

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

ФЛАКСЕМБЕРГ МАЙЯ АРКАДІЇВНА



УДК 618.14-006.363.03-053.7-092-08-084

**РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ
(ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ
РОЗВИТКУ, ЛІКУВАННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЯ)**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Суханова Ауріка Альбертівна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології

доктор медичних наук, професор **Гнатко Олена Петрівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувачка кафедри акушерства і гінекології № 2

доктор медичних наук, професор **Яроцький Микола Євгенійович**, ТОВ «Академічний медичний центр», науково-медичний керівник

Захист дисертації відбудеться « 17 » грудня 2021 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 16 » листопада 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук професор



О.А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворюваність на лейоміому матки продовжує залишатися стабільно високою і не спостерігається тенденції до зниження. Дану патологію виявляють у 30-35% жінок репродуктивного віку, у третини з них це захворювання стає симптомним. Поява маткових кровотеч, больового синдрому, порушення фертильності, невиношування вагітності істотно знижують якість життя жінок. Звідси приходить розуміння масштабу проблеми, того, наскільки велике число жінок щорічно стикається з цим захворюванням (Гнатко О.П. і співавт., 2015; Татарчук Т.Ф., 2017; Siebiera et al., 2020).

Необхідно враховувати і той факт, що лейоміома матки в 50-70% випадків при захворюваннях матки є показом до гістеректомій. Важливо пам'ятати, що наявність швидкозростаючої лейоміоми матки у жінок фертильного віку, для яких життєво важливим є можливість органозберігаючого лікування (Венцківська І.Б., 2020).

Незважаючи на пильну увагу вчених до вивчення аспектів етіології та патогенезу лейоміоми матки, ініціатор росту пухлини досі залишається невідомим, відсутня єдина, прийнята наукою теорія патогенезу лейоміоми матки (Корнацька А.Г. і співавт., 2019; Тайц А.Н. и соавт., 2019; Бадмаева С.Ж. и соавт., 2019).

У зв'язку з цим, до теперішнього часу не розроблено загальний алгоритм обстеження жінок з лейоміомою матки для виділення груп пацієнок, яким потенційно може загрожувати проведення гістеректомії (Scalia P. et al., 2019; Szydłowska I. et al., 2020). Ситуація, що склалася, не дозволяє поліпшити якість життя і репродуктивне здоров'я значної частини жіночого населення. Тому впровадження простих за виконанням, неінвазивних (або малоінвазивних), але досить інформативних методів діагностики зазначеної патології, які можна було б широко використовувати з метою прогнозування виникнення та росту лейоміоми матки, має велике наукове і практичне значення.

Численними клініко-лабораторними дослідженнями доведено, що естрогени стимулюють ріст лейоміоми матки, виконуючи тригерну роль і створюючи сприятливий фон для прояву прогестеронової активності. Естрогени та прогестерон, а також їх відповідні рецептори мають значний вплив на ріст лейоміоми матки, і їх дія опосередкована факторами росту, цитокінами, хемокінами (Omar M., 2019; Commandeur A.E., 2015).

Прогрес в дослідженнях факторів навколишнього середовища, в тому числі способу життя та можливих соціально-економічних параметрів, генетики, епігенетики, на перебіг лейоміоми матки поглибили наші знання про патобіологію матки, але її етіологія все ще залишається неповністю зрозумілою (Baranov V.S. et al., 2019; Gallagher C.S. et al., 2019). Тому існує необхідність подальшого вивчення факторів ризику і патогенезу лейоміоми матки, визначення молекулярних механізмів виникнення пухлини з метою виявлення нових можливостей неінвазивної ефективної довгострокової терапії, розробки мінімально інвазивних методів лікування та профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Вивчити

молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» (№ держреєстрації 01.14U003086), «Дослідити механізми впливу консервативного і хірургічного лікування лейоміоми матки на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку» (№ держреєстрації 01.17U004535).

Мета роботи. Підвищити ефективність діагностики та лікування хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки шляхом оптимізації комплексу лікувально-профілактичних заходів, направлених на відновлення репродуктивного здоров'я, на основі вивчення генетично-молекулярних механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу, гормонального та імунного гомеостазу, морфофункціонального стану органів-мішеней та імуногістохімічних маркерів патологічного процесу.

Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні **завдання**.

1. Встановити питому вагу лейоміоми матки та її поєднання з іншою патологією в структурі гінекологічної захворюваності у жінок Хмельницького регіону з порушеннями репродуктивної функції.

2. Визначити стан репродуктивного здоров'я у жінок з лейоміомою матки.

3. Встановити особливості клінічного перебігу, зміни психоемоційного стану та якості життя жінок з лейоміомою матки.

4. Дослідити анатомо-функціональний стан та особливості кровообігу органів малого таза у жінок з лейоміомою матки за результатами ехографічних, ендоскопічних, променеви методів досліджень.

5. Визначити особливості мікробіоценозу статевих шляхів, стан системного та місцевого імунітету у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.

6. Провести комплексний аналіз гормонального профілю у жінок з лейоміомою матки (гіпофіз, яєчники, щитовидна залоза, наднирники).

7. Дослідити морфофункціональний стан органів-мішеней на основі аналізу імуногістохімічних маркерів проліферації та апоптозу з метою визначення тактики реабілітації репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.

8. Проаналізувати молекулярно-генетичні та епігенетичні фактори розвитку лейоміоми матки, вплив поліморфізмів генів рецепторів статевих гормонів та апоптозу на ризик виникнення захворювання і перебіг патологічного процесу.

9. На основі отриманих результатів розробити диференційовану поетапну систему діагностичних та лікувально-профілактичних заходів по збереженню і відновленню репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.

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

Предмет дослідження – клінічний перебіг захворювання, анатомо-функціональний стан органів малого таза, мікробіоценоз статевих шляхів, гормональний та імунний статуси, морфофункціональний стан ендометрія та лейоматозних вузлів, молекулярно-генетичні маркери розвитку лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Методи дослідження – клінічні, інструментальні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, вірусологічні, імунологічні, гормональні, морфологічні, імуногістохімічні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлені нові ланки патогенезу пошкодження репродуктивної системи у жінок з лейоміомою матки.

З'ясовані чинники безплідності та невиношування вагітності, які визначаються множинною лейоміомою матки і залежать від величини домінантного вузла, відношення його до порожнини матки, а також наявності супутньої патології: хронічних запальних захворювань органів малого таза, патології ендометрія, спайкового процесу органів малого таза, генітального ендометріозу.

На основі проведеного молекулярно-генетичного дослідження частоти поліморфізмів генів естрогенових та прогестеронових рецепторів встановлено, що зростання ризику розвитку лейоміоми матки пов'язане з наявністю генотипу T1/T1 гена *PGR* та генотипів 397CC, 351GG і алелів 397C та 351G досліджуваних поліморфних варіантів гена *ESR1*. Варіант гена *PGR* модифікує ризик виникнення ЛМ у жінок з варіантами гена *ESR1*, на що вказує значуще підвищене сполучення генотипів T1/T1+351AA.

Наявність генотипів 397CC гену *ESR1* та 119CC гену *TP53* у поєднанні з супутнім запальним процесом органів малого таза призводить до ранньої маніфестації захворювання, швидкого росту вузлів і безплідності, що відкриває можливості профілактики прогресування захворювання.

Уточнені зміни гормонального профілю пацієнток з лейоміомою матки, які залежать від стану репродуктивної системи і супутньої ендокринної патології. Доведено, що лейоміома матки перебігає на тлі значних порушень мікроекології статевих шляхів та імунної системи, що потрібно враховувати при побудові стратегії ведення пацієнток.

Проведене поглиблене морфологічне та імуногістохімічне дослідження видалених вузлів показало неоднорідність експресії рецепторів естрогенів, прогестерону та відсутність змін експресії факторів проліферації (Ki-67) та апоптозу (p53) після гормональної терапії, що пояснює неефективність консервативної терапії і обґрунтовує доцільність хірургічного лікування.

Ефективність гормональної терапії залежить від врахування наявності гетерозиготного варіанту T1/T2 за геном *PGR* та стану ендометрія.

Доведено, що розроблений комплексний підхід до лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних, запальних, імунологічних, ендокринних чинників розвитку захворювання дозволяє підвищити ефективність лікування вдвічі з клінічною ефективністю консервативної терапії 64,7 та 91,5 % в результаті комбінованого лікування.

Практичне значення отриманих результатів. На основі проведених досліджень встановлені чинники ризику розвитку лейоміоми матки, визначені фактори, що знижують ефективність лікування.

Патогенетично обґрунтований та розроблений поетапний диференційований комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволяє оптимізувати лікування пацієнток з лейоміомою матки та порушеною репродуктивною функцією.

Запропонований діагностичний алгоритм дозволяє виявити супутню патологію, вчасно корегувати зміни і підвищує ефективність лікування в цілому. Обґрунтовано

необхідність генетичного обстеження і запропоновані схеми терапії для різних варіантів досліджуваних генів, що мінімізує неефективність консервативної терапії.

Визначене місце органозберігаючого хірургічного лікування, оптимальні його методи та способи в залежності від розмірів і розташування вузлів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено в роботу установ м. Києва, м. Хмельницького та Хмельницької області. За матеріалами дисертації видано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб лікування пацієток з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки» (2017).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеною науковою роботою. Внесок авторки є основним і полягав у виборі теми дослідження, плануванні та організації проведення дослідження. Здобувачка самостійно провела інформаційно-патентний пошук, огляд сучасних наукових досліджень з даної проблеми, аналіз архівних матеріалів відділення гінекології з малоінвазивними технологіями, ліжками медицини плода та патології ранніх термінів вагітності Хмельницького обласного перинатального центру та відділень планування сім'ї і реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з 2012 по 2016 роки, що дозволило обґрунтувати мету та завдання дослідження. Самостійно розробила дизайн дослідження, здійснювала клінічне спостереження за перебігом захворювання, гінекологічні огляди, забір біологічного матеріалу для дослідження, проведення ультразвукового, рентгенологічного та гістероскопічного дослідження, а також оперативного лікування (гістерорезектоскопія, лапароскопія, лапаротомія). Дисертанткою особисто розроблено алгоритм діагностики та комплексної поетапної терапії хворих з лейоміомою матки, призначено лікування та проведено оцінку його ефективності. Самостійно описано отримані результати, виконано їх статистичну обробку, проведено аналіз та зроблено висновки, розроблено практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); пленумі асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); III Міжнародному конгресі «Планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я нації» (Київ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ–Яремче, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», присвяченій пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича (Чернівці, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучас-

ного акушерства» (Тернопіль 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гіперпроліферативних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку» (Київ, 2018); науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2020); науково-практичній конференції «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 25 друкованих праць, з них 20 статей у фахових виданнях (із них 1 стаття в зарубіжному виданні); 1 – в матеріалах та тезах конференцій; отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель (№ 126150 від 11.06.2018, № 134282 від 10.05.2019), розроблено та видано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб лікування пацієнток з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки» (№363-2017).

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 342 сторінках друкованого тексту, включає вступ, аналіз сучасного стану проблеми лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, опис матеріалів та методів дослідження, сім розділів власних досліджень, аналіз та обговорення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, додатки. Перелік використаних джерел містить 388 найменувань та займає 42 сторінки. Робота ілюстрована 52 таблицями та 34 рисунками, які займають 4 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. З метою вирішення поставлених завдань на першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації 12241 пацієнтки, які проходили лікування протягом 2012-2016 років у відділеннях гінекології з малоінвазивними технологіями, ліжками медицини плода та патології ранніх термінів вагітності Хмельницького обласного перинатального центру та планування сім'ї і оперативної реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

На другому етапі з метою вивчення впливу лейоміоми матки (ЛМ) на репродуктивну функцію та виношування вагітності проведено детальний клініко-статистичний аналіз 336 історій хвороб жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.

На третьому етапі проведено комплексне обстеження 308 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки: хірургічна група (ХГ) – 192 жінки які потребували хірургічного втручання; консервативна група (КГ) – 116 хворих, які отримували консервативну терапію, група контролю – 30 здорових жінок. Загальноклінічне дослідження включало вивчення характеру скарг, анамнезу хвороби, репродуктивного анамнезу, терапії, що проводилась, загальносоматичне та гінекологічне обстеження.

Для вивчення психоемоційного стану обстежених жінок були використані опитувальники САН (самопочуття, активність, настрої), критерії психічних розладів ВООЗ, методики Зунге, К. Хека і І.Х. Хесса. Мамологічне обстеження включало

огляд, мануальне дослідження МЗ, УЗД на 6-11-й день менструального циклу з використанням апарату Esaote MyLabSeven MOD 6400 лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц.

Ультрасонографічне та доплерометричне обстеження органів малого таза проводилось на апараті Esaote MyLabSeven MOD 6400 трансабдомінальним 4-8 Гц та транспіхвальним датчиком з частотою сканування 4-9 Гц. Використовували В-режим, кольорове доплерівського картування (КДК), імпульсну поточковоспектральну доплерографію (PW), а також комбіновані методики: дуплексне (В-режим + КДК) та триплексне (В-режим + КДК + PW) сканування.

Генетичні дослідження проводили на базі ДЗ «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» та лабораторії генетичних та цитометричних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Для проведення генетичних досліджень геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «Quick-DNATM Universal Kit» (Zymo Research, USA) відповідно інструкції до набору. Для визначення поліморфних варіантів *A-351G* (rs9340799) та *T-397C* (rs2234693) в першому інтроні гену *ESR1*, *G119C* (rs1042522) в четвертому екзоні та *G13494A* (rs1625895) в шостому інтроні гену *TP53* використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), а для визначення інсерційного поліморфізму *Progens* гену *PGR* (гаплотип включає інсерцію *Alu*-повторів розміром 306 п.о. у шостому інтроні, що спадкується зчеплено з заміною *G/T* в четвертому екзоні, rs10895068, та заміною *C/T* в п'ятому екзоні, rs1042839) використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу алельспецифічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Визначені фрагменти генів *ESR1*, *TP53* і *PGR* ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix («Thermo Scientific», США).

Дослідження мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового і кількісного складу мікрофлори. Аналіз та облік результатів проводили згідно з наказом МОЗ України від 10.05.2007 № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах» та іншими нормативними документами. Для інтегральної оцінки біоценозу використовували класифікацію Е.Ф. Кіри (метод бактеріоскопії).

Посіви слизу піхви здійснювали методом секторного посіву на кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище MRS для лактобацил. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі». Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їх культуральними та морфологічними ознаками. Діагностику хламідіозу, уреоплазмозу, мікоплазмозу, герпесу та цитомегаловірусу здійснювали люмінісцентним методом за допомогою наборів «Хламід-Скан», «Уреа-Скан», «Міко-Скан», «Герпес-Скан» та «ЦМВ-Скан».

Дослідження імунного статусу проводили в біологічних рідинах: сироватка крові, цервікальний слиз. Неспецифічну ланку імунітету вивчали шляхом оцінки киснево-залежної метаболічної активності фагоцитарних клітин за результатами

спонтанного та стимульованого НСТ-тесту. Показники фагоцитозу: інтенсивність та активність фагоцитозу визначали в лабораторних умовах за методикою Patterson-Delfield (1977). Концентрацію імуноглобулінів А, М, G встановлювали методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Manchini (1965). Рівень лізоцима визначали із застосуванням сухого порошку однодобової культури *Micrococcus lysodeiticus* за методикою Н.С. Мотавкиної (1979).

Оцінку функції гіпофізу проводили за визначенням концентрації гонадотропних гормонів: лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) та пролактину. Функціональний стан яєчників та наднирників оцінювався за концентрацією стероїдних статевих гормонів: естрадіолу, прогестерону, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфат (ДЕАс), 17-оксипрогестерону (17-ОПГ) та кортизолу (К). З метою оцінки функціонального стану щитовидної залози проводили визначення сироваткових концентрацій тиреотропного гормону (ТТГ). Визначення концентрації гормонів в сироватці крові проведено імуноферментним методом з використанням тест-системи ХЕМА (Росія) на імуноферментному аналізаторі MSR 1000.

Гістологічне дослідження проводили із пофарбуванням препаратів гематоксилін-еозіном та пікрофуксином за ван Гізона. Імуногістохімічне дослідження проводили непрямим стрептавідин-пероксидазним методом виявлення експресії моноклональних антитіл до TNF- α , p53, естрогенових та прогестеронових рецепторів, проліферативного фактору (Ki-67). Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах (від 0 до 3 балів).

З метою оцінки ефективності органозберігаючого лікування лейоміоми тіла матки шляхом використання методу високоінтенсивної фокусованої ультразвукової абляції було обстежено 72 жінки репродуктивного віку з діагнозом лейоміома тіла матки. Магнітно-резонансне дослідження виконували на томографі з високою напруженістю магнітного поля (1,5Т). Ультразвукову абляцію м'язів тіла матки виконували за допомогою системи екстракорпорального лікування JS (Чунцин HAIFU (HIFU) Technology Co. Ltd., Китай) з вбудованою ультразвуковою системою (Esaote, Генуя, Італія).

Гістероскопія проводилась з використанням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина) із зовнішнім діаметром гістероскопа 5 мм, гістерорезектоскопія – біполярним гістерорезектоскопом фірми «Olympus» (Японія) зовнішнім діаметром 8 мм за стандартною методикою під короткотривалим внутрішньовенним наркозом з використанням в якості середовища стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду.

Хірургічне лікування проводили під загальним знеболюванням з використанням ендотрахеального наркозу. Лапаротомний доступ здійснювали розрізом за Пфаненштилем. Лапароскопію виконували на обладнанні фірми «Aescular» (Німеччина).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився з використанням пакету прикладних програм Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США) та MS Excel. Статистичну оцінку різниці середніх у двох групах за умови нормального розподілу ознаки для незалежних змінних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. При розподілі, який відрізняється від нормального, застосовували U-критерій Манна-Уїтні. Для всіх тестів критичний рівень $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті ретроспективного аналізу медичної документації 7731 хворої відділення гінекології з малоінвазивними технологіями, ліжками медицини плода та патології ранніх термінів вагітності Хмельницького обласного перинатального центру встановлено, що питома вага ЛМ склала, в середньому, 19,7 %, більше ніж половині жінок проводилися радикальні втручання (55,5 %) без тенденції до зниження. Серед 4510 пацієток відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» ЛМ зустрічалася у 18,3 % жінок. ЛМ, що потребувала оперативного лікування, розвивалася в більш молодому віці, жінки даної групи достовірно частіше потребували повторної госпіталізації в стаціонар (19,5 % випадків), спостерігалася поєднання з генітальним ендометріозом та доброякісними утвореннями яєчників, що погіршує перебіг захворювання; а також наявність анемії (15,4 %), що було достовірно частіше, ніж в консервативній групі. Серед хірургічних втручань переважали органозберігаючі операції (85,9 %). Перевагу надавали лапаротомному доступу (42,6 %), що дозволяло максимально видалити вузли і ретельно ушити матку. При субмукозній локалізації вузлів використовували ГРС (13,4 %). Кожній четвертій жінці (23,6 %) проведено радикальне втручання.

Для жінок консервативної групи характерне більш часте поєднання з ХЗЗОМТ (39,9 %), аденоміозом (29,3 %), патологією ендометрія (43,9 %) та шийки матки (20,0 %). Наявність цієї супутньої патології обумовлювала клінічний перебіг захворювання і була причиною звернення за допомогою та супутньої безплідності. ЛМ протікала без клінічних проявів і не мала тенденції до росту, тоді як для жінок ХГ більш характерним був ізольований перебіг ЛМ, що обумовлювала клінічну симптоматику.

Безплідність мала місце у 40,6 % жінок. У хворих ХГ первинна та вторинна безплідність зустрічалися з однаковою частотою (22,9 та 20,3 %, відповідно). У КГ вдвічі частіше виявлено первинну безплідність – 21,6 проти 14,7 % вторинної безплідності. Жінки з безплідністю, як первинною, так і вторинною, були достовірно молодшими, а наявність безплідності у жінок з лейоміомою матки залежить від віку, коли жінка планує вагітність, від ранньої маніфестації захворювання і впливу поєднання факторів. На це слід звертати увагу при обстеженні пацієток.

При порівнянні розмірів МВ виявлено, що для жінок з первинною безплідністю характерні вузли малих розмірів, при вторинній безплідності – середніх, для невиношування вагітності – великих. Вузли, що деформують порожнину матки (0-3 тип по FIGO), достовірно частіше зустрічалися в групі з репродуктивними втратами (41,7 %), а саме, в три рази частіше, ніж при первинній (12,7 %, $p < 0,05$) і в два рази частіше, ніж при вторинній безплідності (21,2 %, $p < 0,05$). Таким чином, наявність лейоматозних вузлів, які деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм є критичною для виношування вагітності. Отримані дані слід враховувати при плануванні тактики ведення хворих з лейоміомою матки.

Самою частою супутньою патологією органів малого таза були запальні процеси геніталій, які є одним із можливих чинників розвитку ЛМ. Встановлено, що лейоміома матки у жінок із супутніми запальними процесами геніталій розвивається

на п'ять років раніше і найчастіше виявляється в активному репродуктивному віці 31-35 років. Безплідністю жінки з ХХЗОМТ та ЛМ страждали в 6 разів частіше (53,2 %) порівняно із жінками з ізольованою ЛМ (9,1 %).

Середній вік обстежених жінок не відрізнявся по групах і склав $37,86 \pm 0,44$ років у хірургічній групі та $38,9 \pm 0,55$ років у пацієток консервативної групи. Найбільшу частку в обох групах склали жінки віком 35-39 років, а більшість хворих обох груп були до 40 років, 59,4 та 55,2 % відповідно, а значить в активному репродуктивному віці, коли жінки інколи тільки починають планувати вагітність.

Серед суб'єктивних скарг жінки обох груп найчастіше вказували на больовий синдром (52,6 % в ХГ та 50,9 % в КГ) і порушення менструального циклу (40,6 та 44,0 %, відповідно). Серед порушень менструальної функції найчастіше мали місце гіперполіменорея (43,8 та 31,0 %), дисменорея (48,4 та 44,8 %) та АМК (14,6 та 9,5 % відповідно). Перименструальні кров'янисті виділення в два рази частіше виявляли у жінок КГ (21,6 %) проти 10,4 % ХГ ($p < 0,05$), що пов'язано з достовірно вищою частотою аденоміоза в даній групі. Слід відзначити, що у кожній четвертій хворій хірургічної групи (23,4 %) та у кожній третій жінки консервативної групи (30,2 %) не було жодних скарг, тобто лейоміома матки мала безсимптомний перебіг.

У переважній більшості хворих в анамнезі були вагітності (67,2 і 75,0 % відповідно), переважали одні пологи (37,5 та 34,5 %). Репродуктивні втрати мали місце у кожній п'ятій жінки з ЛМ (20,3 і 16,4 %), серед яких найчастіше зустрічався мимовільний викидень, причому в два рази частіше в ХГ (16,7 проти 7,8; $p < 0,05$). У кожній третій жінки в анамнезі були штучні аборти (38,5 та 33,6 %), що вказує на можливий зв'язок переривання небажаної вагітності з розвитком ЛМ.

Усі обстежені жінки з ЛМ відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту, відзначали порушення спроможності виконувати певну роботу або навчатися. Наявність шести з дев'яти критеріїв дозволяє говорити про депресивні зміни у даного контингенту хворих. Особливо характерні такі ознаки як пригнічений настрій; втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія); неспроможність зосередитися; втома або втрата енергійності; безсоння або сонливість; суттєве збільшення або зменшення ваги тіла. Для пацієток з ЛМ в репродуктивному віці характерна замаскована (41,2 та 44,0 %, відповідно по групах) та легка депресія невротичного генезу (28,1 та 36,2 %, відповідно). Більш глибокі зміни (істинно депресивний стан) були виявлені частіше у жінок ХГ (22,9 проти 10,3 %; $p < 0,05$).

При проведенні активного клінічного та сонографічного мамологічного скринінгу патологія МЗ виявлена у 83,8 % жінок з ЛМ. Головними клінічними проявами ДДМЗ були масталгія (41,6 та 37,6 %) та виділення з сосків (45,1 та 41,2 %). У 73,6 % жінок виявляли дифузні форми ДДМЗ, серед яких переважала дифузна фіброзна мастопатія (36,4 %), у 12,0 % пацієток мав місце залозистий компонент (аденоз), а у 25,2 % хворих – кістозна форма мастопатії без відмінностей по групах. Фіброаденоми в два рази частіше виявляли у жінок ХГ (20,2 % проти 9,4 % в КГ, $p < 0,05$). 72,9 % обстежених жінок не мали суб'єктивних скарг з приводу патології МЗ і лише 21,3 % хворих виявили її при самообстеженні, тому в алгоритм обстеження жінок з лейоміомою матки повинен обов'язково входити активний клінічний

сонографічний скринінг МЗ, консультація мамолога з наступним формуванням груп ризику щодо розвитку мамологічної патології.

УЗ дослідження органів малого таза показало, що розміри тіла матки у обстежених жінок ХГ коливалися в значних межах і відповідали 5-18 тижням «умовної вагітності». У понад чверті жінок ХГ розміри матки перевищували 10 тижнів вагітності. У пацієнток КГ в 44,0 % випадків спостерігалися нормальні розміри матки, у решти (56,0 %) загальні розміри коливались в межах 5-8 тижнів «умовної вагітності». Розміри домінантного МВ в ХГ групі коливалися від 45 до 90 мм і становили, в середньому, 67 мм, в КГ – від 15 до 42 мм, в середньому – 29 мм. Об'єм матки у жінок ХГ був достовірно більшим порівняно з жінками КГ та контрольної групи, ($p < 0,05$), що є закономірним.

За даними доплерометричного дослідження виявлено 4 типи ангіоархітекtonіки матки: при найбільших розмірах матки виявлено змішаний і центральний тип ангіоархітекtonіки, що може свідчити про виражений проліферативний потенціал міометрія при даних типах ангіоархітекtonіки матки. Мінімальні МВ в обох групах відзначалися при аваскулярних типах кровообігу. Порівняно з аваскулярними МВ, вузли, що мали периферичний або змішаний типи кровопостачання мали більший розмір у 2-3 рази, відповідно.

У 19,8 % пацієнток, коли тривалість захворювання склала декілька років, а ЛМ майже не змінювалась у розмірі, ми спостерігали помірне кровопостачання частіше з периферичним типом кровотоку, у той час, як нещодавній дебют захворювання зі значним прогресуючим ростом вузлів, як правило, супроводжувався підвищеною перфузією вузлів та змішаним типом кровотоку.

За наявністю вузла, що перевищував у діаметрі 50 мм у 4,5 % жінок, спостерігався периферичний кровоток з аваскулярним вузлом у середині, при цьому виявлявся різний ступінь його дегенерації. Це підтверджує, що характер та інтенсивність кровотока міоматозного вузла має прогностичне значення стосовно росту та морфологічної природи.

За даними метросальпінгографії для жінок з ЛМ характерні деформація порожнина матки (44,4 %), наявність дефектів наповнення (33,3 % в ХГ та 37 % в КГ), розширення порожнини (33,3 та 22,2 % відповідно) та нерівність контурів матки (44,4 % в КГ проти 27,8 % в ХГ).

За даними гістероскопії, неправильну форму порожнини матки достовірно частіше виявляли у жінок в ХГ (56,8 % проти 26,5 % в КГ, $p < 0,05$), що обумовлено більшими розмірами вузлів або їх розміщенням. Так, субмукозні вузли деформували порожнину матки у 25,4 % хворих в ХГ проти 1,0 % в КГ ($p < 0,05$), інтрамуральні вузли з центрипетальним ростом – у 37,3 % в ХГ проти 22,4 % в КГ ($p < 0,05$).

При вивченні стану мікробіоценозу неспецифічний вагініт виявлено у 35,4 %, а вагіноз – у 20,3 % хворих ХГ. У хворих КГ ці показники відповідно склали 41,1 та 24,1 %. Серед виділеної мікрофлори з найбільшою частотою реєструвались представники кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості, а саме стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями (43,2 та 47,4 %), *Str. faecalis* (29,2 та 23,3 % відповідно) в достовірно вищих концентраціях порівняно зі здоровими.

Що стосується нормальної мікрофлори, то вона виявлялася достовірно рідше порівняно зі здоровими жінками: *St. saprofiticus* виявлено всього у 4,7 та 4,3 % випадків проти 16,7 % у здорових, $p < 0,05$; *Lactobacillus spp.* виявлено всього у 26,6 та 27,6 % обстежених жінок по групах проти 50 % серед здорових, $p < 0,05$.

Серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, найчастіше виявляли уреоплазмоз: 27,6 та 37,9 %. Хламідіоз достовірно частіше виявляли у хворих ХГ (16,7 % проти 6,9 % у КГ, $p < 0,05$). У хворих ХГ достовірно частіше порівняно з жінками КГ виявляли цитомегаловірус (53,1 проти 27,6 %) і папіломавірус (22,9 проти 6,0 %). Наявність вірусу герпесу 2 типу частіше встановлено у жінок КГ (56,0 % проти 37,5 % в ХГ, $p < 0,05$).

Тільки у 16,7 % хворих ХГ та у 7,8 % жінок КГ виявляли один вид умовно-патогенних або патогенних мікроорганізмів, тоді як асоціації з двох збудників встановлено у 38,5 та 43,1 % обстежених, відповідно. І майже у кожній другій обстеженій жінки з ЛМ мали місце поєднання трьох і більше збудників запальних процесів (44,8 та 49,1 % відповідно).

У жінок обох досліджуваних груп було встановлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, що характеризувалося достовірним зниженням функції поглинання нейтрофілів (за показниками активності фагоцитозу) майже в два рази до $31,4 \pm 2,8$ % у ХГ та до $34,2 \pm 4,6$ % в КГ, проти $70,2 \pm 2,3$ % у контрольній групі ($p < 0,05$). Виявлено також достовірне зниження показника інтенсивності фагоцитозу у пацієнок обох обстежуваних груп – до $7,0 \pm 0,3$ ум. од. у жінок ХГ та до $6,8 \pm 0,4$ ум. од. у пацієнок КГ проти $9,5 \pm 0,5$ ум. од. у здорових жінок ($p < 0,05$). При проведенні стимульованого НСТ-тесту було встановлено достовірне зниження показників як в ХГ ($31,5 \pm 2,1$ %), так і в КГ ($27,5 \pm 1,8$ %), в порівнянні із показником контрольної групи ($46,0 \pm 3,2$ %, $p < 0,05$). Виявлені зміни свідчили про наявність суттєвих змін функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у жінок з лейоміомою матки, що проявлялось достовірним зниженням активності та інтенсивності фагоцитозу (фаза поглинання) при збереженні фізіологічної здатності перетравлювати мікроорганізми (дані спонтанного НСТ-тесту). Проте виявлене достовірне зменшення потенційної здатності нейтрофілів до завершення фагоцитозу (про що свідчать результати стимульованого НСТ-тесту), функціонального резерву є доказом недостатності системи фагоцитозу в цілому.

У жінок з ЛМ порівняно зі здоровими жінками в сироватці крові відзначалося суттєве підвищення концентрації Ig G ($12,38 \pm 0,41$ та $12,74 \pm 0,38$ г/л проти $9,5 \pm 0,20$ г/л, $p < 0,05$), Ig A ($3,74 \pm 0,26$ та $3,15 \pm 0,18$ г/л проти $1,60 \pm 0,10$ г/л, $p < 0,05$) та лізоциму ($0,042 \pm 0,009$ та $0,053 \pm 0,004$ г/л проти $0,018 \pm 0,002$ г/л, $p < 0,05$).

В цервікальному слизу жінок з ЛМ було виявлено достовірне збільшення концентрацій Ig G ($0,82 \pm 0,14$ та $1,31 \pm 0,35$ г/л проти $0,17 \pm 0,02$ г/л у жінок контрольної групи ($p < 0,05$), а у жінок ХГ і Ig A ($0,25 \pm 0,06$) г/л, проти $0,12 \pm 0,02$ г/л в контрольній групі та $0,18 \pm 0,07$ г/л в КГ ($p < 0,05$). У 27,5 % жінок ХГ та у 32,5 % жінок КГ виявлено Ig M в цервікальному слизу у досить високих концентраціях ($0,38 \pm 0,11$ та $0,35 \pm 0,09$ г/л, відповідно), тоді як у жінок контрольної групи в цервікальному слизу Ig M не виявлявся в жодному випадку.

При дослідженні концентрації гонадотропних гормонів в динаміці менструального циклу було встановлено, що в фолікулінову (7-й день) та лютеїнову фази менструального циклу середні показники ФСГ та ЛГ у жінок з ЛМ не відрізнялись від показника контрольної групи. Проте, в середині менструального циклу (14-й день) у жінок з ЛМ не відзначалось суттєвого зростання концентрації ФСГ, яке є характерним для фізіологічного преовуляторного періоду ($8,4 \pm 1,2$ та $8,6 \pm 1,3$ МО/л відповідно проти $14,2 \pm 1,8$ МО/л в контрольній групі, $p < 0,05$), а рівень ЛГ зростав до $11,9 \pm 2,1$ та $12,3 \pm 1,5$ МО/л, відповідно, проте він не досягав показника групи контролю, який становив $16,7 \pm 1,1$ МО/л ($p < 0,05$), що свідчить про можливе порушення процесу овуляції.

Середні показники концентрації пролактину у жінок з лейоміомою матки обох груп суттєво не відрізнялись від показника контрольної групи, проте аналіз індивідуальних показників концентрацій пролактину жінок з лейоміомою матки встановив, що у 13,3 % жінок з ЛМ відзначалась гіперпролактинемія із підвищенням його концентрації > 25 нг/мг.

Концентрація естрадіолу у жінок з ЛМ в середню фолікулінову фазу менструального циклу (7-й день) достовірно перевищувала показник здорових жінок ($0,41 \pm 0,05$ та $0,43 \pm 0,05$ нмоль/л проти $0,24 \pm 0,07$ нмоль/л, $p < 0,05$). На 14-й день менструального циклу та в середині лютеїнової фази (21-й день) не відзначалось достовірної різниці у концентраціях естрадіолу жінок всіх груп.

Що стосується прогестерону, то відзначено його достовірне зростання в середині менструального циклу (14-й день) у жінок з ЛМ порівняно зі здоровими ($4,4 \pm 0,9$ та $4,1 \pm 0,8$ нмоль/л проти $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л, $p < 0,05$). В лютеїнову фазу менструального циклу (21-й день) у обстежених жінок відбувалося подальше зростання концентрації прогестерону і середні показники його концентрацій суттєво не відрізнялися між собою. Слід зазначити, що у жінок контрольної групи в лютеїнову фазу циклу відзначалось 6-разове зростання концентрації прогестерону, а у жінок з лейоміомою матки відбулось зростання його концентрації лише у 3 рази.

Середній показник концентрації тестостерону та ДЕАс у жінок з ЛМ відповідав показнику здорових, проте у 13,3 % жінок відзначалось абсолютне збільшення показника сироваткової концентрації вазаних гормонів, що мало місце у жінок із супутнім синдромом полікістозних яєчників.

Середній показник концентрації кортизолу у жінок з ЛМ також достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи. Проте у 21,7 % жінок відзначалось відносно перевищення середнього показника концентрації кортизолу, що може свідчити про роль хронічного стресу як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов ЛМ.

У кожній четвертій жінки (23,3 %) з ЛМ мало місце підвищення концентрації ТТГ ($2,8$ - $6,7$ МО/л), що могло свідчити про наявність гіпотиреозу та потребувало консультації суміжного спеціаліста-ендокринолога з метою дообстеження та визначення лікувальної тактики.

Таким чином, встановлено, що наявність ЛМ асоціювалась з відсутністю преовуляторного піку ЛГ та ФСГ, зростанням концентрації естрадіолу в фолікулінову фазу менструального циклу і прогестерону в перiovуляторний період.

Поряд із цим, після проведення аналізу різноманітних порушень секреції гонадотропних і стероїдних гормонів у пацієток з ЛМ, ми прийшли до висновку, що у більшості хворих розвиток пухлини відбувається на незміненому гормональному фоні, а виявлені зміни гормонального гомеостазу в певній мірі визначаються особливостями функціонального стану репродуктивної системи та наявною супутньою ендокринною патологією, а не наявністю пухлини.

В результаті морфофункціональних та імуногістохімічних досліджень встановлено, що проста лейоміоми матки спостерігалась у 36,7 % пацієток. Ще у 36,7 % пацієток з ЛМ крім ознак простої міоми визначалися вогнища клітинної. Клітинну міому матки виявлено у кожної п'ятої жінки (20 %). Також в одній пацієнтки (3,4 %) було виявлено епітеліоїдну міому матки і у 1 жінки (3,4 %) – судинну.

Майже у всіх хворих з лейоміомою матки, а саме у 73,3 % хворих, виявлено ту чи іншу патологію ендометрія. Ознаки хронічного ендометриту встановлено у 26,6 % жінок, залозисто-фіброзні та залозисті поліпи ендометрія – у 60,0 % жінок, ознаки простої або комплексної неатипової гіперплазії – у 36,7 % випадків, невідповідність розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, а саме його відставання у дозріванні, дисонхроз залоз і стромы – у 23,3 % хворих.

Після проведеної протизапальної терапії наявність клітинної міоми матки зменшується майже в три рази з 20,0 до 8,6 %, і відповідно майже вдвічі зростає кількість випадків з простою міомою матки – з 36,7 до 54,3 %. А також достовірно нижчою була кількість жінок з поліпами ендометрія (60,5 % до проти 28,6 % після лікування, $p < 0,05$), що розширює можливості подальшого медикаментозного лікування.

Дослідження експресії рецепторів статевих гормонів в тканинах лейоміом показали наявність нерівномірної експресії рецепторів естрогенів та прогестерону в ядрах гладком'язових клітин. Експресія рецепторів естрогенів коливалася від 10 до 90 %, після проведеної гормональної терапії відзначалася більш однорідна експресія рецепторів естрогенів в межах 20-80 %. Експресія рецепторів до прогестерону в ядрах гладком'язових клітин лейоміом коливалася в межах від 40 до 90 % до лікування та була більш однорідною – від 50 до 80% після гормональної терапії. Якщо порівнювати різні типи лейоміом, то більший відсоток рецептивності був виявлений в лейоматозних вузлах клітинного типу з вогнищами 50-90 %.

Експресія проліферативного маркеру Ki-67 в лейоматозних вузлах виявлялася у вигляді вогнищ (1-2-5), після лікування значно рідше (лише в 1 ядрі), що вказує на позитивний вплив гормональної терапії щодо зниження проліферативного потенціалу ЛМ, зокрема вузлів.

У хворих із ЛМ визначається виразна експресія TNF- α 2-3 бали в цитоплазмі клітин лейоміоми з нерівномірним розподілом інтенсивності протягом різних фаз менструального циклу: більш виразна експресія TNF- α (2-3 бали) спостерігалась в цитоплазмі клітин протягом проліферативної фази в порівнянні із помірною цитоплазматичною експресією TNF- α (2 бали) в клітинах лейоміоматозних вузлів в секреторну фазу. Після проведення протизапальної терапії відзначалось зниження експресії TNF- α залежно від типу лейоміоми матки. Так, у хворих із простою

лейоміомою матки експресія TNF- α була помірною (2 бали), а за наявності клітинної лейоміоми була знижена до 1-2 балів в цитоплазмі клітин цього типу лейоміоми.

Визначення експресії супресора онкогенного росту білка p53 показало її залежність від проліферативного потенціалу пухлини. Відзначалась відсутність експресії протеїну p53 в тканинах простої лейоміоми матки. В тканинах клітинної лейоміоми вогнищево спостерігалась експресія p53 слабкої інтенсивності (1 бал) із розповсюдженістю в 1-2 бали, що пов'язано із різним проліферативним потенціалом клітин у вузлі. Виявлено, що в частині вузлів з підтвердженою підвищеною експресією рецепторів естрогенів, відмічено високу експресію p53.

Виявлені зміни в рівнях маркерів апоптозу Ki-67 та p53, а саме: у пацієток, що отримували гормональну терапію рівень цих маркерів в ендометрії наближався до нормальних рівнів експресії. Однак, в лейоматозних вузлах він не мав суттєвих зрушень після гормональної терапії. Також після гормонального лікування в частині випадків виявлено лейоміоми з вогнищами дистрофії гладком'язових клітин, набряку та некрозу, що свідчить про порушення кровообігу в судинах та порушення трофіки у вузлах після проведеної медикаментозної передопераційної підготовки, і в подальшому потребує обов'язкового подальшого оперативного лікування. Такі зміни відзначалися після використання аГн-РГ з метою передопераційної підготовки, що вказує на можливість застосування даної групи препаратів тільки з метою підготовки до операції. А для медикаментозної терапії краще застосовувати антигестагени або модулятори прогестеронових рецепторів.

Таким чином, лейоматозні вузли залишаються джерелом порушення процесів апоптозу, що безумовно перешкоджає процесам імплантації та розвитку бластоцисти. Базуючись на цьому, для створення умов для повноцінного процесу імплантації та виношування вагітності, методом вибору лікування у даного контингенту жінок є консервативна міомектомія.

При вивченні ролі генетичних факторів у розвитку ЛМ встановлено значуще підвищену частоту розповсюдження генотипу T1/T1 та значуще знижену частоту розповсюдження генотипу T1/T2 за геном *PGR*. Отримані результати вказують на те, що наявність генотипу T1/T1 гена *PGR* асоційована зі зростанням ризику розвитку ЛМ ($\chi^2=4,18$; $p=0,048$; $OR=2,43$ (1,03-5,74)), підвищуючи його майже у 2,5 рази, в той час як наявність гетерозиготного генотипу T1/T2 асоційована зі зниженням ризику захворювання ($\chi^2=4,82$; $p=0,0281$; $OR=0,38$ (0,15-0,91)). Також у пацієток з ЛМ були значуще підвищеними сполучення генотипів T1/T1+351AA (30,7 проти 9,8%, $\chi^2=5,06$; $p=0,024$; $OR=4,09$ (1,28-13,09)) за варіантами генів *PGR* та *ESR1*. Отже варіант гена *PGR* модифікує ризик виникнення ЛМ у жінок з варіантами гена *ESR1*.

Для групи пацієнтів з ЛМ на відміну від здорових виявлено зниження частоти розповсюдження і відповідно протективний вплив генотипів 397TT ($\chi^2=15,44$; $p=0,0001$; $OR=0,21$ (0,10-0,47)) і 351AA ($\chi^2=5,77$; $p=0,0163$; $OR=0,38$ (0,19-0,85)) та збільшення ризику при наявності генотипів 397CC ($\chi^2=6,49$; $p=0,0109$; $OR=5,53$ (1,51-20,32)), 351GG ($\chi^2=9,87$; $p=0,0017$) і алелів 397C ($\chi^2=18,8$; $p=0,0001$; $OR=3,47$ (1,96-6,16)) та 351G ($\chi^2=10,94$; $p=0,0009$; $OR=2,81$ (1,50-5,25)) досліджуваних поліморфних варіантів гена *ESR1*.

У носіїв генотипу 397CC гену *ESR1* спостерігався значуще більш ранній ($p < 0,05$) початок захворювання ($34,5 \pm 7,1$ роки) у порівнянні з генотипом 397TC ($40,1 \pm 6,5$ роки) і значуще більшого розміру домінантні вузли ($63,3 \pm 48,5$ мм) у порівнянні із генотипом 397TT ($31,7 \pm 24,1$ мм). Схожі, але незначущі відмінності, були виявлені і для генотипів за поліморфним варіантом A351G гена *ESR1*.

При дослідженні статусу метилування промоторної ділянки гена *ESR1* гіперметилування в гетерозиготному стані було виявлено у 57,1 % пацієток з ЛМ. За наявності гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* характерні великі лейоматозні вузли з тенденцією до швидкого росту, рецидивування та неефективністю консервативної терапії, що потребує проведення оперативних втручань. Тоді як при неметильованому варіанті гена *ESR1* (UnMet/UnMet) виявляються вузли невеликих розмірів без швидкого росту, а тактика лікування визначається локалізацією вузлів.

Таким чином, дослідження та аналіз варіантів генів *ESR1*, *PGR* та визначення метилування промоторної ділянки гена *ESR1* у пацієток з ЛМ необхідні для вибору оптимальної стратегії персоналізованого лікування.

При порівнянні розподілу варіантів гена *TP53* у пацієток з ЛМ та у контрольній групі значущих відмінностей не виявлено, що свідчить про те, що дослідженні варіанти генів не були пов'язані з ризиком розвитку захворювання. За наявності генотипу 119CC пацієтки схильні до розвитку хвороби в молодшому віці порівняно з генотипом 119GG, але розмір домінантного вузла при цьому був меншим. Пацієтки з генотипом 119GG, з іншого боку, відзначали початок захворювання в більш старшому віці, але розмір домінантного вузла був більшим. Ці особливості вказують на потенційний різноспрямований вплив досліджуваного гена на розвиток захворювання. У пацієток з субсерозною ЛМ (VI–VII тип FIGO) значно частіше ($\chi^2 = 5,12$; $p = 0,02$) зустрічався генотип 13494GG порівняно з жінками з інтрамуральною ЛМ (III–V тип по FIGO). В протизапа, достовірно збільшення частоти гетерозиготного генотипу 13494GA ($\chi^2 = 4,29$, $p = 0,04$) спостерігали у пацієток з інтрамуральною локалізацією МВ. Проведені генетичні дослідження підтверджують роль генетичних факторів у розвитку ЛМ і можуть бути використані як прогностичні маркери розвитку захворювання, важкості його перебігу і ефективності консервативної терапії.

На основі проведеного аналізу отриманих результатів досліджень було розроблено поетапну систему лікувальних заходів у жінок з лейоміомою матки, направлену на збереження та відновлення репродуктивного здоров'я.

Етапність лікування пацієток з лейоміомою матки залежала від результатів попереднього комплексного обстеження: УЗД органів малого таза і визначення типу та розміру ЛМ, мікробіологічного дослідження мазків з піхви та цервікального каналу, визначення стану гуморального та місцевого імунітету, гормонального гомеостазу, результатів морфологічного та імуногістохімічного дослідження, генетичних обстежень.

У разі наявності супутніх ХЗЗОМТ та відхилень у стані мікробіоценозу на першому етапі проводилася комплексна протизапальна терапія з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. Наступним кроком, за необхідності, було призначення системної та місцевої противірусної

терапії. В подальшому необхідним ми вважали відновлення нормального мікробіоценозу за допомогою використання еубіотиків та пробіотиків.

Наступним етапом лікування був вибір індивідуалізованого диференційованого підходу до терапії саме лейоміоми матки. За наявності субмукозного вузла золотим стандартом лікування є гістероскопічна міомектомія. При малих розмірах вузлів (2-3 см) гістерорезектоскопія виконується одномоментно, при більших розмірах вузлів на першому етапі проводиться передопераційна підготовка антигестагенами, а сама ГРС може включати два етапи з проведенням гормональної корекції між етапами лікування.

Субсерозний вузол на ніжці – показання для мінімально інвазивної операції, причому, незалежно від розмірів вузла, тому у даному випадку перевагу надавали лапароскопічному доступу.

При інтрамуральному розміщенні лейоматозного вузла вибір подальшої тактики базувався не тільки на розмірах домінантного вузла та його відношення до порожнини матки, а також результатах генетичного дослідження.

Як показали наші дослідження, після трьох місяців прийому міфепристона по 50 мг на добу зменшення розмірів МВ на 50 % і більше мало місце тільки у 20,0 % жінок, ще у 36,7 % пацієнток вузли зменшилися від 25 до 50 % і у 43,3 % хворих – менше ніж на 20 %. З метою визначення чинників, які впливають на ефективність консервативної терапії проаналізували наявність поліморфізмів гену прогестерону *PGR Progens* та експресію рецепторів прогестерону в тканині ендометрія. В результаті такого аналізу, генотип T1/T2 гена *PGR* встановлено у 26,7 % хворих, при чому майже в чотири рази частіше серед хворих, які погано відреагували на терапію міфепристомом. При цьому у жінок з генотипом T1/T1 гена *PGR* тільки в 13,6 % випадків виявлено помірну експресію рецепторів прогестерону в ендометрії (2 б), у решти мала місце мала місце виражена експресія рецепторів прогестерону (3 б), тоді як у жінок з генотипом T1/T2 гена *PGR* в половині випадків експресія рецепторів прогестерону була від помірної до слабкої (1-2 б).

На основі отриманих даних можна припустити, що наявність поліморфізму гену прогестерону знижує експресію рецепторів прогестерону в половині випадків й обумовлює неефективність препаратів, що діють саме через дані рецептори, зокрема антигестагена міфепристона. Це потрібно враховувати при лікуванні жінок з ЛМ і базувати свій вибір на результатах комплексного обстеження, що включає вивчення генетичного статусу та рецепторного апарату.

Тому в подальшому вибір подальшої тактики базувався не тільки на розмірах домінантного вузла та його відношенні до порожнини матки, а також результатах генетичного дослідження, а саме наявності мінорних алелей гену рецептора прогестерону. При наявності генотипа T1/T1 гену *PGR Progens* та відсутності гіперплазії ендометрія за даними гістологічного дослідження призначали гормональну терапію з використанням міфепристону по 50 мг на добу курсом на 3 місяці з наступним моніторингом перебігу захворювання.

При ефективній консервативній терапії (зменшення розмірів матки > 50 %), невеликих розмірах вузлів, відсутності деформації порожнини матки та нормалізації

менструальної функції подальша тактика базувалася на планах жінки щодо реалізації репродуктивної функції. При плануванні вагітності проводилася прегравідарна підготовка. У разі відсутності репродуктивних планів, пізньому репродуктивному віці, невеликих початкових розмірах вузлів та відсутності поліморфізмів гену естрогенових рецепторів *ESR1* можливе спостереження з УЗД контролем раз в 3, 6 місяців.

При хорошому ефекті консервативної терапії, МВ більше 30 мм, небажанні вагітності можливе проведення ще одного курсу медикаментозного лікування гінестрилом по 50 мг/день протягом 3 місяців під контролем стану печінки та системи гемостазу з наступним УЗД моніторингом реакції лейоматозних вузлів і матки на лікування.

У разі виявлення поліморфізмів гену рецептора прогестерону *PGR* Progin, а саме наявність генотипів T1/T2 або T2/T2, що з одного боку має протективну роль щодо росту ЛМ великих розмірів, а з іншого є неблагоприємним прогностичним маркером ефективності препаратів, що реалізують свій вплив через рецепторний апарат, зокрема антипрогестинів, жінкам з невеликими вузлами, які не деформують порожнину матки з метою лікування і стабілізації росту МВ пропонували в якості терапії ВМС з левоноргестрелом за наявності гіперплазії ендометрія.

При зменшенні розмірів матки менше ніж на 50 % або відсутності реакції на лікування, розмірах МВ більше 40 мм проводилася міомектомія. Доступом вибору є лапаротомія (міні-лапаротомія) в зв'язку з необхідністю ретельного ушивання стінки матки. З метою профілактики надмірної крововтрати перед оперативним втручанням використовували мізопростол у дозі 400 мкг ректально за одну годину до втручання.

У разі виявлення поліморфізмів гену рецептора прогестерону *PGR* Progin, а саме наявність генотипів T1/T2 або T2/T2, при наявності гіперплазії ендометрія, жінкам з МВ більше 40 мм призначали агоністи Гн-РГ в якості передопераційної підготовки. Як показано нашими дослідженнями, використання препаратів даної групи можливе тільки на етапі підготовки до операції, так як така терапія є не ефективною щодо імуногістохімічних маркерів проліферації і нормалізації рецепторного апарату. Це пояснює відновлення росту вузлів після відміни терапії. Через 3 тижні після ін'єкції проводили консервативну міомектомію. Жінкам з невеликими вузлами, які не деформують порожнину матки з метою лікування і стабілізації росту МВ пропонували в якості терапії ВМС з левоноргестрелом за наявності гіперплазії ендометрія.

Враховуючи високий ризик рецидивування захворювання в післяопераційному періоді призначалася протирецидивна терапія. До вибору такої терапії підходили індивідуалізовано, враховуючи розміри матки, ризик швидкого повторного росту вузлів за даними генетичного, морфологічного, імуногістохімічного досліджень, передопераційну підготовку, стан ендометрія та плани жінки. У разі високого ризику рецидиву, коли не було попереднього прийому антигестагенів, рекомендували курс міфепристону по 50 мг на добу протягом трьох місяців.

В інших випадках використовували комплексний багатоцільовий препарат рослинного походження, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігало-

катехін-3-галлату. Протипухлинний ефект індол-3-карбінолу і його метаболіту диіндолілметану є результатом таких його властивостей: нормалізація метаболізму естрадіолу; пригнічення ростових факторів; індукція ферментів, що метаболізують канцерогени; стимуляція відновлення ДНК, індукція клітинного апоптозу. Епігалокатехін-3-галлат блокує неоангіогенез; пригнічує матриксні металопротеїнази, які залучаються до деградації позаклітинного матриксу; посилює апоптоз пухлинних клітин за рахунок збільшення прооксидантної активації; стимулює фагоцитоз; здійснює протизапальний вплив внаслідок пригнічення активності циклооксигенази другого типу та простагландинів.

Враховуючи виявлені зміни психоемоційного стану обстежених хворих в комплекс лікування та підготовки до операції крім психологічних методів корекції (бесіди, аутотренінг, дихальна гімнастика, музотерапія) включали медикаментозні препарати в залежності від ступеня вираженості невротичних змін, зокрема препарат, з активним компонентом гліцином, що здійснює нейропротекторну дію за рахунок зменшення надмірного впливу на нейрони катехоламінів, які вивільняються при стресі будь-якої етіології. Також гліцин є необхідною речовиною для синтезу лецитину – основного компоненту фосфоліпідів, які зміцнюють оболонку нейрону, підвищуючи стійкість їх до дії токсинів.

За наявності супутньої патології МЗ, до лікування включали препарати мамопротекторної дії, зокрема рослинний негормональний препарат «комплекс селективних фітомолекул» по 30 крапель три рази на день 3 місяці та препарат антиестрогенної дії, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галлату.

В результаті такого підходу у 56 жінок КГ та 93 хворих ХГ було встановлено наявність супутніх ХЗЗОМТ та ті чи інші порушення мікробіоценозу, в зв'язку з чим їм на першому етапі була призначена комплексна протизапальна терапія з урахуванням виявлених збудників і чутливості до антибактеріальних препаратів.

На другому етапі лікування 66 жінок із 116 пацієток з ЛМ розмірами МВ до 40 мм, без гіперплазії ендометрія та підтвердженим референтним генотипом за геном *PGR Progins*, отримували антигестаген міфепристон по 50 мг на добу протягом 3 місяців. 36 хворим пізнього репродуктивного віку з супутньою гіперплазією ендометрія і невеликими вузлами, що не деформують порожнину матки, з метою лікування було введено гормоновмісну внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом.

Хірургічні втручання проведено 154 хворим з великими інтрамуральними або субсерозними вузлами. Із них у 28 жінок методом доступу була лапароскопія. Це жінки в основному з субсерозними вузлами і супутньою безплідністю. 32 хворим проведено радикальне втручання в об'ємі неповної гістеректомії. Це жінки пізнього репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів, множинними вузлами, які реалізували репродуктивну функцію. Решті 94 жінкам проведена консервативна міомектомія шляхом лапаротомії.

Також під спостереженням знаходилося 38 жінок з субмукозною лейоміомою матки (0, I та II типу по класифікації FIGO), яким проводилося оперативне лікування. Доступом вибору була в даному випадку гістерорезектоскопія.

Органозберігаюче лікування лейоміоми тіла матки шляхом використання методу високоінтенсивної фокусованої ультразвукової абляції проведено у 72 пацієнток з ЛМ.

Таким чином, розроблений алгоритм діагностики ЛМ з урахуванням всіх можливих факторів впливу (рис. 1), зокрема тригерної ролі запальних процесів геніталій, порушень імунного та гормонального гомеостазу, генетичних чинників в патогенезі ЛМ дозволив патогенетично обґрунтувати та персоніфіковано підійти до вибору тактики лікування жінок з ЛМ.

Результати такого індивідуалізованого підходу до лікування ЛМ оцінювали через 1-3 місяці після завершення лікування в залежності від термінів відновлення менструального циклу. Так, після консервативної терапії болі турбували 7,8 % хворих, що було в шість разів рідше ніж до лікування. Частота порушень менструального циклу зменшилася в 4,5 рази, з 44,0 до 9,5 %. Порушення функції тазових органів в динаміці лікування відзначали 6,0 % хворих, а частота диспареунії знизилася з 16,4 до 6,0 %, в середньому майже у три рази.

За даними УЗД, після лікування переважали невеликі вузли розмірами до 20 мм. При цьому зменшення діаметру домінантного вузла на 50 % і більше відзначено майже у половини хворих, що отримували міфепристон (47 %), що було в два рази більше, ніж при призначенні терапії без урахування генетичного статусу. У решти відзначалося зменшення розмірів МВ на 20-25 %. Залежно від локалізації лейоміоми, їх розмірів та кількості під час регресу вузлів змінювалися не тільки форма, розміри і структура матки, але також розташування і характер серединних маткових структур (із зниженням ступеню деформації, зменшенням зсуву її порожнини). За характером росту лейоміоми за даними УЗД змішаний інтерстиціальний ріст після лікування перейшов в інтрамуральний за рахунок зменшення вузлів у 39,4 % хворих.

Товщина ендометрія у пролікованих жінок з лейоміомою матки становила від 4,5 до 10,0 мм, що більше відповідало фазам менструального циклу, ніж до лікування. У 6,1 % жінок за результатами ехографії діагностована гіпертрофія ендометрія, що відповідала прийому антигестагенів.

У жінок, які отримували місцево гестагени у вигляді ВМС з левоноргестрелом, росту вузлів не відзначено, що вказує на хороший протективний ефект вибраної терапії.

Таким чином, використання міфепристону в якості медикаментозного лікування ЛМ невеликих розмірів є патогенетично обґрунтованим з клінічною ефективністю до 64,7 %. Вибір препаратів, який базується на визначенні наявності поліморфізму T1/T2 гену *PGR* та стану рецепторного апарату ендометрія дозволяє підвищити ефективність лікування вдвічі.

Серед жінок ХГ до початку лікування порушення менструального циклу мали місце у 77 пацієнток, що склало 81,9 %, і проявлялися надмірними менструаціями та аномальними матковими кровотечами.

Вже на етапі передопераційної підготовки через один місяць відсутність менструацій відзначено у 79,8 % обстежених, а після трьох циклів прийому терапії у всіх хворих наступила аменорея.

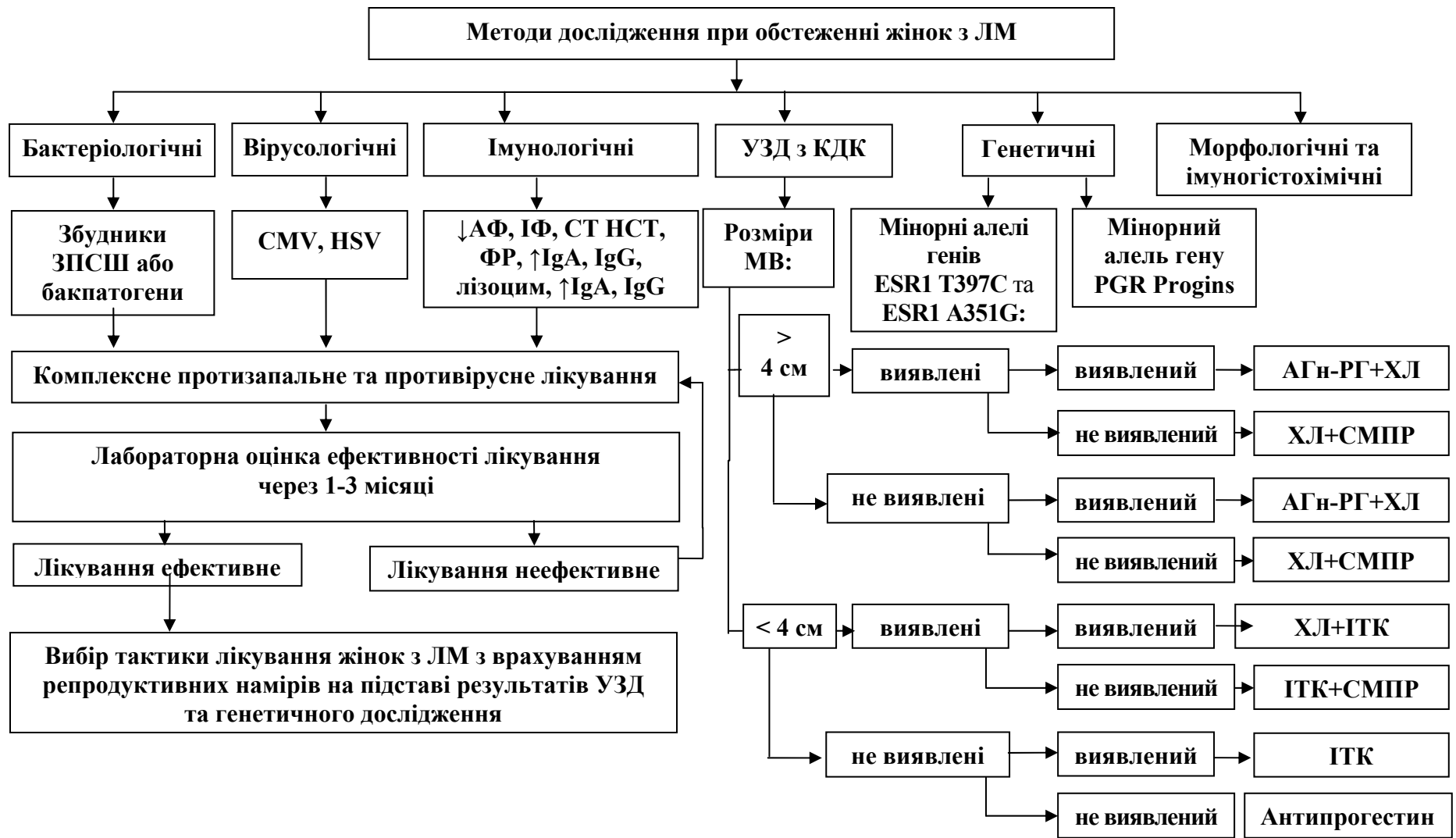


Рисунок 1. Алгоритм лікування та реабілітації жінок з ЛМ з врахуванням репродуктивних намірів.

Відновлення менструації через один місяць після операції відзначали 10,6 % жінок, через два 59,6 % хворих і на третій цикл менструації відновилися у всіх хворих. При цьому у 89,4 % пацієток мала місце помірна крововтрата, а у 10,6 % обстежених відзначалася олігоменорея.

Також на фоні передопераційної підготовки відзначена позитивна динаміка щодо синдрому тазових болів. Так, частота больового синдрому, не пов'язаного з менструальним циклом знизилася з 52,1 до 9,6 % ($p < 0,05$), диспареунії – з 12,8 до 4,3 %, дисменореї – з 47,9 до 8,5 % ($p < 0,05$). По мірі відновлення менструацій у хворих відзначалася дисменорея, проте вираженість больового синдрому була значно нижчою, порівняно з даними до лікування.

За даними УЗД, у всіх пацієток на фоні гормональної терапії відзначалося зменшення розмірів лейоматозних вузлів. Через 1 місяць в групі жінок, що отримували аГн-РГ на 22,9 %, а після прийому міфепрестону на 16,9 %. Через 3 місяці, відповідно на 51,4 і 45,8 %. Об'єм матки зменшився на 28,6 і 30,5 %, відповідно. Відзначено також зменшення інтенсивності кровообігу в міометрії в середньому на 16 % за даними доплерометрії в порівнянні з даними до лікування. Що стосується кровотоку в вузлах, відзначали збільшення периферичного опору в судинах центральних відділів, що вказувало на зниження інтенсивності кровотоку в них.

При проведенні УЗД в післяопераційному періоді МВ не візуалізувались. На місці видалених вузлів спостерігалися ехо (+) включення, що могли відповідати лігатурам та сполучній тканині, яка утворилась на місці вузла. Частіше це стосувалося МВ значних розмірів (більше 50 мм), натомість місце після видалення дрібних вузлів не мало жодних особливостей на ехограмі. Об'єм матки у даної категорії жінок після хірургічного лікування зменшився з $298,8 \pm 17,4$ до $67,5 \pm 8,6$ см³ і наближався до показників жінок групи контролю ($p < 0,05$). У жінок ХГ, що не отримували додатково гормональну терапію рівень перфузії міометрія був вищим, ніж у тих, хто отримав аГнРГ або антипрогестини. За даними літератури, наявність підвищеної перфузії навіть за умов видалення МВ є прогностично більш сприятливим для виникнення рецидиву ЛМ.

З другого місяця терапії симптоми, викликані недостатністю естрогенів, такі як приливи, порушення сна, сухість піхви відзначали 40 % хворих, які отримували аГн-РГ. На фоні прийому міфепрестону побічні ефекти були слабо виражені і відзначалися у 20,3 % жінок, що було в два рази рідше, ніж в групі аГн-РГ.

В цілому лікування було визначено як ефективне у 91,5 % жінок. Серед яких у 88,6 % жінок, що отримували аГн-РГ, і у 93,2 % хворих, яким призначали міфепрестон. Протягом двох років спостереження у жінок, які отримували міфепрестон виявляли нові вузли у 5,1 % хворих. Після прийому аГн-Рг нові вузли виявлено у 11,4 % жінок. Відновлення симптомів міоми матки у віддаленому періоді не спостерігали.

Протягом року спостереження вагітність наступила у 69,1 % пацієток, серед яких пологи відбулися у 91,5 % жінок, з них у 69,7 % пацієток шляхом кесарського розтину та у 30,2 % жінок природнім шляхом. Не відзначали зміни або неповноцінність рубця на матці, що підтверджує виправданість ретельного накладання швів на матку шляхом лапаротомії з використанням у якості шовного матеріалу вікрилу.

Таким чином, застосування гормональної передопераційної підготовки та диференційований підхід до вибору препарату призводить до нормалізації стану хворої та зменшення розмірів МВ, що дає змогу провести органозберігаюче хірургічне лікування з мінімальною травматизацією матки. Перевагу слід надавати антигестагенам, так як при однаковій ефективності порівняно з аГн-РГ, вони краще переносяться пацієнтками і мають більш виражений позитивний вплив на стабілізацію процесу і рецидив захворювання.

Серед 38 хворих із субмукозною локалізацією вузлів згідно класифікації FIGO переважали вузли 0 типу (60,5 %). У 13,2 % хворих були вузли I типу і у 26,3 % – відповідно II типу. Розміри субмукозних вузлів коливалися від 10 до 65 мм, в середньому 20 мм (95% ДІ 18-25 мм). За розміром домінантного вузла переважали малі розміри до 20 мм (55,3%). Середні розміри вузлів (21-50 мм) виявлено у 31,6%, а вузли великих розмірів (більше 50 мм) мали місце в 13,1 % випадків. Усім хворим проведено оперативне лікування, із них у 81,6 % хворих – гістерорезектоскопія. У 18,4% випадків проведено втручання лапаротомним доступом, із них в 10,5% виконана неповна гістеректомія за наполяганням хворих. В 7,9% виконано консервативну міомектомію лапаротомічним доступом в зв'язку з вузлами більше 60 мм II типу у поєднанні з множинною лейоміомою матки і наявністю великих інтрамуральних вузлів.

Проведення гістерорезектоскопії залежало від типу вузла та його розмірів. Так, при наявності вузла 0 типу округлої форми, видалення проводилося гістероректоскопічною петлею одномоментно. При продовгуватій формі вузол викручували механічним шляхом з наступною коагуляцією ложа, що значно зменшувало час втручання, інколи округлі вузли спочатку обрізали петлею з наступним механічним видаленням.

Лейоматозні вузли I типу невеликих розмірів (до 20 мм) також видаляли одномоментно на фоні інфузії 5 ОД окситоцину, що призводило до скорочення матки і народження інтрамуральної частини вузла в матку. Так само видаляли субмукозну частину вузлів II типу. При великих розмірах вузлів, особливо II типу, неможливості одномоментного видалення втручання проводили в два етапи. На першому етапі гістерорезектоскопічною петлею видаляли доступну частину вузла. Потім вводили ін'єкцію аналога Гн-РГ і через місяць проводили гістерорезектоскопію з видаленням частини вузла, що залишалася. Після першого етапу та використання аГн-РГ зазвичай вузол зменшувався в розмірах та переміщався в порожнину матки, що полегшувало його видалення.

Вибір аГн-РГ в якості гормональної терапії базувався на даних про зниження експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів саме в субмукозних вузлах, що робить їх нечутливими до впливу медикаментозної терапії, зокрема препаратів, які діють через прогестеронові рецептори. З іншого боку, симптомний перебіг спонукає до необхідності хірургічного видалення вузлів.

Хоча патологія, згідно наших даних, частіше зустрічається у жінок більш пізнього репродуктивного віку, які народили хоча б одну дитину, збереження органа є пріоритетним завданням.

Так як субмукозна лейоміома матки, як і дане захворювання взагалі, може дуже сильно відрізняти хворих, як по розташуванню вузлів відносно порожнини матки, так і за розмірами, та поєднанням різних форм. Це спонукає лікаря індивідуально підходити до вибору тактики у кожному конкретному випадку.

Не дивлячись на те, що проведення гістерорезектоскопічного видалення вузлів вимагає наявності спеціального обладнання і високої кваліфікації спеціалістів, а також є обмеженим у часі в зв'язку з можливою гіперволемією. Проте, ця операція легше переноситься пацієнтками, менша тривалість відновлювального періоду. Відсутність рубця на матці попереджує розрив матки при вагітності і дає шанс жінці народжувати самостійно.

Для успішного результату потрібно серйозно віднестися до етапу діагностики, а саме точного встановлення розмірів та локалізації вузлів. З даною метою, крім УЗД в різні фази циклу, можна використовувати дослідження з введенням фізіологічного розчину, зображення в 3D режимі та МРТ. Від якості діагностики залежить вибір тактики і ефективність лікування.

Так, при вузлах 0 типу і невеликих вузлах I типу перевага надається одномоментному видаленню лейоміоми матки гістерорезектоскопічною петлею або механічним способом в залежності від форми вузла. При великих вузлах I та II типу операція може проводитися у два етапи, між якими вводиться ін'єкція аГн-РГ. Це сприяє зменшенню розмірів вузла та народженню у порожнину матки.

В результаті такого індивідуалізованого підходу під час гістерорезектоскопії одномоментно видалено лейоматозні вузли 82,8 % хворих, а у 17, % хворих втручання проводили двічі. Менструальна функція нормалізувалася у 70,6 % хворих. Частота больового синдрому зменшилася з 50,0 до 10,5%. У 50,3 % жінок наступила вагітність.

При формуванні групи пацієнток для подальшої ультразвукової абляції лейоматозних вузлів були використані відповідні променево-діагностичні критерії виключення: сонографічні ознаки – наявність кальцинатів в міоматозному вузлі; інтенсивна васкуляризація під час виконання доплерометрії; МРТ ознаки – МР тип 3; комбінація МРТ та сонографічних ознак – за класифікацією FIGO тип 6, тип 7; локалізація в перешийку або проекції дна тіла матки; розмір менше 3 см по задній стінці матки; розмір міоматозного вузла більше 8 см. Середній питомий об'єм лейоматозного вузла до початку лікування 72 хворих з ЛМ складав 131 см^3 , мінімальний питомий розмір становив $3,7 \text{ см}^3$, максимальний відповідно 522 см^3 . Також в динаміці дослідженні оцінювали, як під час змін розмірів лейоматозних вузлів змінювався об'єм тіла матки, який до початку лікування в середньому склав 342 см^3 .

Під час виконання сонографії в проекції зони некрозу, результат HIFU-впливу, візуалізувалось підвищення ехогенності, відсутність васкуляризації. За допомогою ультразвукового дослідження оцінювали розмір міоматозного вузла в цілому. Всім пацієнткам після проведення процедури проводили МРТ органів малого таза. І якщо до проведення процедури HIFU результати МРТ були інформативними без контрастного підсилення, то після лікування внутрішньовенне введення парамагнетика при проведенні МРТ було обов'язковим.

Тільки при проведенні МРТ з парамагнетиком було можливим оцінити NPV (зона некрозу). На T2-33 ці зони неоднорідного, переважно гіпоінтенсивного MR-сигналу. На T133 ми відмічали гіперінтенсивний MR-сигнал, а після динамічного контрастування по периферії вузла неоднорідне накопичення парамагнетика. Переважно в центрі строми лейоматозного вузла детектувалась ділянка відсутності накопичення парамагнетика у вигляді зони гіпоінтенсивного сигналу з чітким контуром, саме це і була зона некрозу (NPV). Сформована зона некрозу візуально майже співпадає з розміром лейоматозного вузла на МРТ знімку до проведення лікування.

Регрес об'єму лейоміоми матки залежав від локалізації, об'єму та MR типу лейоматозного вузла. Аналізуючи отримані результати слід зауважити, що за місяць середній об'єм лейоматозних вулів, які були піддані HIFU-впливу, майже не змінився та склав 122 см^3 , тоді як через три місяці після лікування він склав 98 см^3 . Значного зменшення вузли зазнали через 6 місяців після лікування, їх об'єм склав, в середньому, 61 см^3 .

Результати аналізу динаміки зменшення об'єму тіла матки, що є не менш важливим очікуваним результатом, засвідчили наступне: за перший місяць після втручання об'єм матки майже не змінився і, в порівнянні з середнім розміром до лікування 342 см^3 , склав 300 см^3 . За три місяці після лікування об'єм тіла матки зменшився до 264 см^3 , а за шість місяців – до 200 см^3 . При оцінці вузла через 6 місяців після процедури встановили, що в цей період відбувається значна редукція об'єму лейоміоми, що позитивно корелювало з клінічними проявами захворювання.

Таким, чином позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції залежить від його локалізації, об'єму та MR типу, що необхідно враховувати при відборі пацієнток для даного методу лікування. Терміни 1 та 3 місяці після ультразвукової абляції є недостатніми для об'єктивної променевої оцінки результату лікування, але є важливими для вибору подальшої тактики спостереження та лікування лейоміоми матки. Позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції відзначена у всіх пацієнток, протягом 6 місяців об'єм вузла в середньому зменшився в два рази, а матки в 1,5 рази.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично доповнено патогенетичні ланки розвитку лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, що дало змогу на основі комплексного аналізу генетично-молекулярних механізмів, імунологічних, гормональних, морфофункціональних, імуногістохімічних змін маркерів патологічного процесу обґрунтувати нове вирішення актуального напрямку наукової проблеми сучасної гінекології щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я жінок шляхом удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Лейоміома матки серед жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної захворюваності зустрічалася у 19,2 % випадків і не мала тенденції до зниження. Безплідність при лейоміомі матки виявлялася у кожній четвертій жінки

(25,1 %) і визначалася поєднанням з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (73 %), тазовими злуками (39,1 %), генітальним ендометріозом (38,3 %), патологією ендометрія (43,9 %), шийки матки (20,0 %) та яєчників (17,4 %).

2. Клінічний перебіг лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку характеризувався великою частотою порушення менструальної функції по типу менорагії (53,6 %), аномальних маткових кровотеч (12,7 %), тазового болю (51,9 %), рідше – диспареунією (14 %) та порушеннями функції тазових органів (19,2 %). У переважній більшості були пологи (58,8 %), у кожній п'ятій жінки (18,8 %) реєструвалися репродуктивні втрати (мимовільний викидень – 13,3 %, вагітність, що не розвивається – 4,9 %, трубна вагітність – 1,0 %); у третини (36,7 %) – штучні аборти. У жінок з наявністю множинних вузлів, які деформують порожнину матки, в поєднанні з аденоміозом та патологією ендометрія відзначали анемію різного ступеня тяжкості. При поєднанні лейоміоми матки з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза у 39,3 % жінок зустрічалася безплідність, при цьому переважали одиничні вузли (52,2 %), в той час для множинної лейоміоми матки характерні репродуктивні втрати (66,7 %). Для жінок з первинною безплідністю характерні вузли малих розмірів, при вторинній – середніх, а для невиношування вагітності – великих. Наявність лейоматозних вузлів, що деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм була критичною для виношування вагітності.

3. У 62 % обстежених жінок з лейоміомою матки встановлено ознаки психологічного дискомфорту, що супроводжувалися частковою втратою або зниженням працездатності. Депресивні зміни мали місце у 87 % обстежених жінок: істинно депресивний стан – у 33,2 % та субдепресивний стан – у 64,2 %. Високий та дуже високий рівень невротизації у 35 % пацієнток свідчив про значні психоемоційні зміни, що погіршувало перебіг захворювання.

4. Ультразвукове дослідження матки при ЛМ являється високоінформативним неінвазивним методом, що допомагає в 100% випадків встановити наявність, розміщення, структуру та розміри ЛМ, а також виявити супутню патологію ОМТ, що необхідно враховувати при виборі тактики ведення даного контингенту пацієнток. В середньому об'єм тіла матки у жінок з ЛМ за даними УЗД перевищував показники контрольної групи в 6 разів в ХГ і в 1,8 рази у КГ. Визначення якісних та кількісних показників кровообігу при вузловій трансформації матки дозволяє отримати інформацію про активність росту ЛМ. За результатами доплерометрії ступінь васкуляризації міоматозних вузлів залежала від локалізації вузлів і проліферативного потенціалу: у 19,8 % за відсутності росту протягом тривалого часу спостерігався помірний ступінь кровопостачання з периферичним типом кровотоку. Нещодавній дебют захворювання зі значним прогресуючим ростом вузлів супроводжувалися змішаним типом кровотоку. МРТ дослідження слід використовувати лише з метою диференціації міоми з матковими неоплазіями, відбору пацієнток для абляції вузлів фокусованим ультразвуком і контролю лікування. Гістероскопія з біопсією ендометрія – обов'язковий метод дослідження перед вибором лікування хворих на міому матки, а при субмукозному розташуванні вузла гістерорезектоскопія – оптимальний малоінвазивний метод лікування.

5. Лейоміома матки розвивалася на тлі значних порушень мікроекології статевих шляхів, що проявлялося неспецифічним вагінітом (37,7 %), бактеріальним вагінозом (21,8 %), збільшенням частоти та концентрації патогенної флори (44,8 %), ПСШ – уреаплазми (31,5 %), хламідії (13,0 %), вірусні інфекції (44,5 %) – у вигляді 2-3-компонентних асоціацій (46,4 %) та відсутністю або низькою концентрацією нормальної мікрофлори (26,9 %). Порушення мікробіоти статевих шляхів перебігали на тлі активації специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, достовірному підвищенні сироваткових концентрацій Ig G, Ig A та лізоциму.

6. Лейоміома матки супроводжувалася змінами гормонального гомеостазу, які визначалися особливостями функціонального стану репродуктивної системи та наявністю супутньої патології: субклінічного гіпотиреозу (23,3 %), гіперандрогенії (13,3 %); асоціювалася з відсутністю преовуляторного піка ЛГ ($11,9 \pm 2,1$ та $12,3 \pm 1,5$ МО/л), ФСГ ($8,4 \pm 1,2$ та $8,6 \pm 1,3$ МО/л), зростанням концентрації естрадіолу в фолікулінову фазу менструального циклу ($0,41 \pm 0,05$ та $0,43 \pm 0,05$ нмоль/л) та прогестерону в перiovуляторний період ($4,4 \pm 0,9$ та $4,1 \pm 0,8$ нмоль/л), що підтверджувало дані про роль прогестерону у розвитку лейоміоми матки та призводило до порушення процесів овуляції. Відносне підвищення кортизолу у 21,7 % жінок свідчило про наявність хронічного стресу, як одного із пускових механізмів патогенезу гормональних порушень.

7. Для жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку за даними морфологічних та імуногістохімічних досліджень видалених вузлів характерні клітинна лейоміома (56,7 %) у поєднанні з супутньою патологією ендометрія (73,3 %), нерівномірною експресією рецепторів естрогенів (20-80 %) та прогестерону (40-90 %), підвищення експресії Ki-67, TNF- α – в проліферативну фазу циклу та зниження в секреторну фазу та поява p53 в залежності від проліферативного потенціалу вузлів і вираженої експресії естрогенових рецепторів. Після консервативної терапії частота клітинної міоми матки зменшувалася майже в три рази з 20,0 до 8,6 % зі зниженням рівнів експресії Ki-67 та TNF- α , більш однорідною експресією рецепторів естрогенів і прогестерону, проте дисхроноз рецептивності та відсутність змін експресії маркерів проліферації та апоптозу в лейоматозних вузлах порівняно з ендометрієм, свідчили, що вузли залишаються джерелом гіперпроліферативного процесу та порушення апоптозу, а це безумовно могло перешкоджати настанню вагітності й обумовлювати доцільність консервативної міомектомії у даного контингенту жінок.

8. Наявність генотипів 397CC, 351GG і алелів 397C, 351G поліморфних варіантів гена *ESR1* реалізувалася у зростанні ризику розвитку лейоміоми матки з більш раннім початком захворювання ($34,5 \pm 7,1$ роки) і більшими розмірами вузлів ($63,3 \pm 48,5$ мм) майже у 2,5 рази, особливо у поєднанні з генотипом T1/T1 гена *PGR*. В той час як гетерозиготний генотип T1/T2 асоційований зі зниженням ризику захворювання за рахунок появи неповноцінних форм прогестеронових рецепторів, нечутливих до прогестерону, що підтверджувало роль даного гормону у розвитку лейоміоми матки, пояснювало неефективність терапії у певної частини хворих, що необхідно враховувати при виборі лікування. Поліморфізми генів *TP53* та *TNF- α* не пов'язані з ризиком розвитку лейоміоми матки. Генотип 119CC за геном *TP53*

сприяв розвитку хвороби в молодшому віці з меншим розміром вузлів, а збільшення частоти гетерозиготного генотипу 13494GA спостерігали у пацієнок з інтрамуральною лейоміомою матки, що потрібно враховувати при прогнозуванні перебігу захворювання.

9. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм в залежності від віку жінки, репродуктивних намірів та результатів всебічного обстеження, включаючи генетичний статус, дозволив суттєво покращити результати лікування лейоміоми матки та відновлення репродуктивного здоров'я. Гормональна терапія з врахуванням генетичного статусу сприяла зменшенню розмірів домінантних вузлів на 50 % і більше проти 20-25 % без його урахування. Частота больового синдрому зменшилася в шість разів (з 50,9 до 7,8 %), порушень менструального циклу – в 4,5 рази (з 44 до 9,5 %), частота сексуальних розладів – в 2,7 рази (з 16,4 до 6 %). Ультразвукова абляція лейоматозних вузлів – перспективний метод лікування, ефективність якого залежала від правильного і ретельного відбору пацієнок для даного виду лікування. Позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції відзначена у всіх пацієнок, протягом шести місяців об'єм вузла в середньому зменшився в два рази, а матки в 1,5 рази. При проведенні комбінованого лікування лейоміоми матки вагітність наступила у 69,1 % протягом року після оперативного втручання, із яких у 91,5 % завершилася пологами (69,7 % кесаревим розтином і у 30,2 % природнім шляхом). Гістерорезектоскопія була методом вибору лікування субмукозних вузлів, що дозволило видалити одно-моментно вузол у 82,8, у 17,2 % втручання проводилося двічі. При цьому менструальна функція нормалізувалася у 70,6 % пацієнок, а у 50,3 % жінок наступила вагітність.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Алгоритм обстеження і лікування пацієнок репродуктивного віку з лейоміомою матки є поетапним і включає:

I етап – комплексне клініко-лабораторне обстеження з використанням УЗД, гістероскопії, радіологічних, бактеріологічних, вірусологічних, ендокринологічних, імунологічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних методів;

II етап – корекція виявлених змін за наявності супутньої патології;

III етап – індивідуалізований, диференційований підхід до лікування в залежності від репродуктивних намірів, особливостей патогенетичних механізмів ушкодження репродуктивної системи та генетичного статусу –

а) при наявності субмукозної лейоміоми матки «золотим стандартом» є гістерорезектоскопія;

б) при субсерозній локалізації методом вибору є лапароскопія;

в) при інтрамуральних вузлах в залежності від виявлених генотипів T397C та A351G гену естрогенових рецепторів *ESR1* та гену рецептора прогестерона *PGR Progins* призначали гормонотерапію агоністами гонадотропін-рилізінг гормону, анти-прогестинами (міфепристон у дозі 50 мг на добу протягом трьох місяців до двох

курсів через місяць), ВМС з левоноргестрелом. Курс лікування 3-6 місяців до стійкого терапевтичного ефекту;

г) при поєднанні лейоміоми матки та порушення репродуктивної функції, неефективності консервативного лікування, наявності вузлів більш ніж 50 мм, що деформують порожнину матки, після гормональної терапії проводиться хірургічне лікування – консервативна міомектомія;

д) при психоемоційних змінах крім психологічних методів корекції (бесіди, автотренінг, дихальна гімнастика) рекомендовано включати препарати нейропротекторної дії;

IV етап – в післяопераційному періоді, враховуючи розміри матки, ризик швидкого повторного росту вузлів за даними генетичного, морфологічного, імуногістохімічних досліджень, передопераційну підготовку, стан ендометрія та репродуктивні плани рекомендується курс міфепрестону по 50 мг на добу 3 місяці або індол-3-карбінол по 200 мг на добу протягом 6 місяців;

VI етап – прегравідарний з включенням вітамінних комплексів та підготовкою ендометрія до вагітності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Особливості гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):27-31. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, узагальнення результатів).

2. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Rossokha ZI. *PROGINS* (T2) variant of the *PGR* gene may reduce the *ESR1* gene-dependent risk of uterine leiomyoma development. *World Med Biol*. 2021;2(76):58-63. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовка матеріалів до друку).

3. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Rossokha ZI, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Vershyhora VO, Gorovenko NG. A variant of *TP53* gene (rs 1625895, 13494G>A) is associated with neoplasm localization in patients with uterine leiomyoma. *Exp Oncol*. 2021;43(2):155-8. (Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

4. Karacharova IYu, Kozarenko TM, Flakseberg MA, Kornatska AG, Kondratiuk VK, Nikitina IM. Interdisciplinary interaction in maintaining the reproductive health in women with uterine leiomyoma. *Wiad Lek*. 2021;74(5):1152-7. (Особистий внесок: клінічне дослідження, узагальнення результатів).

5. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Використання міфепрестону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. *Здоров'я жінки*. 2017;4(120):107-10. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

6. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Обухова ГЮ. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку.

Репродуктивна ендокринологія. 2017;4:82-5. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

7. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Ревенько ОО. Можливості негормональної терапії лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2018;3(41):3-6. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, підготовка матеріалів до друку).

8. Флаксемберг МА. Особливості клінічного перебігу міоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2018;6(132):102-6.

9. Флаксемберг МА. Клініко-параклінічні аспекти лейоміоми матки, ускладненої безплідністю. Сімейна медицина. 2020;1-2(87-88):142-5.

10. Флаксемберг МА. Особливості перебігу та лікування субмукозної лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):114-8.

11. Флаксемберг МА. Морфологічні особливості ендо- та міометрія у пацієнток з лейоміомою матки і безплідністю. Здоров'я жінки. 2020;5-6(151-152):33-7.

12. Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Флаксемберг МА. Психоемоційні зміни у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. Здоров'я жінки. 2020;7(153):31-5. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, узагальнення результатів).

13. Корнацька АГ, Дубчак АЄ, Флаксемберг МА, Баранецька ІО. Застосування ультрасонографії для вибору тактики лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Буковинський медичний вісник. 2020;24.4(96):32-40. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалів до друку).

14. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Бражук МВ. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: частота та структура супутньої патології (Ретроспективний аналіз). Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;5(45):42-7. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз літературних даних, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

15. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ, Чубей ГВ, Россоха ЗІ. Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3(48):81-6. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

16. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Стамболі ЛВ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів та імунного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4(49):99-105. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, підготовка матеріалів до друку).

17. Флаксемберг МА. Використання гістерорезектоскопії в діагностиці та виборі лікування у жінок з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5(50):61-4.

18. Флаксемберг МА. Результати комбінованого лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):132-7.

19. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Лейоміома матки та безплідність: морфологічні та імуногістохімічні зміни рецепції та проліферативних маркерів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;(36):134-45. (Особистий внесок: аналіз даних, узагальнення результатів).

20. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ. Успіхи консервативної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з позиції генетичних та імуногістохімічних досліджень. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;(37):158-64. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, клінічне дослідження, підготовка матеріалів до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру

21. Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Корнацька АГ. Генетичні маркери розвитку лейоміоми матки великих розмірів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», присвяченої пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича. Чернівці, 2019. С.131-3. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

22. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Реабілітація після оперативного лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Слово о здоров'є. 2018;1:22-25. (Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

23. Корнацька АГ, Овчар ІВ, Даниленко ОГ, Флаксемберг МА, Дубенко ОД, Ревенько ОО, Сичінава РМ, Баранецька ІО, Чубей ГВ, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб корекції психоемоційних порушень у жінок з лейоміомою матки. Патент України UA 126150 U. 2018 черв. 11. 4 с. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка патентної документації).

24. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики особливостей перебігу лейоміоми матки. Патент України UA 134282 U. 2019 трав. 10. 4 с. (Особистий внесок: патентний пошук, підготовка патентної документації).

25. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ. Спосіб лікування пацієнок з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки. Інформаційний лист. Київ, 2017; № 363. (Особистий внесок: клінічне дослідження, узагальнення результатів).

АНОТАЦІЯ

Флаксемберг М.А. Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування і реабілітація). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки шляхом оптимізації комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, направлених на відновлення репродуктивного здоров'я, на основі вивчення генетично-молекулярних механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу, гормонального та імунного гомеостазу, морфофункціонального стану органів-мішеней та імуногістохімічних маркерів патологічного процесу.

Лейоміома матки серед жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної захворюваності зустрічалася у 19,2 % випадків без тенденції до зниження. Для ЛМ, що потребує хірургічного втручання, характерний більш молодший вік, необхідність повторних госпіталізацій, більш часте поєднання з генітальним ендометріозом та доброякісними утвореннями яєчників. Для жінок консервативної групи характерне більш часте поєднання з ХЗЗОМТ (39,9 %), патологією ендометрія (43,9 %) та шийки матки (20,0 %). Безплідність мала місце у 40,6 % жінок і залежала від віку, ранньої маніфестації захворювання і впливу поєднання факторів. Наявність лейоматозних вузлів, які деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм є критичним для виношування вагітності. Наявність супутніх запальних процесів геніталій є одним із можливих чинників розвитку ЛМ, сприяє розвитку ЛМ на 5 років раніше і частіше призводить до розвитку безплідності (53,2 %).

Для жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку, за даними морфологічних та імуногістохімічних досліджень видалених вузлів, характерні клітинна лейоміома (56,7 %) у поєднанні з супутньою патологією ендометрія (73,3 %), нерівномірною експресією рецепторів естрогенів (20-80 %) та прогестерону (40-90 %), підвищення експресії Ki-67, TNF- α – в проліферативну фазу циклу та зниження в секреторну фазу та поява p53 в залежності від проліферативного потенціалу вузлів і вираженої експресії естрогенових рецепторів.

Наявність генотипів 397CC, 351GG і алелів 397C, 351G поліморфних варіантів гена *ESR1* реалізувалася у зростанні ризику розвитку лейоміоми матки з більш раннім початком захворювання ($34,5 \pm 7,1$ роки) і більшими розмірами вузлів ($63,3 \pm 48,5$ мм) майже у 2,5 рази, особливо у поєднанні з генотипом T1/T1 гена *PGR*, в той час як гетерозиготний генотип T1/T2 асоційований зі зниженням ризику захворювання.

Гормональна терапія з урахуванням генетичного статусу сприяла зменшенню розмірів домінантних вузлів на 50 % і більше проти 20-25 % без його урахування. Частота больового синдрому зменшилася з 50,9 до 7,8 %, порушень менструального циклу – з 44,0 до 9,5 %, частота сексуальних розладів – з 16,4 до 6,0 %. Об'єм вузла при ультразвуковій абляції лейоматозних вузлів протягом 6 місяців зменшився в два рази, а матки в 1,5 рази. Гістерорезектоскопія була методом вибору лікування субмукозних вузлів, що дозволило видалити одночасно вузол у 82,8 %. При проведенні комбінованого лікування лейоміоми матки вагітність наступила у 69,1 %

пацієнток впродовж року після оперативного втручання, з яких у 91,5 % завершилася пологами (69,7 % кесаревим розтином і у 30,2 % природнім шляхом).

Ключові слова: лейомиома матки, репродуктивний вік, безплідність, генетичний статус, лікування.

АННОТАЦІЯ

Флаксемберг М.А. Репродуктивное здоровье женщин с лейомиомой матки (патогенез, молекулярно-генетические механизмы развития, лечение и реабилитация). - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, 2021.

Работа посвящена повышению эффективности диагностики и лечения больных репродуктивного возраста с лейомиомой матки путем оптимизации комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на восстановление репродуктивного здоровья, на основе изучения молекулярно-генетических механизмов развития, особенностей клинического течения, гормонального и иммунного гомеостаза, морфофункционального состояния органов-мишеней и иммуногистохимических маркеров патологического процесса.

Лейомиома матки у женщин репродуктивного возраста в структуре гинекологической заболеваемости встречалась в 19,2 % случаев без тенденции к снижению. Для лейомиомы матки, что требует хирургического вмешательства, характерен более молодой возраст, необходимость повторных госпитализаций, более частое сочетание с генитальным эндометриозом и доброкачественными образованиями яичников, что ухудшает течение заболевания. Для женщин консервативной группы характерно более частое сочетание с ХВЗОМТ (39,9 %), патологией эндометрия (43,9 %) и шейки матки (20,0 %). Наличие этой сопутствующей патологии обуславливала клиническое течение заболевания, было причиной обращения за помощью и сопутствующего бесплодия. А лейомиома матки протекала без клинических проявлений и не имела тенденции к росту.

Бесплодие имело место у 40,6% женщин и зависело от возраста, ранней манифестации заболевания и воздействия сочетания факторов. Наличие лейоматозных узлов, искажающих полость матки, размером более 30 мм является критическим для вынашивания беременности. Наличие сопутствующих воспалительных процессов гениталий является одним из возможных факторов развития ЛМ, способствует развитию заболевания на 5 лет раньше и чаще приводит к развитию бесплодия (53,2 %). Чаще всего ЛМ сопровождалась болевым синдромом (51,9 %) и нарушениями менструального цикла по типу меноррагии (53,6 %), аномальных маточных кровотечений (12,7 %).

Микробиоценоз женщин с ЛМ характеризовался увеличением частоты и концентрации патогенной флоры (44,8 %), ИППП – уреоплазмы (31,5 %), хламидии (13,0 %), вирусные инфекции (44,5 %) – в виде 2-3-компонентных ассоциаций (46,4 %) и отсутствием или низкой концентрацией нормальной микрофлоры (26,9 %). Нару-

шение микробиоты половых путей сопровождалось активацией специфических и неспецифических факторов гуморального иммунитета, достоверном повышении сывороточных концентраций Ig G, Ig A и лизоцима.

Лейомиома матки сопровождалась изменениями гормонального гомеостаза, которые определялись особенностями функционального состояния репродуктивной системы и наличием сопутствующей патологии: субклинического гипотиреоза (23,3 %), гиперандрогении (13,3 %); ассоциировалась с отсутствием преовуляторного пика ЛГ ($12,1 \pm 2,3$ МЕ/л), ФСГ ($8,5 \pm 1,3$ МЕ/л), ростом концентрации эстрадиола в фолликулиновую фазу менструального цикла ($0,42 \pm 0,05$ нмоль/л) и прогестерона в перiovуляторный период ($4,3 \pm 0,9$ нмоль/л). Относительное повышение кортизола у 21,7 % женщин свидетельствовало о наличии хронического стресса, как одного из пусковых механизмов патогенеза гормональных нарушений.

Для женщин с лейомиомой матки репродуктивного возраста по данным морфологических и иммуногистохимических исследований удаленных узлов характерны клеточная лейомиома (56,7 %) в сочетании с сопутствующей патологией эндометрия (73,3 %), неравномерная экспрессия рецепторов эстрогенов (20-80 %) и прогестерона (40-90 %), повышение экспрессии Ki-67, TNF- α – в пролиферативную фазу цикла и снижение в секреторную фазу и появление p53 в зависимости от пролиферативного потенциала узлов и выраженной экспрессии эстрогеновых рецепторов. Дисхроноз рецептивности и отсутствие изменений экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза в лейоматозных узлах после консервативной терапии по сравнению с эндометрием, свидетельствовали, что узлы остаются источником гиперпролиферативных процесса и нарушение апоптоза, а это безусловно могло препятствовать наступлению беременности и обуславливать целесообразность консервативной миомэктомии у данного контингента женщин.

Наличие генотипов 397CC, 351GG и аллелей 397C, 351G полиморфных вариантов гена *ESR1* реализовалась в росте риска развития миомы матки с более ранним началом заболевания ($34,5 \pm 7,1$ года) и большими размерами узлов ($63,3 \pm 48,5$ мм) почти в 2,5 раза, особенно в сочетании с генотипом T1/T1 гена *PGR*. В то время как гетерозиготный генотип T1/T2 ассоциирован со снижением риска заболевания. Генотип 119CC по гену *TP53* способствовал развитию болезни в молодом возрасте с меньшим размером узлов, а увеличение частоты гетерозиготного генотипа 13494GA наблюдали у пациенток с интрамуральной лейомиомой матки.

Гормональная терапия с учетом генетического статуса способствовала уменьшению размеров доминантных узлов на 50 % и более против 20-25 % без его учета. Частота болевого синдрома уменьшилась в шесть раз (с 50,9 до 7,8 %), нарушений менструального цикла – в 4,5 раза (с 44,0 до 9,5%), частота сексуальных расстройств – в 2,7 раза (с 16,4 до 6,0%). Ультразвуковая абляция лейоматозных узлов – перспективный метод лечения, эффективность которого зависела от правильного и тщательного отбора пациенток для данного вида лечения. Положительная динамика регресса объема лейоматозных узла после процедуры ультразвуковой абляции отмечена у всех пациенток в течение 6 месяцев объем узла в среднем уменьшился в два раза, а матки – в 1,5 раза. При проведении комбинированного лечения миомы матки бере-

менность наступила у 69,1 % в течение года после оперативного вмешательства, из которых у 91,5 % завершилась родами (69,7 % кесаревым сечением и в 30,2 % естественным путем). Гистерорезектоскопия была методом выбора лечения субмукозных узлов, что позволило удалить одномоментно узел у 82,8 % пациенток, у 17,2 % вмешательства проводилось дважды. При этом менструальная функция нормализовалась у 70,6 %, а у 50,3 % женщин наступила беременность.

Ключевые слова: лейомиома матки, репродуктивный возраст, бесплодие, генетический статус, лечение.

SUMMARY

Flakseberg M.A. Reproductive health of women with uterine leiomyoma (pathogenesis, molecular genetic mechanisms of development, treatment and rehabilitation). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the speciality 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

This work is dedicated to improving the efficiency of diagnostics and treatment of reproductive age patients with uterine leiomyoma (UL) by optimizing the complex of diagnostic and treatment and prophylactic measures for the recovery of reproductive health, based on the study of genetic and molecular mechanisms of development, peculiarities of clinical course, hormonal and immune homeostasis, morphofunctional state of target organs and immunohistochemical markers of the pathological process.

Uterine leiomyoma in the reproductive age group of women was found in 19.2 % of cases without a decreasing tendency. UL, which requires surgical intervention, is characterized by a younger age, the need for repeated hospitalizations, and more frequent coexistence with genital endometriosis and benign ovarian masses. The conservative group of women is characterized by a higher incidence of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (39.9 %), endometrial pathology (43.9 %), and cervical pathology (20.0 %). Infertility occurred in 40.6 % of women and depended on age, early manifestation of the disease and influence of a combination of factors. The presence of leiomatous nodules that deform the uterine cavity, over 30 mm in size, is critical for the viability of the pregnancy. The presence of concomitant inflammatory genital processes is one of the possible determinants of UL, favours 5 years earlier and more often leads to infertility (53.2 %).

Women with reproductive uterine leiomyoma are characterized by cellular leiomyoma (56.7 %) and associated endometrial pathology (73.3 %) in morphological and immunohistochemical examinations of remote nodes, nerve damage to the receptors of estrogen (20-80 %) and progesterone (40-90 %), an increase in the distribution of Ki-67, TNF- α - in the proliferative phase of the cycle and a decrease in the secretory phase and the occurrence of p53 depending on the proliferative potential of the nodes and a significant presence of estrogen receptors.

The presence of the 397CC, 351GG genotypes and 397C, 351G alleles of the polymorphic variants of the *ESR1* gene resulted in the increased risk of uterine leiomyoma

development with a more early onset of the disease (34, The risk of early onset of leiomyoma in the uterus (34.5 ± 7.1 years) and increased node size (63.3 ± 48.5 mm) by as much as 2.5 times, especially in association with the T1/T1 genotype of the *PGR* gene. While heterozygous T1/T2 genotype is associated with reduced risk of disease.

Hormone therapy with genetic status in mind reduced the size of the dominant nodes by 50 % or more compared to 20-25 % without genetic status. The frequency of pain syndrome decreased from 50.9 to 7.8 %, menstrual cycle disorders from 44.0 to 9.5 %, and the frequency of sexual disorders from 16.4 to 6.0 %. The volume of the node by ultrasound ablation of leukomatous nodes decreased twice over 6 months, and of the uterus 1.5 times. Hysteroendoscopy was the method of choice for the treatment of submucosal nodes, which allowed a node to be removed at once in 82.8 %. Following the combined treatment of uterine leiomyoma, fertility occurred in 69.1 % of cases after surgery, of which 91.5 % resulted in miscarriage (69.7 % by caesarean delivery and 30.2 % by natural causes).

Key words: uterine leiomyoma, reproductive age, infertility, genetic status, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

aГнРГ	–	агоністи гонадотропін рилізінг гормону
АМК	–	аномальна маткова кровотеча
ВМС	–	внутрішньоматкова система
ГРС	–	гістерорезектоскопія
ДДМЗ	–	доброякісна дисплазія молочних залоз
ДЕАс	–	дегідроепіандростерону сульфат
ІПСШ, ІППП	–	інфекції, що передаються статевим шляхом
КДК	–	колірне доплерівське картування
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛМ	–	лейоміома матки
МВ	–	міоматозний вузол
МЗ	–	молочні залози
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
НСТ-тест	–	тест-відновлення нітросиньоготетразолію
ТТГ	–	тиреотропного гормону
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХЗЗОМТ, ХВЗОМТ	–	хронічні запальні захворювання органів малого таза
НІFU	–	фокусований ультразвук високої частоти
Ig A, Ig G, Ig M	–	імуноглобуліни
Ki-67	–	маркер апоптозу
TNF	–	фактор некрозу пухлини
p53	–	фактор транскрипції, що регулює клітинний цикл