donker T. H., Blankenstein M. A., Thijssen J. H. Differential effect of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on estrogen levels and sulfatase activity in uterine leiomyoma and myometrium. *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77, No. 6. P. 1227–1232.

188. Шпонька І. С., Потапов В. О., Медведєв М. В., Гончарова Г. С. Місце імуногістохімічних методів у диференційній діагностиці гладком'язових пухлин матки. *Мед. перспективи*. 2009. № 2. С. 39–44.

189. Mittal K., Demopoulos R. I. Mittal K. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum. Pathol.* 2001. Vol. 32, No. 9. P. 984–987.

190. Agarwal S.K. Comparative effects of GnRH agonist therapy/ review of clinical studies and their implications. *J. Reprod. Med.* 2015. Vol. 43 (3 Suppl.). P. 293–298.

191. Sprogøe-Jakobsen S., Holund B. Immunohistochemistry (Ki-67 and p53) as a tool in determining malignancy in smooth muscle neoplasms (exemplified by a myxoid leiomyosarcoma of the uterus). *APMIS*. 1996. Vol. 104, No. 10. P. 705–708.

192. Wu J., Cheng Y. Research on the relationship between estrogen receptor, progesterone receptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1995. Vol. 30, No. 10. P. 603–607.

193. Norris L., Ag Bonnar J. The effect of estrogen dose and progestogen. Type on hemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. No. 103. P. 77-83.

193. Коган Е. А., Игнатова В. Е., Унанян А. Л., Сидорова И. С. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в разных гистологических типах лейомиомы матки. *Арх. патологии*. 2005. № 4. С. 32–36.

194. Sozen I., Arici A. Cellular biology of myomas: interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2006. Vol. 33, No. 1. P. 41–58.

195. Immunolocalization of VEGF, VEGF receptors, EGF-R and Ki-67 in leiomyoma, cellular leiomyoma and leiomyosarcoma / M. Sanci et al. *Acta Histochem.* 2011. Vol. 113, No. 3. P. 317–325.

196. Preoperative administration of GnRH-a plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern / A.Di Lieto et al. *Steroids*. 2005. Vol.70, No. 2. P. 95–102.

197. Harrison-Woolrych M. L., Sharkey A. M., Charnock-Jones D. S., Smith S. K. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80, No. 6. P. 1853–1858.

198. Liang Y., Wu J., Stancel G. M., Hyder S. M. p53-dependent inhibition of progestin-induced VEGF expression in human breast cancer cells. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 93, No. 2/5. P. 173–182.

199. Wolańska M., Sobolewski K., Bańkowski E., Jaworski S. Matrix metalloproteinases of human leiomyoma in various stages of tumor growth. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004. Vol. 58, No. 1. P. 14–18.

200. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells / Q. Xu et al. *Mol. Hum. Reprod.* 2008. Vol. 14, No. 3. P. 181–191.

201. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma / H. Matsuo et al. *Oncology.* 1999. Vol. 57, Suppl. 2. P. 49–58.

202. Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2003. 286 с.

203. Up-regulation by IGF-I of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells / Z. Gao et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, No. 11. P. 5593–5599.

204. Matsuo H., Maruo T., Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 82, No. 1. P. 293–299.

205. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding / C. A. Anania et al. *Mol. Hum. Reprod.* 2005. Vol. 3, No. 8. P. 685–691.

206. Decreased expression of early growth response-1 and its role in uterine leiomyoma growth / M. Shozu et al. *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, No. 13. P. 4677–4684.

207. Shimomura Y., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 83, No. 6. P. 2192–2198.

208. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред Е. М. Вихляевой. 3-е изд., стереотип. М.: МИА, 2002. 765 с.

209. Сидорова И. С., Гридасова В. Е., Зайратьянц О. В., Лев С. А. Морфологическая диагностика простых и пролиферирующих лейомиом матки методом компьютерной пloidометрии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2004. № 2. С. 21–26.

Додаток 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами

Семенів І.П.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічний процес

1. Найменування пропозиції до впровадження: метод застосування патогенетичної реабілітаційної диференційованої гормонотерапії, з урахуванням даних дослідження динаміки гормонального фону та імуногістохімічного рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів для досягнення стійкого терапевтичного ефекту у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки після органозберігаючого оперативного лікування.

2. Установа, автор: Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, адреса: 01011, Україна, м. Київ, вул. Арсенальна, 5; автор – Дорога Олена Петрівна.

3. Джерело інформації:

- Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є., Гичка С. Г., Дорога О. П., Яроцька І. В.// Ендокринологія. – 2016. – № 2. – С. 154–160.

- Doroha O, Iarotska I. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age (Оптимізація методів діагностики та лікування субмукозної лейоміоми у жінок репродуктивного віку) Georgian Med News 2019 (297): 35-40.

- Патент на корисну модель № 69885 (51) МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є.; Дорога О. П.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2012 00977 ; заявл. 31.01.12 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

4. Впроваджено: кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; КНП «Київський міський пологовий будинок №3»; Академічний Медичний Центр, місто Київ

5. Включено: в схему комбінованого лікування жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки.

6. Результати впровадження: використання результатів дослідження в лікувальному процесі дозволило провести обґрунтовану реабілітаційну гормонотерапію з урахуванням динаміки гормонального фону та імуногістохімічного дослідження рецепторного апарату.

7. Термін впровадження: 2019-2020 роки.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Керівник центру жіночого здоров'я



Гончаренко В.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Київський міський
пологовий будинок №3»
Гичка Н.М.

«18»



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи в клінічний процес

1. Найменування пропозиції до впровадження: метод застосування патогенетичної реабілітаційної диференційованої гормонотерапії, з урахуванням даних дослідження динаміки гормонального фону та імуногістохімічного рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів для досягнення стійкого терапевтичного ефекту у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки після органозберігаючого оперативного лікування.

2. Установа, автор: кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, адреса: 01011, Україна, м. Київ, вул. Арсенальна, 5; автор – Дорога Олена Петрівна.

3. Джерело інформації:

- Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є., Гичка С. Г., Дорога О. П., Яроцька І. В., Дем'яненко Л. В. // Ендокринологія. – 2016. – № 2. – С. 154–160.

- Doroha O, Iarotska I. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age (Оптимізація методів діагностики та лікування субмукозної лейоміоми у жінок репродуктивного віку) Georgian Med News 2019 (297): 35-40.

- Патент на корисну модель № 69885 (51) МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є.; Дорога О. П.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2012 00977 ; заявл. 31.01.12 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

4. Впроваджено: Клінічна лікарня «Феофанія»; кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; Академічний Медичний Центр м. Київ.

5. Включено: в схему комбінованого лікування жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки.

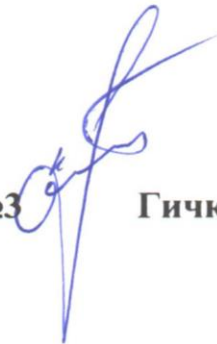
6. Результати впровадження: використання результатів дослідження в лікувальному процесі дозволило провести обґрунтовану реабілітаційну протирецедивну гормонотерапію з урахуванням динаміки гормонального фону та імуногістохімічного дослідження рецепторного апарату.

7. Термін впровадження: 2019-2020 роки.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Директор КНП КМПБ№3



Гичка Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 ТОВ «Академічний Медичний Центр»
 міста Києва
 к.мед.н., доцент Яроцька І.В.

«08» _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи в науковий процес

1. Найменування пропозиції до впровадження: метод застосування патогенетичної реабілітаційної диференційованої гормонотерапії, з урахуванням даних дослідження динаміки гормонального фону та імуногістохімічного рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів для досягнення стійкого терапевтичного ефекту у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки після органозберігаючого оперативного лікування.

2. Установа, автор: кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, адреса: 01011, Україна, м. Київ, вул. Арсенальна, 5; автор – Дорога Олена Петрівна.

3. Джерело інформації:

- Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є., Гичка С. Г., Дорога О. П., Яроцька І. В., Дем'яненко Л. В. // Ендокринологія. – 2016. – № 2. – С. 154–160.

- Doroha O, Iarotska I. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age (Оптимізація методів діагностики та лікування субмукозної лейоміоми у жінок репродуктивного віку) Georgian Med News 2019 (297): 35-40.

- Патент на корисну модель № 69885 (51) МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є.; Дорога О. П.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2012 00977 ; заяв. 31.01.12 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

4. Впроваджено: Клінічна лікарня «Феофанія»; кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; КНП «Київський міський пологовий будинок №3».

5. Включено: в лекційний курс та практичні заняття на тему «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах».

6. Результати впровадження: використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-курсантів, стажерів про реабілітаційну диференційовану гормонотерапію з урахуванням динаміки гормонального фону та імуногістохімічного дослідження рецепторного апарату.

7. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Науково-медичний керівник
ТОВ «Академічний Медичний Центр»
д.мед.н., професор



М.Є. Яроцький

Додаток 2**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дорога О. П. Метод консервативного лікування лейоміоми матки / О. П. Дорога, Л. П. Кузьмук // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 217–219..
2. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии / Н. Є. Яроцький, Б. В. Хабрат, И. В. Яроцкая, Е. П. Дорогая // Проблеми репродукції. – 2012. – С. 205–206.
3. Дорога О. П. Оптимізація методу відновлення репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки / О. П. Дорога // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 3 (48). – С. 47–52.
4. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями / М. Є. Яроцький, О. П. Дорога, Л. М. Семенюк, О. О. Литвак, Л. С. Наустинна, О. Я. Гирявенко // Ендокринологія. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 51–56..
5. Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку / М. Є. Яроцький, С. Г. Гичка, О. П. Дорога, І. В. Яроцька, Л. В. Дем'яненко // Ендокринологія. – 2016. – № 2. – С. 154–160.
6. Яроцький М. Є. Особливості перебігу доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом / М. Є. Яроцький, Л. В. Дем'яненко, О. П. Дорога // Клінічна репродуктологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 3 (55). – С. 65–75.
7. Дорога О. П. Взаємозв'язок морфології та клініки у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки / О. П. Дорога // Вісник Української медичної академії Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, вип. 4 (56), ч. 1. – С. 105–111.
8. Дорога О. П. Особливості сексуального життя жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки / О. П. Дорога // Стенова доповідь на наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Статеві розлади: мультидисциплінарний підхід до

діагностики та корекції», (Львів, 14–15 квіт. 2016 р.).

9. Doroha O, Iarotska I, Vitiuk A, Strelko H. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age. (Оптимізація методів діагностики та лікування субмукозної лейоміоми у жінок репродуктивного віку) Georgian Med News 2019 (297): 35-40.

10. Olena Doroha, Mykola Iarotskyi, Iryna Iarotska, Liudmyla Semeniuk, Olga Nikitina. Uterine fibroids impact on fertility and pregnancy outcome (Вплив міоми матки на фертильність та вагітність) Eureka: Health Sciences № 2 (2020), 52-58.

11. Патент на корисну модель № 69885 (51) МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку // Яроцький М. Є., Дорога О. П. ; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2012 00977 ; заявл. 31.01.12 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

Додаток 3

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Статеві розлади: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції» (14-15 квітня 2016 року, м. Львів), тема: «Особливості сексуального життя жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки» (стендова доповідь);
- Німецько-українському конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (26 квітня 2018 року, м. Київ), тема: «Гіперплазія ендометрію: від діагностики до лікувальної стратегії» (доповідь);
- III Німецько-українському конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (30-31 травня 2019 року, м. Одеса), тема: «Клініко-морфологічне обґрунтування гормональної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» (доповідь);
- Науково-практична конференція «Здоров'я жінки XXI століття» (14 листопада 2019 року, м. Київ), тема: «Клініко-морфологічне обґрунтування диференціального лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія» (доповідь).