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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОБЕР АННА СЕРГІЇВНА

УДК 618.14-006.36-055.23-053.7-036.65-089-084

ДИСЕРТАЦІЯ

МІОМА МАТКИ У ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ: ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ

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

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Науковий керівник: Вдовиченко Сергій Юрійович, доктор медичних наук, доцент

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Бобер А. С. Міома матки у жінок раннього репродуктивного віку: оперативне лікування та профілактика рецидивів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. .Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена зниження частоти рецидивів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку на підставі розробки і впровадження удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити чинники ризику розвитку міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку; показати основні клінічні прояви міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку; представити показаннями до оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку; оцінити результати імуногістохімічних досліджень міоми матки після оперативного лікування у жінок раннього репродуктивного віку; удосконалити та оцінити ефективність алгоритму реабілітаційних заходів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку із використанням направленої гормональної корекції. Об'єкт дослідження – міома матки. Предмет дослідження – перебіг післяопераційного періоду у жінок раннього репродуктивного віку. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, допплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні. Встанов-

лено нові аспекти патогенезу міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку, які полягають у характерному спільному впливі стероїдних гормонів на темпи зростання, про що свідчить одночасне підвищення і зниження експресії рецепторів естрогенів та прогестерону, причому зниження показників експресії супроводжується зменшенням проліферативного індексу. Найбільш виражена експресія рецепторів прогестерону (94,0 %) відмічена в тканині вузлів з найбільшою кількістю капілярів (>39) і найвищим індексом проліферації (7,0 %) у пухлинній тканині. Показано, що при рецидивах міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку має місце дисбаланс експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при одночасному зниженні процесів проліферації. Це приводить до значних розмірів міоми матки та вираженої клінічної симптоматики. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок раннього репродуктивного віку із міомою матки. Визначено основні фактори ризику розвитку міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку. Показані основні клінічні прояви та показання до оперативного лікування, а також перебіг післяопераційного періоду. Показано найбільш інформативні методи діагностики міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку із використанням клінічних та інструментальних методів дослідження. Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо зниження частоти рецидивів у жінок раннього репродуктивного віку із використанням ендоскопічних втручань та індивідуально направленої гормональної корекції. Для контролю ефективності реабілітаційних заходів найбільш інформативними є імуногістохімічні показники рецепторів естрогенів та прогестерону, а також індекс проліферації. Планування і проведення

всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2020 рр. Автором проведено на І етапі (ретроспективний) проведено клінічний аналіз 1891 випадку оперативного лікування міоми матки (ММ) за період з 2012 по 2019 рр. На ІІ етапі (проспективний) нами було проведене комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 100 жінок із ММ у віці до 30 років (основна (1) група), які мали показання до оперативного лікування. Групу 2 порівняння складали 50 жінок із ММ у віці з 40 до 50 років, які також мали показання до оперативного лікування. Контрольну групу складали 30 гінекологічно здорових жінок у віці від 20 до 30 років. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017–2020 рр.), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький; 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів). За темою кандидатської дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких 4 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 3 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Результати проведених досліджень свідчать, що чинниками ризику розвитку міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку є нереалізована репродуктивна функція (82,0 %); наявність соматичної захворюваності (61,0 %); травматичні пошкодження матки (медичні та самовільні аборти) – 32,0 %; спадковість (32,0 %); наявність хронічних запальних процесів матки та придатків (27,0 %) та пізнє менархе (19,0 %). Основними клінічними проявами міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку є постгеморагічна анемія (61,0 %); швидке зростання розмірів матки (51,0 %); больовий синдром (46,0 %); порушення менструальної функції (43,0 %); безпліддя (18,0 %) та невиношування (10,0 %). Додатковими показаннями (крім клінічної симптоматики) до оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку є великі розміри пухлини (середній показник – 15,1±1,5 тиж.; середній діаметр вузла – 9,2±0,8 см); множинність вузлів (44,0 %); порушення трофіки (43,0 %); переважно інтерстеціальна (79,0 %); субсерозно-інтерстеціальна (24,0 %) та інтерстеціальна з доцентровим зростанням (22,0 %) локалізація міоматозних вузлів. Результати проведених імуногістохімічних досліджень свідчать, що у жінок раннього репродуктивного віку для розвитку міоми матки характерно спільний вплив стероїдних гормонів на темпи зростання, про що свідчить одночасне підвищення і зниження експресії рецепторів естрогенів та прогестерону, причому зниження показників експресії супроводжується зменшенням проліферативного індексу. Найбільш виражена експресія рецепторів прогестерону (94,0 %) відмічена в тканині вузлів з найбільшою кількістю капілярів (>39) і найвищим індексом проліферації (7,0 %) у пухлинній тканині. Для ранньої діагностики міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку слід звертати увагу на реалізацію репродуктивної функції, спадковість, наявність супутньої соматичної та генітальної

патології запального генезу, а також характер становлення менструальної функції. З метою зниження кількості рецидивів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку необхідно віддавити перевагу комбінованим оральним контрацептивам на протязі не менш 6 місяців після оперативного лікування. Для контролю за ефективністю реабілітаційних заходів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку необхідно додатково враховувати результати отриманих імуногістохімічних досліджень пухлини. Використання удосконаленого нами алгоритму реабілітаційних заходів дозволяє нормалізувати менструальну функцію (зменшення тривалості на 30,4 %; рясності на 27,8 % та хворобливості на 29,4 %); зменшити кількість рецидивів (з 22,0 до 16,0 %); розміри міометрія – з 573,4±52,8 до 461,5±50,7 см^3, а також нормалізувати рівень стероїдних та полових гормонів.

Ключові слова: міома матки, ранній репродуктивний вік, оперативне лікування, реабілітація, рецидиви.

SUMMARY

Bober A. S. Hysteromyoma at women of early genesial age: expeditious treatment and prophylaxis of recurrence. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to depression of frequency of recurrence after expeditious treatment of hysteromyoma at women of early genesial age on the basis of development and deployment of advanced algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitational

actions with use of modern endoscopic technologies and the referred medicamental correction. For the solution of goal the following tasks were defined: to establish risk factors of development of hysteromyoma at women of early genesial age; to show the main clinical implications of hysteromyoma at women of early genesial age; to submit indications to expeditious treatment of hysteromyoma at women of early genesial age; to estimate results of immunohistochemical researches of hysteromyoma after expeditious treatment at women of early genesial age; to improve and estimate efficiency of algorithm of rehabilitational actions after expeditious treatment of hysteromyoma at women of early genesial age with use of the referred hormonal correction. Object of research – hysteromyoma. An object of research – current of the postoperative period at women of early genesial age. Research methods – clinical, ehografical, dopplerometrical, morphological, immunohistochemical and statistical. New aspects of pathogenesis of hysteromyoma at women of the early genesial age, consisting in characteristic general influence of steroid hormones on growth rates to what simultaneous rising and depression of an expression of receptors of estrogens and Progesteronum testifies are established, and depression of indicators of an expression is accompanied by decrease of proliferative index. The most expressed expression of receptors of Progesteronum (94,0 %) is noted in tissue of knots with the greatest number of capillaries (> 39) and the highest index of a proliferation (7,0 %) and in a tumoral tissue. It is shown that at hysteromyoma recurrence at women of early genesial age the imbalance of an expression of receptors of estrogens and Progesteronum takes place at simultaneous depression of processes of proliferation. It leads to the appreciable sizes of hysteromyoma and the expressed clinical symptomatology. The obtained data allowed to prove scientifically need of improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic and

rehabilitational actions at women of early genesial age with hysteromyoma. Major factors of risk of development of hysteromyoma at women of early genesial age are defined. The main clinical implications and indications to expeditious treatment, and also current of the postoperative period are shown. The most informative methods of diagnostics of hysteromyoma at women of early genesial age with use of clinical and tool methods of research are shown. The algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions for depression of frequency of recurrence at women of early genesial age with use of endoscopic interventions and individually referred hormonal correction is improved and introduced. For control of efficiency of rehabilitational actions by the most informative immunohistochemical indicators of receptors of estrogens and Progesteronum, and also a proliferation index are. Planning and carrying out all researches is executed from 2016 for 2020. The author on I a stage (retrospective) carried out the clinical analysis of 1891 cases of expeditious treatment of the hysteromyoma from 2012 for 2019. On II stage (prospective) we conducted complex clinical-laboratory and tool examination of 100 women from hysteromyoma aged till 30 years (the main (1) group), having the indication to expeditious treatment. The group (2) comparisons was made by 50 women with hysteromyoma aged from 40 to 50 years which also had the indication to expeditious treatment. The control group was made by 30 gynecological healthy women aged from 20 till 30 years. The fence and preparation of biological material is independently made. The author wrote all sections of the thesis, the formulated conclusions, the algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions is improved. The author executed statistical processing of the received results. Materials of the author of dissertation are stated in the scientific works published independently, and also in that part of acts of the introduction

concerning scientific and practical novelty. Basic provisions of work were reported and discussed at scientific conferences of Shupyk National medical academy of postdegree formation (Kyiv, 2017–2020); at scientific and practical seminar in teleconference format "International and domestic standards of providing the obstetric and gynecologic help" on March 20, 2018, Kyev-Ternopol-Hmelnitsky; at a scientific and practical seminar in teleconference format "International and domestic standards of providing the obstetric and gynecologic help" on June 7, 2018, Krivoi Rog–Kyev–Dnepr–Zaporozhye; at a scientific and practical seminar in teleconference format "International and domestic standards of providing the obstetric and gynecologic help" on May 21, 2019, Kiev–Cherkassy–Kropivnitsky–Chernigov. On subject of the master's thesis 8 scientific works, from which 5 – articles in the scientific editions approved by MES of Ukraine, 3 theses – in materials of conferences are published.

Results of the conducted researches testify that risk factors of development of hysteromyoma at women of early genesial age is unrealized genesial function (82,0 %); existence of somatic case rate (61,0 %); traumatic damages of uterus (medical and unauthorized abortions) – 32,0 %; heredity (32,0 %); existence of chronic inflammatory processes of uterus and appendages (27,0 %) also is later than menarche (19,0 %). The main clinical implications of a hysteromyoma at women of early genesial age is posthemorrhagic anemia (61,0 %); rapid growth of the sizes of uterus (51,0 %); pain syndrome (46,0 %); disturbance of menstrual function (43,0 %); sterility (18,0 %) and not incubation (10,0 %). Additional indications (except clinical symptomatology) to expeditious treatment of hysteromyoma at women of early genesial age are the larger sizes of a tumor (an average value – 15,1±1,5 weeks; average diameter of knot – 9,2±0,8 cm); plurality of knots (44,0 %); trophicity disturbance (43,0 %); mainly interstitial (79,0 %); subserose-

interstitial (24,0 %) and interstitial with centripetal body height (22,0 %) localization of myomatous knots. Results of the conducted immunohistochemical researches testify that at women of early genesial age for development of hysteromyoma the general influence of steroid hormones on growth rates to what simultaneous rising and depression of an expression of receptors of estrogens and Progesteronum testifies is characteristic, and depression of indicators of an expression is accompanied by decrease of proliferative index. The most expressed expression of receptors of Progesteronum (94,0 %) is noted in tissue of knots with the greatest number of capillaries (> 39) and the highest index of proliferation (7,0 %) and in tumoral tissue. For early diagnostics of hysteromyoma at women of early genesial age it is necessary to pay attention to realization of genesial function, heredity, existence of accompanying somatic and genital pathology of an inflammatory genesis, and also nature of formation of menstrual function. For the purpose of depression of number of recurrence after expeditious treatment of hysteromyoma at women of early genesial age it is necessary to prefer as the combined oral contraceptives within not less than 6 months after expeditious treatment. For control of efficiency of rehabilitational actions after expeditious treatment of hysteromyoma at women of early genesial age it is necessary to consider in addition results of the received immunohistochemical researches of tumor. Use of the algorithm of rehabilitational actions improved by us allows to normalize menstrual function (decrease duration for 30,4 %; profuseness for 27,8 % and morbidity for 29,4 %); to reduce number of recurrence (from 22,0 % to 16,0 %); the myometrium sizes – from 573,4±52,8 to 461,5±50,7 cm^3; and also to normalize level steroid and sexual hormones.

Keywords: hysteromyoma, early genesial age, expeditious treatment, aftertreatment, recurrence.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бобер АС. Особливості репродуктивного прогнозу у жінок раннього репродуктивного віку з лейоміомою матки після хірургічного лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(1):102–7.

2. Бобер АС. Функціональний стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки раннього репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):74–7.

3. Бобер АС. Відновлення репродуктивної функції жінок раннього репродуктивного віку з лейоміомою матки після консервативно-пластичних операцій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):68–72.

4. Бобер АС. Особливості хірургічного лікування міоми матки у жінок молодого віку із порушенням репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;35:54–61.

5. Бобер АС. Профілактика рецидивів у жінок раннього репродуктивного віку із міомою матки. Репродуктивне здоров’я жінки. 2020;3:18–21.

6. Vdovichenko S, Bober A, Strakhovetskyi V. Uterine fibroids in early reproductive age women: features of morphology, hormonal status and rehabilitation. ScienceRise. 2021;1(72):55–61.

7. Бобер АС. Хірургічне лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). Київ, 2018;31(1):202.

8. Бобер АС. Вплив раннього репродуктивного віку на стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки на фоні йоддефіцитних захворювань. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):171.

9. Бобер АС. Безпліддя у жінок молодого віку із міомою матки: діагностика та тактика лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). Київ, 2019;35:162.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 15
ВСТУП 17
РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ МІОМИ МАТКИ
У ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 22
1.1 Поширеність доброякісних пухлин матки у жінок
репродуктивного віку 22
1.2 Сучасні аспекти етіології, патогенезу та клініки лейоміоми
матки 25
1.3 Значення ендокринних дисфункцій у етіопатогенезі
лейоміоми матки 34
1.4 Основні напрямки діагностики лейоміоми матки у жінок
репродуктивного віку 38
1.5 Лікування лейоміоми матки 43
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 54
2.1 Матеріал дослідження 54
2.2 Методи дослідження 55
РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК 58
3.1 Ретроспективний аналіз оперативного лікування жінок із міомою
матки 58
3.2 Клінічна характеристика жінок на проспективному етапі 60
РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОМИ МАТКИ В ЖІНОК РАННЬОГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 72

4.1 Вплив раннього репродуктивного віку на клінічний перебіг міоми матки 72
4.2 Результати лабораторних методів дослідження 75
РОЗДІЛ 5
МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ АСПЕКТИ МІОМИ МАТКИ В ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 83
РОЗДІЛ 6
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З МІОМОЮ МАТКИ 95
РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 111
ВИСНОВКИ 126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 129
ДОДАТКИ 149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГн-РГ – агоністи гонадотропін-рилізинг гормону

Гн-РГ – гонадотропін-рилізинг-гормон

ГСПГ – глобулін, що зв'язує статеві гормони

Е2 – естрадіол

ЕМА – емболізація маткових артерій

ІМТ – індекс маси тіла

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

КДК – кольорове допплерівське картування

КТ – комп'ютерна томографія

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛНГ-ВМС – левоноргестрелмістящі внутрішньоматкова система

ЛМ – лейоміома матки

ММ – міома матки

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МЦ – менструальний цикл

МСКТ – мультизрізова спіральна комп'ютерна томографія

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

СМРП (уліпрістала ацетат) – селективні модулятори рецепторів прогестерону

СМЕР – селективні модулятори естрогенових рецепторів

Пг – прогестерон

Т – тестостерон

ТВС – трансвагінальне сканування

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулючий гормон

ФУЗ-аблація – фокусована ультразвукова аблація

ESHRE – Європейське Співтовариство Репродукції Людини

MRgFUS – абляція ультразвуком під контролем магнітнорезонансної томографії (ФУЗ-абляція)

ВСТУП

Актуальність теми. В умовах сьогодення міома матки є самою розповсюдженою патологією серед жінок репродуктивного віку, займаючи більше 50 % в структурі всієї гінекологічної захворюваності [18, 38]. Серед основних особливостей даної патології останніми роками можна виділити «омолоджування» міоми матки і її негативний вплив на репродуктивну функцію жінок, що призводить до зростання питомої ваги жінок, що не народжують, з міомою матки раннього репродуктивного віку [11, 24]. Основними причинами такої негативної тенденції вважають збільшення патології пубертатного періоду з патологічним становленням менструального циклу; зростання соматичної захворюваності, у тому числі і дисгормонального генезу; нераціональне використання сучасних контрацептивних засобів; несприятливий вплив екологічної обстановки тощо [29, 54].

Хірургічне лікування міоми матки в структурі використовуваних лікувально-профілактичних заходів займає провідне місце, досягаючи 60–70 % [19, 70]. Не дивлячись на значне число наукових публікацій з проблеми лікування міоми матки не можна вважати всі питання повністю вирішеними. На нашу думку, в першу чергу, це стосується оптимізації тактики лікування і подальшої реабілітації пацієнток раннього репродуктивного віку, в тому числі і з нереалізованою репродуктивною функцією. Публікації з цього наукового питання є поодинокими і носять фрагментарний характер.

Все вищевикладене є обгрунтуванням для проведення нашого наукового дослідження.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Актуальні

аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2020 рр.

Мета та завдання дослідження.

Метою дослідження було зниження частоти рецидивів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку на підставі розробки і впровадження удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Встановити чинники ризику розвитку міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку.

2. Показати основні клінічні прояви міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку.

3. Представити показаннями до оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку.

4. Оцінити результати імуногістохімічних досліджень міоми матки після оперативного лікування у жінок раннього репродуктивного віку.

5. Удосконалити та оцінити ефективність алгоритму реабілітаційних заходів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку із використанням направленої гормональної корекції.

Об'єкт дослідження – міома матки.

Предмет дослідження – перебіг післяопераційного періоду у жінок раннього репродуктивного віку

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, допплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові аспекти патогенезу міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку, які полягають у характерному спільному впливі стероїдних гормонів на темпи зростання, про що свідчить одночасне підвищення і зниження експресії рецепторів естрогенів та прогестерону, причому зниження показників експресії супроводжується зменшенням проліферативного індексу. Найбільш виражена експресія рецепторів прогестерону (94,0 %) відмічена в тканині вузлів з найбільшою кількістю капілярів (>39) і найвищим індексом проліферації (7,0 %) у пухлинній тканині.

Показано, що при рецидивах міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку має місце дисбаланс експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при одночасному зниженні процесів проліферації. Це приводить до значних розмірів міоми матки та вираженої клінічної симптоматики.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок раннього репродуктивного віку із міомою матки.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено основні фактори ризику розвитку міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку. Показано основні клінічні прояви та показання до оперативного лікування, а також перебіг післяопераційного періоду.

Показано найбільш інформативні методи діагностики міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку із використанням клінічних та інструментальних методів дослідження.

Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо зниження частоти рецидивів

у жінок раннього репродуктивного віку із використанням ендоскопічних втручань та індивідуально направленої гормональної корекції.

Для контролю ефективності реабілітаційних заходів найбільш інформативними є імуногістохімічні показники рецепторів естрогенів та прогестерону, а також індекс проліферації.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2020 рр. Автором проведено на І етапі (ретроспективний) проведено клінічний аналіз 1891 випадку оперативного лікування міоми матки (ММ) за період з 2012 по 2019 рр. На ІІ етапі (проспективний) нами було проведене комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 100 жінок із ММ у віці до 30 років (основна (1) група), які мали показання до оперативного лікування. Групу (2) порівняння складали 50 жінок із ММ у віці з 40 до 50 років, які також мали показання до оперативного лікування. Контрольну групу складали 30 гінекологічно здорових жінок у віці від 20 до 30 років. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017–2020 рр.), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання

акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький; 7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг; 21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 3 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 151 сторінці друкованого тексту (основний текст займає 128 сторінок), складається із анотації, вступу, аналіз сучасного стану проблеми міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що включає 174 джерела кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 27 таблицями та 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1 Поширеність доброякісних пухлин матки у жінок репродуктивного віку

Поняття доброякісної пухлини визначається як новоутворення, патологічний процес, зумовлений обмежено-неконтрольованим розмноженням клітин, без ознак інвазії та метастазування [67].

Фіброміома матки – це гормонозумовлена і гормонозалежна пухлина, що складається з м’язових і сполучнотканинних елементів. При переважанні в пухлині м’язових елементів її називають міомою, а сполучнотканинних – фіброміомою. За рішенням комітету, що працював над створенням Міжнародної класифікації хвороб X перегляду для доброякісних пухлин матки прийнято термін “лейоміома”, як доброякісної істинної пухлини матки, що розвивається із гладком’язової тканини [15].

Пухлина надзвичайно варіабельна в розмірах: від розміру горошини до заповнення нею черевної порожнини. Найчастіше (в 94–95 % випадків) вона локалізується в тілі матки, лише в 5–6 % – у шийці матки, матковій трубі, круглій зв’язці матки тощо [3].

Серед доброякісних пухлин внутрішніх статевих органів у жінок репродуктивного віку лейоміома матки посідає одне із провідних місць, сягаючи від 20–77 %, та поступаючись за частотою лише запальним процесам [5, 37, 47, 163].

Заслуговує на увагу вік – 20–50 років, у якому майже у 85 % жінок з допомогою новітніх методів дослідження діагностується ЛМ, при середній розповсюдженості близько 30 % жінок молодше

20–30 років лейоміома матки зустрічається в 0,9–1,5 % випадків [83, 84]. Заслуговує на особливу увагу той факт, що за останні роки зросла розповсюдженість захворювання у 30–ти річних жінок із двох до 12,5 % [5,6].

ЛМ відноситься до доброякісних гіперпроліферативних еніальний, до яких належить така складна та актуальна для гінекологічної науки проблема, як аденоміоз, разом вони посідають провідне місце у структурі загальної гінекологічної захворюваності, і частота поєднаної патології сягає 35–40 % випадків [38, 39]. Частота поєднання аденоміозу та лейоміоми матки, за даними різних авторів, що обумовлена єдиними патогенетичними механізмами та подібними факторами ризику [4, 79, 92, 93].

За даними A. El-Balat та співавторів, на міому матки страждають майже 50 % жінок всіх етнічних груп протягом свого життя [85]. Серед пацієнток віком до 35 років на ЛМ страждають майже 60 % жінок, віком до 50 років – 80 % [86].

Оцінюючи стан жіночого організму під впливом міоми матки в різних країнах (Франція – 358, Німеччина – 345, Італія – 351, Іспанія – 352, Великобританія – 350), E. Downes та співавтори провели аналіз даних опитування 1756 жінок репродуктивного віку. Поширеність діагнозу ЛМ становила від 11,7 до 23,6 %, а наявність симптомів (кровотеч) – від 14,7 до 24,6 % у всіх п’яти країнах. Від 9,0 до 32,5 % жінок чекають ≥5 років, перш ніж звертатися по медичну допомогу [87]. Таким чином, ЛМ є поширеним захворюванням у жінок, які проживають у Західній Європі. За даними J. Donnez та співавторів (2016), серед 2296 жінок Німеччини ЛМ були виявлені в 41,6 % випадків. Зі збільшенням віку пацієнток поширеність ЛМ зростала з 21,3 % (30–35 років) до 62,8 % (46–50 років). У жінок старше 55 років поширеність ЛМ зменшується

з 56,1 % (51–55 років) до 29,4 %. За висновками авторів, понад 40 % жінок старших 30 років страждають на ММ і у більше 50 % жінок захворювання може виникнути у будь-який період їх життя [88]. Водночас, справжня поширеність ЛМ, на думку S. Okolo (2008), недооцінюється, оскільки захворювання тривалий час може не проявлятися будь-якими симптомами, що дозволяє стверджувати про більш високу захворюваність жінок. Головною проблемою при ЛМ залишається збільшення її поширеності і порушення дітородної функції: труднощі зачаття, виношуванні і, особливо, безпліддя [89, 90]. Заслуговує на увагу зростання випадків на ЛМ у жінок раннього репродуктивного віку – жінок віком 18–21 років [15]. Ряд авторів вважає, що саме ЛМ у 20–30 % випадків остання є етіологічним фактором безпліддя, а в 15–30 % – причиною вагітності [3, 91]. За даними С.О. Шурпяк (2018) у жінок з проліферативними дисгормональними захворюваннями репродуктивних органів лейоміомаполіпи ендометрія) – у 242 (80,7 %), зовнішній ендометріоз – у148 (49,3 %), аденоміоз – у 135 (45,0 %), що є найбільш частим проявом транссиндромальної коморбідності [79].

В.М. Запорожан та інші дослідники (2014) відзначають, що 80 % жінок у віці 30–40 років схильні до ризику розвитку міоми матки, у 20–25 % ця доброякісна пухлина вже діагностовано, що призводить до зростання числа органвидаляючих операцій у жінок репродуктивного віку [16, 27]. У структурі оперативної гінекологічної активності кількість операцій з приводу міоми матки складає близько 80 % від загальної кількості операційних [35]. Беручи до уваги поширеність ЛМ у жінок репродуктивного віку та ускладнення, що виникають за наявності патології, можна стверджувати, що дане гінекологічне захворювання набуло високої медико-соціальної значущості. За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ),

Україна посідає одне з останніх місць серед країн Європи за показником природного приросту населення. Демографічна ситуація в умовах сьогодення характеризується скороченням чисельності населення, зменшенням частки жінок репродуктивного віку (19–49 років) та незадовільним станом здоров'я населення, тому збереження репродуктивного здоров'я жінок є стратегічною задачею держави в цілому [6, 76].

Отже, беручи до уваги поширеність ЛМ та ускладнення, що виникають за наявності патології, можна стверджувати, що дане гінекологічне захворювання набуло високої медико-соціальної значущості.

1.2 Сучасні аспекти етіології, патогенезу та клініки лейоміоми матки

Достименно на сьогодня причини розвитку міоми остаточно не відомі, але сучасні наукові дослідження містять значний обсяг інформації, що стосується гормональних, імунологічних, молекулярно-генетичних аспектів цієї доброякісної пухлини.

До факторів, що можуть спровокувати ріст ЛМ віднсяться вік, раса, ендогенні та екзогенні гормональні фактори, ожиріння, інфекція матки та спосіб життя (дієта, споживання кофеїну та алкоголю, фізичні навантаження, стрес та куріння), нутрієнтний дефіцит (недостатність вітаміну В, Д, йододефіцит тощо), забруднене повітря, хімічні сполуки: геністеїн та диетильстильбестрол [18, 30, 82, 97, 100, 101, 102, 162]. H. Qin та співавтори, провівши двоступеневий метааналіз на випадкову дію та відповідь шести статей із семи дослідженнь, що були включені в ресурси PubMed, EMBASE та Web of Science відзначили статистично значущий зв'язок хронічного психологічного стресу та ЛМ для неіспаномовних негрів [164].

Е.А. Кудрина і Д.В. Бабурин, досліджуючи фактори, які сприяють розвитку цього доброякісного пухлинного захворювання матки, розташували їх у наступному прядку.

1) Обтяжений генетичний анамнез. Спадкова схильність в генезі міоми матки підтверджують більш високою захворюваністю серед афро-американок у порівнянні з жінками європейського походження; міома матки у родичів першого ступеня споріднення – зустрічається в 4,2 рази частіше, ніж в середньому в популяції; частота гістер-ектомії з приводу міоми матки у однояйцевих близнюків в 2 рази вище, ніж у дизиготних близнюків.

2) Вік – репродуктивний та пременопаузальний: зростання захворюваності на ЛМ пов'язується кумулятивним естрогеновим і прогестероновим впливами на м'яз матки.

3) Низький паритет.

4) Ожиріння: із збільшенням індексу маси тіла понад 24 кг/м^2 і зростає приблизно на 21 % на кожні 10 % збільшення маси тіла.

5) Прийом оральних контрацептивів (КОК) та замісної мено-паузальної терапії (ЗМТ).

6) Прийом тамоксифена. Продемонстровано, що тамоксифен в 20 % випадків проявляє ефект агоністів естрогенових рецепторів в матці і як наслідок проліфератропную активність [46].

М.Б. Запорожченко (2014), до основних епігенетичних факторів ризику розвитку та маніфестації лейоміоми матки, окрім вище вказаного, відносить: вплив місця мешкання як агресивного чинника довкілля на організм жінки та гіподинамію. Автор наголошує, що з точки зору вибору патогенетично зумовленої профілактики виник-нення та прогресування лейоміоми матки, слід враховувати роль епігенетичних факторів з метою максимального зниження їх ушкод-жувальної дії протягом періоду внутрішньоутробного розвитку, статевого дозрівання, репродуктивного віку [28].

Важко уявити сучасну медицину без досягнень світової медичної генетики. Підходячи з точки зору мультифакторної етіології ЛМ, вивчення генетичних чинників формування ЛМ останніх двох десятиліть свідчать на користь о відкриття багатьох нових генів та біологічних шляхів, включаючи транскриптомні та епігенетичні профілі, а також вплив міжклітинної матриці на ріст ЛМ, а також залучення мікро-РНК до її регуляції. М.Б. Запорожченко вважає однією з причин розвитку ЛМ поліморфізм генів ендотеліальної NO синтази, інгібітору активатора тканинного плазміногену I типу, підвищення рівня гомоцистеїну [31]. Генетичний аналіз, проведений P.C. Cha та іншими у 2011 році, дозволив виявити специфічні зміни каріотипу в тканинах лише 50 % міоматозних вузлів [94]. Питання первинності хромосомних відхилень в тканині ЛМ в умовах сьогодення залишається дискусійним. Одні автори вважають, що найбільш часто аберації зачіпають хромосоми 6, 7, 12, 14 (зміни виявлені в області генів, відповідальних за процеси ділення, дифференціювання і апаптозу – HMGA2, HMGA1, FH, BHD, TSC2, MED12, PCOLCE, ORC5L, LHFPL3), інші доводять, щовсі зазначені хромосомніаберації виникають вторинно, під впливом численних епігенетичних факторів [95].

М.Б. Запорожченко (2014) встановлено, що концентрація естрадіолу (E2) в сироватці крові вище у хворих з ЛМ проліферативного типу vs пацієнток з простою ЛМ (426,02±31,6 і 283,22±30,8 пмоль/л, відповідно), що є у 1,8 рази вищим і свідчить про роль гіперестрогенізації в розвитку ЛМ [31]. У сироватці крові пацієнток з проліферуючою ЛМ рівень естрону (E1) був вищим у 1,5 рази (45,1±25,9 і 29,1±14,3 нмоль/л, відповідно), а у локальному кровотоку більшим у 1,8 рази (59,0±25,0 і 32,1±16,9 нмоль/л, відповідно). Рівень пролактину був у 1,4 рази вищим у групі хворих з ЛМ проліферативного

типу (394,4±89,8 мМО/л) vs жінок з простою ЛМ (285,2±84,7 мМО/л). Концентрація прогестерону хворих обох груп відповідала нормативним значенням. Проте відмічалася тенденція щодо зниження показників у хворих з проліферуючою ЛМ (12,4±8,5 нмоль/л) vs пацієнток з простою ЛМ (14,2±8,2 нмоль/л). У хворих з проліферуючою ЛМ частота гіпопрогестеронемії була більш високою в пізньому репродуктивному віці (68 % випадків) та супроводжувалась більш вираженим зниженням вмісту прогестерону (у 1,8 разу). За висновками автора, при ЛМ проліферативного типу відмічається пряма кореляція між ростом ЛМ і високої концентрації естрогенів у системному і локальному кровотоках, що обумовлено гіперестрогенемією та гіпопрогестеронемією внаслідок існування локальних джерел стероїдогенезу (ендометрій, міометрій, міоматозні вузли) [31].

Значення ролі імунних механізмів в патогенезі зростання пухлини матки є одним із найбільш перспективних напрямів дослідження патогенезу ЛМ. Імунна система здійснює контроль між двома основними процесами життєдіяльності клітин: проліферацією і апаптозом, а зростання міоматозних вузлів складається з динамічного балансу між проліферацією і загибеллю клітин, таким чином, зростання пов'язане як із надлишковою проліферацією, так і з низьким індексом апаптозу клітин [98]. До імунних активаторів проліферативних процесів відносяться: судинно ендотеліальний фактор зростання (VEGF), епідермальний фактор зростання (EGF), фактор зростання фібробластів, ангіогенін, трансформуючий фактор зростання (TGF β1), тромбоцитарний фактор зростання, інсуліноподібний фактор зростання 1, NO, інтерлейкін 8, а також неспецифічні фактори: матриксні металлопротеїнази (MMPs), які грають роль в ремоделюванні тканин, ангіогенезі, проліферації, міграції та диференціації клітин. Інгібіторами неоангіогенезу є розчинні рецептори

VEGF (VEGFR), ендостатін, тромбоспондин, вазостатин, ангіостатин (фрагмент плазміногену). Білки сімейства bcl-2 контролюють етапи біологічних реакцій, що призводять до апоптозу. Одночасно в міоматозних тканинах спостерігається також підвищення експресії антигена Ki 67, який відповідає за клітинну проліферацію, в порівнянні з нормальним міометрієм [72, 73]. Таким чином, дисбаланс контролюючих проліферативний процес імунних механізмів може прискорювати ріст міоматозних вузлів.

Значення гормонального гіперестрогенового дисбалансу в генезі міоми матки не викликає сумнівів. Згідно теорії Г.А. Савицького та А.Г. Савицького, важлива роль у ґенезі ММ відводиться гіперестрогенії і прогестерондефіцитному стану, гіпергонадотропізму [67]. Раніше вважалося, що основним мітогенним чинником, що бере участь у ЛМ, виступають естрогени. За сучасними уявленнями щодо дисгормональної природи ЛМ, основними причинами її виникнення є гіперестрогенемія, недостатність лютеїнової фази менструального циклу (МЦ) і, відповідно, прогестеронова недостатність, хронічна ановуляція і підвищена продукція гонадотропних гормонів [63, 103].

У міометрії та ендометрії які оточують лейоміоматозний вузол, через дефект ферменту 17 (3-гідроксистероїддегідрогеназа, тип II) зростає локальна продукція естрогенів через накопичення активного естрогену – естрадіолу. Естрадіол, будучи потужним індуктором циклооксигенази-2, стимулює накопичення простагландину Е2, який в свою чергу стимулює активність ароматази. Таким чином створюється локальний синтез естрогенів в міоматозному вузлі, який може підтримувати його зростання незалежно від яєчникових гормонів, тобто вузли міоми можуть служити стимуляторами відносної локальної гіперестрогенемії, що сприяє формуванню хибного кола по типу «стимуляції споживання» кількості позаклітинного матриксу, що зумовлює зростання пухлини [33, 104, 124].

Ряд дослідників вважає, що переважання естріолу призводить до більше виражених змін міометрію, про що свідчить поява ЛМ, що швидко ростуть, без порушень МЦ. При підвищеному вмісті естрадіолу пошкоджується ендометрій, і клінічна картина характеризується найбільшими розмірами пухлини і кровотечею [23, 35, 39]. Поряд з естрогенами значуща роль у формуванні міоматозних вузлів відводиться прогестерону [104, 105].

Автори відзначають, що мітотична активність в міоматозних клітинах значно вище в лютеїнову фазу менструального циклу, коли рівень прогестерону є найвищим. Також виявлено підвищення експресії прогестеронових рецепторів в клітинах лейоміоми в порівнянні з нормальним міометрієм. Прогестерон через свої рецептори (PR-A і PR-B) впливає на експресію факторів росту [49].

Окрім цього, прогестерон в міоматозних клітинах підвищує антиапоптотичну активність протоонкогену bcl-2, експресію ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) і фактора некрозу пухлини α (TNF-α), які є відомими регуляторами клітинної проліферації [105].

Традиційно важливе значення в розвитку лейоміоми матки відводиться інфекційному фактору, та пошкодженню міометрія при інвазивних внутрішньоматкових втручаннях [1]. Хронічний ендометрит активуючи фактори росту, інтерлейкіни, хемокінів, призводить до збільшення проліферації клітин, позаклітинного матриксу, пригнічення апоптозу, порушення імунної відповіді [106]. Прозапальні цитокіни, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) відіграють центральну роль в регуляції запалення, ангіогенезу і ремоделювання тканин, а хемокіни та їх рецептори (MIP-1α, MIP-1β, RANTES, еотаксин, еотаксин-2, IL-8, CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1 і CXCR2 мРНК) є медіаторами клітин-

ного росту. Ці субстанції також беруть участь в регуляції ангіогенезу, гемопоезу, інфекційного відповіді і фіброзу [107].

Отже, у патогенезі лейоміоми матки автори виділяють три патогенетичні варіанти її розвитку за рівнем первинних ушкоджень і преморбідного фону:

перший варіант характеризується порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарної системи (зі збільшенням або зменшенням продукції гонадотропінів);

другий варіант: розвивається на тлі порушеної функції яєчників унаслідок запальних, атрофічних та інших змін;

третій варіант: утворюється на тлі порушень структури функції рецепторного апарату матки після абортів, ручних досліджень матки, тривалого використання ВМС, хронічного метроендометриту [1].

Ю.П. Вдовиченко та співавтори (2012) виділили три стадії розвитку в морфогенезі лейомімаозного вузла [15]:

– утворення активної зони росту в міометрії поблизу мікросудин у формі скупчення незрілих міоцитів різних рівнів диференціювання, які ще неорганізовані в пучки;

– ріст пухлини без ознак диференціювання (диференціювання вузла тільки мікроскопічно);

– ріст пухлини з диференціюванням і дозріванням

(визначення вузла макроскопічно).

Клініка лейоміоми матки

ЛМ у багатьох пацієнток має безсимптомний або малосимптомний перебіг (відчуття тяжкості в нижніх відділах живота, часте сечовипускання, збільшення об’єму й тривалості крововтрати у критичні дні). За даними R. Moroni та співавторів, 50 % жінок мають безсимптомний характер захворювання [108]. У 20–50 % випадків пацієнтки пред’являють скарги, що є клінічними проявами усклад-

нень лейоміоми матки: рясні маткові кровотечі та розвиток анемії; тазовий больовий синдром, розлади сечовипускання, кишковий дискомфорт, здавлення суміжних органів (порушення функції сечового міхура, сечоводів, прямої кишки) [109]. До ускладнень ЛМ відносяться розвиток «гострого живота» при некрозі вузла, інфаркт і перекрут ніжки вузла, розрив судини, яка живить вузол. До симптомів, що зустрічаються рідко та часто призводять до звернення за медичною допомогою до лікарів суміжних спеціальностей, відносяться гідроутер, гідронефрос, пієлонефрит, різні ішіалгії [5].

Існує багато класифікацій ЛМ. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10):

• D25 Лейоміома матки.

• D25.0 Підслизова лейоміома матки.

• D25.1 Інтрамуральна лейоми

За класифікацією ВООЗ ЛМ розподіляються в залежності від ступеня їх диференціювання [160].

Згідно канадського клінічного керівництва SOGC, принципом для класифікації ЛМ взято локалізацію пухлини відносно товщі міометрія, що потребує різних підходів до ведення пацієнток. Підслизова лейоміома матки – пухлина, ріст якої відбувається всередину порожнини матки, що спричинює її деформацію. Друга назва – субмукозна (S). Інтрамуральна лейоміома матки – пухлина, що розташована у товщі міометрія та не деформує порожнину матки. Вона належить до загальної групи «Інші» (O).Для деталізації місця розташування вузла зазначається наявність контакту з ендометрієм. Субсерозна лейоміома матки – пухлина, що росте у бік черевної порожнини. Вона також належить до загальної групи «Інші» (O) та додатково характеризується рівнем залучення м’язової стінки матки. Неуточнена лейоміома матки – діагноз актуальний лише на етапі

інструментальної діагностики, в подальшому діагноз уточнюють. До цієї групи належать інші міоми, що не включені до груп S та O (O–7): O–8 – вузли, що мають особливе розташування, – не контактують з міометрієм, проте залучають шийку матки; ті, які розташовані у товщі круглої або широкої зв'язки, не маючи безпосереднього прикріплення до матки; та інші, так звані паразитуючі новоутворення (наприклад цервікальне). O–2; 5 – вузли, що охоплюють як ендометрій, так і серозну тканину. Зазначають дві цифри через дефіс: перша вказує на частину вузла, пов'язану з ендометрієм, друга – на частину, що розташована ближче до черевної порожнини [25]. Ця класифікація є по суті своїй об'єднуючою для раніше відомих класифікацій – за локалізацією та за напрямом росту [1].

Існує класифікація ЛМ основана на розмірах міоматозного вузла. Згідно неї виділяють:

I. Один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли, розміром менше 3 см, при цьому субмукозні вузли відсутні.

II. Те ж саме, але вузли при цьому від 3 до 6 см.

III. Те ж саме при розмірах вузлів більше 6 см.

IV. Підозра або наявність доведеного субмукозного вузла при наявному поодинокому або множинних інтрамуральних або субсерозних вузлах будь-яких розмірів [45].

Також існують інші класифікації: за кількістю вузлів, гістероскопічна класифікація субмукозних вузлів, запропонована Wamsteker і deBlok, класифікація згідно рекомендацій Європейського Товариства Репродукції Людини (ESHRE), STEPW – для підслизових лейоміом, включає п'ять параметрів: розмір, топографію (розташування), ширину, відношення до стінки матки і ступінь пенетрації в біометрій [161]. Заболотнов В.А. та співавт. відзначають, що класифікація STEPW більш чітко корелює з повнотою гістроскопічного видалення підслизової міоми в порівнянні з класифікацією ESGE [26].

Таким чином, чітке уявлення про розміри, локалізацію, доброякісність та потребу реалізувати репродуктивну функцію надзвичайно важливі в подальшому виборі лікарської тактики жінок з ЛМ.

1.3 Значення ендокринних дисфункцій у етіопатогенезі лейоміоми матки

В умовах сьогодення формування пухлин репродуктивних органів жінки розглядається з позиції порушення процесів адаптації організму до негативного впливу зовнішніх та внутрішніх чинників, які набувають за певних умов властивостей патологічного процесу [51, 111, 163].

На формування ЛМ впливають такі аспекти способу життя як дієта, вживання вживання кофеїну і алкоголю, куріння, фізична активність, стрес та ін. [36, 52, 96, 110]. Вітаміни A і D є протективними факторами розвитку пухлини [106]. Модифікуючий вплив кофеїну і алкоголю може бути пов'язано їх здатністю підвищувати ендогенний рівень естрогенів [106].

У сучасній літературі все частіше зустрічаються повідомлення про роль вітаміну D у розвитку лейоміоми матки. Вважається, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик розвитку захворювання [78, 111]. У ряді робіт показано, що вітамін D знижує проліферацію клітин лейоміоми in vitro і зростання пухлини in vivo на тваринних моделях [107]. В основі цього можуть лежати наступні біологічні ефекти вітаміну D: регуляція клітинної проліферації та диференціювання, пригнічення онкогенезу, індукція апаптозу.

Фактором розвитку лейоміоми матки є ожиріння [2, 113]. Л.В. Адамян та співавторами встановлена пряма кореляційна залеж-

ність між індексом маси тіла і розвитком міоми матки: ризик розвитку захворювання зростає більш ніж на 20 % на кожні 10 кг прибавки в масі тіла [2]. Ця закономірність пояснюється екстрагонадною конвертацією андрогенів жирової тканини шляхом ароматизації в естрогени.

Надлишковий жир призводить до розвитку інсулінорезистентності, зниження синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що призводить до зростання рівня вільних стероїдів [52, 110]. В результаті цього, у жінок, які страждають ожирінням, збільшується біодоступність циркулюючих естрогенів, що може бути причиною розвитку лейоміоми матки і / або зростання міоматозного вузла. Крім того, гіперінсулінемія, яка є одним з основних компонентів метаболічного синдрому, пов'язана з підвищенням рівнів у сироватці крові інсуліноподібний фактор росту-1 і епідермального фактора росту, які, в свою чергу, посилюють секрецію естрогенів в яєчниках або безпосередньо надають стимулюючий вплив на проліферацію клітин гладких м'язів біометрія [113].

В основі зв'язку стресових факторів з розвитком лейоміоми матки може лежати підвищена секреція стероїдів яєчниками і надниркoвими залозами під дією гормонів стресу [106, 114]. Крім того, стресові гормони впливають на синтез факторів росту, цитокінів, матриксних металопротеїназ, мають важливе значення при розвитку лейоміоми матки.

До головних гормонів стресу відносять кортикотропін релізинг гормон (КРГ). КРГ стимулює продукцію адренокортикотропного гормону (АКТГ), який у свою чергу впливає на секрецію кортизолу корою наднирникових залоз. Окрім активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (ГГНО), КРГ знижує продукцію фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів аденогіпофізу.

Безпосередній вплив на оваріальний синтез естрогенів відбувається завдяки зменшенню під впливом КГР секреції IGF-1 клітинами гранульози [115]. КРГ може прямо впливати на зниження продукції прогестерону. При недостатності прогестерону відзначається недостатність аллопрегненолону в структурах головного мозку, оскільки аллопрегненолон стимулює синтез γ-аміномасляної кислоти, що супроводжується зниженням опосередкованих нею енергетичних процесів у головному мозку, та призводить до депресивних станів у жінок. На цьому ґрунтується психосоматична теорія формування лейоміоми матки, як гормонзалежної пухлини [61].

Частим ендокринним дисбалансом, що призводить до яєчникової овуляторної дисфункції, є гіперпролактинемія. Підвищенням концентрації пролактину можуть супроводжуватися будь-які порушення функцій гіпоталамуса (як інфекційні, так і пухлинні) травми, ектопічна секреція гормону і інші ендокринні порушення, іноді ураження печінки і хронічна ниркова недостатність, навіть звичайні стреси у повсякденному житті можуть спричинити гіперпролактинний гуморальний дисбаланс [69, 72]. У пацієнток з генетичною схильністю до гіперпролактинемії навіть звичайні стреси у повсякденному житті викликають гуморальний дисбаланс [7]. У поєднанні з надлишковою експресією естрогенових рецепторів гормоночутливих тканин даний патогенетичний механізм формує клінічну картину власне гіперпластичного синдрому репродуктивної системи [4, 14].

На сьогодні є роботи, що демонструють вплив пролактину як цитокіну, що реалізує свої тканинні ефекти за рахунок пара – та аутокринних механізмів регуляції [116]. Роботами Н.В. Косей та співаорів. (2013) по вивченню рівня експресії рецепторів пролактина шляхом імуногістохімічних досліджень встановлено переважання серед лейоміом пролактин позитивних пухлин у 78,57 %, особливо

у випадках їх поєднання з дисгормональними захворюваннями молочних та щитоподібних залоз [41]. На значення поєднаного впливу на формування лейоміоми матки у жінок із тиреоїдною дисфункцією вказують і роботи інших авторів [11, 17, 44, 48, 66, 117].

В умовах сьогодення багато дослідників відзначають значення поєднаного впливу артеріальної гіпертензії, тиреоїдної дисфункції на формування лейоміоми матки. Актуальність такої синтопічної коморбідності пояснюється тим, що майже третина населення планети страждає на захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) [48, 53, 62, 81, 118, 119]. Згідно з даними деяких авторів, первинна локалізація патологічного процесу у ЩЗ є пусковим механізмом для розвитку лейоміоми матки. Важливе значення при цьому має вплив тиреоїдних гормонів, які необхідні для нормальної секреції ФСГ і ЛГ та забезпечення гормонального гомеостазу статевої сфери [118].

У ряді досліджень виявлено підвищений ризик розвитку лейоміоми матки у жінок з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом [120]. Вважається, що артеріальна гіпертензія має проатерогенне значення та ініціює зростання гладком'язових клітин матки і розвиток міоматозних вузлів по аналогічним механізмом атеросклеротичних змін в гладкої мускулатури артерій [121, 134]. Зростання артеріального тиску може викликати пошкодження гладком'язових клітин і обумовлювати підвищену продукцію цитокінів, що мають важливе значення в формування лейоміоми матки. В окремих дослідженнях показано, що цукровий діабет і гіперінсулінемія, призводячи до розвитку судинної дисфункції, мають протективне значення для розвитку лейоміоми матки [68, 110]. Пухлина має меншу васкуляризацію, ніж нормальний міометрій, а системна судинна дисфункція може пригнічувати її розвиток [106].

Згідно з даними літератури, у жінок, що мають синдром полікістозних яєчників, ризик розвитку лейоміоми матки на 65 % вище [68, 99, 106]. Це можна пояснити тим, що синдром полікістозних яєчників характеризується гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, збільшенням рівнів IGF-I і ЛГ в сироватці, гіперандрогенізму, що має важливе значення для розвитку міоми матки. Слід зазначити, підвищений ризик розвитку лейоміоми матки при збільшенні рівня ЛГ [124].

Отже, згідно з сучасними уявленнями, лейоміома матки є багатофакторним і поліетіологічним захворюванням, у розвитку якого залучені генетичні та епігенетичні механізми, гормон-залежна і гормон-незалежна проліферація гладком'язових клітин міометрія, детермінінована ростовими факторами, апоптичні механізмами, реакціями на пошкодження і запалення.

1.4 Основні напрямки діагностики лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

Ріст захворюваності на ЛМ пов’язаний як із вдосконаленням методів діагностики, так і з погіршенням здоров’я жінок в цілому і, передусім, репродуктивного здоров’я [38, 83]. Ретельно зібраний гінекологічний і загальний анамнез, а також дані спеціального дослідження дозволяють встановити діагноз «міома матки» на ранніх етапах розвитку [43, 122, 127]. З метою уточнення кількості і локалізації міоматозних вузлів, ступеню деформації порожнини матки, проведення диференціальної діагностики захворювань з схожою симптоматикою використовуються додаткові методи дослідження: гідросонографія, гістеросальпінгографія, гістероскопія, метросальпінгографія, біопсія ендометрія, лапароскопія, магнітно-резонансна

томографія та інші. Гідросонографія (ехогістерографія на тлі інстальованої рідини) за рахунок розведення стінок порожнини матки істотно розширює можливості діагностування контурів вузла, тим самим деталізуючи його локалізацію в порожнині матки. Метросальпінгографія дозволяє провести діагностику маткового фактору безпліддя у жінок – виявити наявність МВ у істмічній частині маткових труб або в цервікальному каналі з вираженою його деформацією [5, 15].

Отже, згідно з сучасними уявленнями, лейоміома матки є багатофакторним і поліетіологічним захворюванням, у розвитоку якого залучені генетичні та епігенетичні механізми, гормон-залежна і гормон-незалежна проліферація гладком'язових клітин міометрія, детермінінована ростовими факторами, апоптичні механізмами, реакціями на пошкодження і запалення.

При використанні додаткових методів обстеження частота виявлення захворювання досягає 77–80 % [77, 123]. Лікувальні заходи при ЛМ багато в чому визначаються особливостями будови і ангіогенезу міоматозного вузла [125].

«Золотим стандартом» діагностики патології органів малоготазу у жінок традиційно вважається ультразвукове дослідження органів малого таза (трансвагінальне, трансректальне, абдомінальне), яке дозволяє детально оцінити анатомічні особливості матки та ендометрія, а також виявити структурну патологію міометрія, шийки матки, маткових труб і яєчників [9, 80]. При цьому визначаються локалізація, форма, розміри, тип ехо-структури новоутворення матки. За допомогою колірного допплерного картування проводиться оцінка гемодинаміки матки:наявність кровотоку у вузлі, тип кровотоку, кількість колірних локусів на одиницю площі. Застосування імпульсної допплерометрії дозволяє оцінити наступні показники:

максимальну систолічну швидкість артеріального кровотоку, максимальну швидкість венозного кровотоку, пульсаційний індекс, індекс резистентності [8].

Чутливість трансвагінального УЗД у діагностиці ЛМ складає 80–100 % , специфічність – 90–94 % [55].

За даними багатьох авторів, до 75 % хворих на ЛМ підлягають оперативному лікуванню, причому кожна четверта – це жінка репродуктивного віку, зацікавлена в збереженні матки, як дітородного органа. Для підвищення можливості виконання органозберігаючого варіанту лікування ЛМ у пацієнток молодого віку принципово важливим є не лише виявлення захворювання на ранніх етапах розвитку, але і можливість оцінки темпів росту пухлини, що досі залишається актуальним завданням [5, 20, 24, 126].

M.L. Frank та співавтори наводять дані про доцільність використання трансвагінального ультразвукового сканування у поєднанні з допплерометрією із застосуванням колірного допплерівського картування, що дозволяє оцінити ступінь і особливості васкуляризації МВ і міометрія, характер кровотоку з врахуванням клініко-морфологічних проявів у вузлах. Застосування сучасних 3/4D-технологій дозволяє отримати додаткову інформацію просторової локалізації щодо порожнини матки міжм'язових з центрипітальним ростом та підслизових вузлів, та визначити найбільш оптимальний метод лікування ЛМ [129]. Визначення "індексу ураження" дозволяє провести оцінку наявності фіброми матки або аденоміозу і допомагає диференціювати обидва фокусні результати, що може оптимізувати алгоритм оперативного втручання.

І. А. Озерська та А. Девицький (2014) провели ретроспективне порівняння результатів УЗД, що включає дані В-режиму матки і вузлів, швидкісні показники, індексів периферичного опору, а також

індексу васкуляризації (VI), потокового індексу (FI), васкуляризаційно-потокового індексу (VFI) та індексу артеріальної перфузії (ІАП), та гістологічне дослідження видалених пухлин у 73 жінок з ЛМ [58]. Проведений порівняльний аналіз свідчить, що більшість ехографічних і допплерографічних ознак простої і проліферуючої міоми ідентичні. Виняток становлять характер васкуляризації вузла (внутрішньопухлинна або периферична), а також перфузія матки. Так, ІАП менше 0,025 с-1 відповідає простій міомі, перевищення цього значення – проліферуючій міомі і саркомі, пороговим значенням VI є 7,0 %. За висновками авторів, для прийняття рішення про метод лікування хворих на ЛМ слід враховувати дані кровопостачання матки в цілому та міоматозного вузла [58]. Багатьма авторами вказується на цінність тривимірних ультразвукових технологій обстежені та виборі тактики лікування жінок з міомою матки великих розмірів [59]. При обстеженні 190 жінок з патологією матки та ендомерія Н. С. Олійник та співавтори, аналізуючи показники рівнів тривимірної енергетичної допплерографії встановили, що тип кровообігу у вузлі впливає на розвиток захворювання та його симптоматику. Ангіоархітектоніка вузла позначається на його тканинній проліферації та може слугувати додатковою вказівкою для вибору метода лікарської тактики. Автори рекомендують динамічне спостереження при аваскулярному й периферичному типах ангіоархітектоніки вузла з високим ІР (0,70 і більше), що свідчить про низький рівень кровопостачання, тому доцільне використання антипроліферативних препаратів. При центральному та змішаному типах із низькими й середніми рівнями резистентності (ІР 0,69 і менше) в поєднанні з посиленим кровопостачанням міоматозного вузла, доцільно розглянути питання про емболізацію маткових судин або оперативне лікування. За умови виявлення низьких індексів резис-

тентності пухлини (0,45 і менше), що характерні для саркоми матки й ділянок деструкції вузла, розглядається питання дообстеження у онкогінеколога та оперативне втручання [59].

За даними Н. В. Косей (2009), у вузлах більше 3,0 см відмічене зниження індексу резистентності (ІР) та індексу пульсації (ІП), і підвищення локальної швидкості кровотоку (ШК); у вузлах менше 3,0 см – протилежні показники. Найбільш висока швидкість кровоплину (ШК), характерна для вузлів, розташованих в дні і тілі матки, найменша ШК – в області перишийка [43]. Характерними для ЛМ особливостями реґіонарної гемодинаміки є слабко розвинуте кровопостачання вузла з правильним розташуванням судин і наявністю перифіброїдного сплетіння: візуалізацією однієї судинної ніжки та аркуатної артерії по периферії вузла, а також нижча ШК та більші показники циркуляторного опору (ІР – 0,69±0,04 та ІП – 1,29±0,07) [40].

Визначення типу міоматозного вузла можливо не лише при гістологічному дослідженні, але й при МРТ, що є неівазивним, найбільш інформативним методом передопераційної діагностики. Виділено три МР-типи ММ, в залежності від інтенсивності сигналу на Т2ВІ: «темні» (гіпоінтенсивні), «сірі» (ізоінтенсивні), «білі» (гіперінтенсивні). Результати гістологічних досліджень біоптатів МВ, показали, що «темні» міоми відповідали простій міомі без набряку строми, «сірі» і «білі» – простій міомі з набряком строми, проліферируючій міомі [75].

Дані МРТ дозволяють з високою чутливістю, точністю і специфічністю діагностувати не лише про топографо-анатомічні взаємовідносини зони лікувального інтересу, але морфологічну структуру пухлини, що позитивно відображається на якості призначеного лікування [130].

Комп’ютерна томографія з контрастуванням має високу діагностичну цінність, адже дозволяє не тільки визначати взаємне розташування органів малого таза, стан судин і кісткових структур, але і діагностувати кровотечі. Однак через те, що чинний фактор КТ – іонізуюче випромінювання, цей метод має вельми обмежене використання: його призначають тільки за суворими показаннями [5].

КТ та МРТ органів малого тазу не знайшли широкого розповсюдження у клінічній практиці через трудоємність та високу вартість, тому УЗД- діагностика залишається на лідируючій позиції серед діагностичних методів дослідження.

1.5 Лікування лейоміоми матки

Лікування хворих на ЛМ – особлива проблема внаслідок негативного впливу на репродуктивну функцію і загальний стан здоров’я жінки [1, 3, 64, 90]. У тактиці ведення пацієнток з ЛМ залишається ряд невирішених питань: міому все частіше стали діагностувати більш молодому віці у жінок, які мають активне статеве життя і планують у майбутньому вагітність. До кінця не з'ясовані етіологія та патогенез ЛМ, високий відсоток рецидивів після виконання консервативної міомектомії, що спостерігається приблизно у кожної третьої пацієнтки, викликають у науковців дискусію щодо характеру та тривалості протирецидивної, консервативної терапії та прегравідарних заходах у пацієнток цієї вікової групи [22, 28, 65, 128, 131, 132, 139, 146]. Лікування хворих на ЛМ у репродуктивному віці необхідно починати якомога раніше, відразу після встановлення діагнозу [15, 60]. Пасивне спостереження за хворими (3–5 років і більше) призводить до прогресування захворювання: росту МВ, посиленню патологічних маткових кровотеч,

формування хронічної залізодефіцитної анемії, гіперпластичних процесів ендометрію, системних порушень в організмі [35, 70, 133].

Відповідно до сучасних уявлень про регуляцію росту лейоміоми, дослідники відзначають важливу роль співвідношення і тривалості впливу дисбалансу статевих гормонів, стану специфічних рецепторів клітин-мішеней, факторів росту, генетичних чинників, тощо [32, 35]. Тому наступним принципом терапії є – використання всіх можливих (негормональних і гормональних, природних та алопатичних) видів впливу, спрямованих на нормалізацію стероїдогенезу, взаємовідносин статевих гормонів, факторів росту та цитокінів, оскільки саме вони є основними ланками в патогенезі хвороби [15, 24, 54, 152].

До традиційних гормональних методів терапії ЛМ (затвердженими МОЗ України клінічними протоколами з гінекологічної допомоги при ЛМ № 582 від 15.12.2003 р.), відноситься використання прогестагенів, комбінованих естроген-гестагенових препаратів, антигонадотропінів та аналогів ГнРГ, внутрішньо маткових спіралей, що виділяють гестагени. На цьому етапі використовується негормональна та таргетна терапія [15, 29, 38, 135, 148].

Наступним етапом терапії ЛМ є видалення аномальних гормонально залежних мас: міоматозних вузлів, гіперплазованого ендометрія, поліпів ендометрія задля порушення хибного кола «стимуляції споживанням», що дозволить різко зменшити є інтенсивність локальної гіпергормонемії з її проліферативними ефектами. Гістероскопія є одночасно діагностичною та лікувальною ендоскопічною операцією, яка застосовується в разі підозри або наявності доведеного субмукозного вузла; дає можливість видалити невеликі вузли на ніжці або поліпи ендометрія; провести біопсію, резекцію чи абляцію ендометрія [15, 71].

В якості консервативного лікування хворих з симптомною ЛМ і з метою їх передопераційної підготовки перед видаленням міоматозних вузлів використовуються агоністи гонадотропін-рилізинг-гормону, антагоністи прогестерону. Ці препарати мають нейтральний профіль безпеки, та застосовуються протягом обмеженого періоду часу або для циклічного лікування [136, 137, 138]. Використання антагоністів ГнРГ у лікуванні ЛМ позбавлене характерного для агоністів ГнРГ ефекту стимуляції надфізіологічного рівня ФСГ та ЛГ, естрадіолу, чим пояснюється більш швидкий початок дії і менший період лікування [25, 140].

Останніми роками повідомляється про застосування синтетичного селективного модулятора прогестеронових рецепторів – уліпристала ацетату не лише для передопераційної підготовки хворих з ЛМ [50], але й з метою консервативного лікування впродовж трьох місяців [141, 142]. При спостереженні 11 хворих з ММ виявлено зменшення розмірів МВ майже у 1/2 обстежених пацієнток. За висновками авторів, хоча лікування селективним модулятором прогестеронових рецепторів значно зменшує клінічні прояви і ріст ММ, ефективність і безпека його довгострокового застосування у хворих з ММ вимагають подальшого вивчення [143]. За висновками J. Donnez та співавт. (2016), уліпристала ацетат сприяє зменшенню об’єму матки і МВ на 33 %, що дозволило частіше виконувати ендоскопічні операції. Відмічена хороша переносимість препарату [143, 144]. Інші автори підкреслюють, що уліпристала ацетат є не лише ефективним, але і безпечним препаратом для лікування ЛМ [145].

Застосування іншого селективного модулятора прогестеронових рецепторів – Міфепристона (RU-486), також базується на безпосередньому інгібуванні прогестерону у міометрії і лейоматозних вузлах

[25]. Базуючись на принципах безпечності та ефективності дострокового застосування лікарських препаратів, дослідниками доведена ефективність знижених дох мефепристону -1,0 мг у порівнянні з 2,5 мг міфепристону та 3,75 мг енантону [147].

До органозберігаючих, малоінвазивних методів лікування ЛМ відноситься ендоваскулярна емболізація маткових артерій (ЕМА) [5]. У більшості досліджень доведена висока ефективність ЕМА: зменшення менорагій на 86–92 %, зменшення розмірів матки (міоматозних вузлів) на 40–60 %, регрес больового синдрому, велике значення для збереження матки [1]. Оцінюючи рівень експресії TGF- β у пацієнтів після ЕМА, автори [148] прийшли висновку, що при збереженні матки терапевтичний ефект ЕМА був подібним до пангістеректомії.

Хірургічне лікування міоми матки займає чільне місце в лікувальній тактиці ЛМ. Існує багато оперативних доступів при виконанні хірургічних втручань на матці: абдомінальна чи вагінальна гістеректомія (з придатками чи без), вагінальна гістеректомія з лапароскопічною асистенцією, субтотальна гістеректомія (надпіхвова ампутація матки), різні варіанти міомектомії та інших органозберігаючих операцій. Об’єм та спосіб оперативного втручання залежать від багатьох причин: показань та протипоказань, умов для виконання та супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології. Усі ці моменти представлені в затверджених клінічних протоколах з акушерської та гінекологічної допомоги (Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.).

Упродовж тривалого часу гістеректомія розглядається як основна тактика лікування хворих на ММ старше 45 років. Так, щорічно у США виконується приблизно 600 тис. гістеректомій, 200 тис. яких обумовлені ЛМ. Прямі витрати охорони здоров’я для

лікування ЛМ в країні складають більше 2 млрд. доларів на рік [149]. За даними інституту статистики Канади, гістеректомії виконуються майже у кожної четвертої жінки з діагнозом ЛМ, при цьому щороку проводиться як мінімум 37 тис. міомектомій [150]. Серед показань до гістеректомії додомінуюча роль належить патологічній крововтраті з порушенням гемостазу і наявність росту пухлини (до 81 %) [133]. Об'єм хірургічного втручання багато в чому визначається віком пацієнтки. До 40 років, якщо дозволяють технічні можливості, виконують консервативну міомектомію [29, 165]. Переважною методикою є лапароскопічна, що дозволяє мінімізувати операційну травму, знизити ризик розвитку спайкового процесу [133]. Погляди на обєм операції при оперативному лікуванні ЛМ є суперечливими, F. Odejinmi та співавтори (2014) вказують, що не зважаючи на переваги лапароскопічної гістеректомії над лапароскопічною міомектомією, включаючи скорочення тривалості операції, втрату крові та перебування в лікарні, при лапароскопічній гістеректомії існує підвищений ризик травми сечовивідних лшяхів [151].

Гістерорезектоскопія використовується для видалення підслизового вузла, коли дві третини вузла розташовані в порожнині, а одна третина – в стінці матки [19,167]. Безпечним і ефективним методом профілактики формування внутрішньоматкових синехій після гістерорезектоскопії лейоміоматозних вузлів служить введення в порожнину матки протизлукових прерапатів на основі гіалуронової кислоти [56].

Сьогодення хірургічної гінекології характеризується широким застосуванням лапароскопічної і роботизованої технік при виконанні міомкектомій [21]. До переваг лапароскопічного доступу відносяться: менша крововтрата, відсутність розрізу черевної стінки, короткий період реабілітації, косметичність, коротший післяопераційний період тощо. T. Wang та співавтори (2018) провели пошук даних

у базах даних PubMed, Cochrane Library, MEDLINE, Embase та Web of Science, до квітня 2017 року. До метаналізу було включено 20 досліджень із участю 2852 пацієнтів, яким було проведено міомектомії лапароскопічним, лапаротомним доступом та роботизована лапароскопія. Автори прийшли висновку, що кількість ускладнень (0,52; p = 0,009), розрахункова втрата крові (EBL) (середня різниця (WMD) -33,034 p = 0,02), конверсія (ABO 0,34; p = 0,03) та післяопераційна кровотеча (ABO 0,18; p = 0,03) у випадках роботизованої лапароскопії (RALM) були значно меншими, ніж для лапароскопічної або абдомінальної міомектомії. Кількість ускладнень (ABO 0,56; p = 0,03), тривалість перебування в лікарні (-1,74, p<0,00001), EBL (WMD -77,74; p <0,00001) та кількість переливань (ABO 0,25; p<0,0001) значно скоротилися, а час роботи (WMD 84,88; p<0,00001) значно продовжився у випадках RALM у порівнянні з абдомінальною міомектомією. У порівнянні з лапароскопічною міомектомією, абдомінальна та роботизована міомектомії асоціюються зі значно меншими ускладненнями, значно меншими показниками розрахункової втрати крові, значно меншим числом конверсій та кількістю кровотеч, ніж лапароскопічна міомектомія [168, 173].

Залишається предметом дискусії видалення міоматозних вузлів великого розміру, або атипово розташованих вузлів. Лапароскопічна хірургія у цих випадках має тривалий час втручання, високий ризик травми сечоводів, сечового міхура, кишківника, а лапаротомія збільшує крововтрату [169]. Тому на сьогодня серед методів оперативного доступу все більше набуває популярності поєднання лапароскопічного з мінілапаротомним доступом (ручна асистенція LH – HALH). Y. Miyabe та N. Kanayama (2019) опублікували результати поєднання лапароскопії з LH (HALH)-асистенцією, де автори вказують на зниження часу втручання, крововтрати, відсутність

конверсії та травмування сусідніх органів. Інші автори вважають, що роботизована лапароскопічна хірургія може бути методом персоніфікованого підходу до лікування хворих із множинною ЛМ [170].

С.Н. Буянова та співавтори (2013), провівши аналіз результатів виконаних лапароскопічним та абдомінальним доступами міомектомій, прийшли до висновку, що лапароскопічний і відкритий доступи не конкурують, а кожен з них має свою область застосування і переваги [12].

При інтрамуральних вузлах з деформацією порожнини матки менш ніж 1/2 вузла, а також при атипово розташованих вузлах, при їх великих розмірах ряд авторів вважає більш дбайливого міомектомію лапаротомного доступом [172, 174].

Основне завдання при виконанні міомектомії полягає не тільки у видаленні вузла, але й в якісному накладення швів на стінку матки для формування якісного рубця, який би дозволив не тільки виносити вагітність, але і провести пологи через природні родові шляхи. Найбільш негативні щодо подальшої спроможності матки виносити вагітність рубці формуються після міомектомії лапароскопічним доступом, при використанні електрокоагуляції ложа вузла для забезпечення гемостазу в порівнянні з рубцями пацієнток, у яких проводилося тільки ушивання ложа вузла лейоміоми [57]. У зв'язку з цим для виконання розрізу на матці рекомендують застосування гармонійного скальпеля Ultracision (ETHICON), дія якого обумовлена ультразвукової енергією, яка не призводить до термічного впливу на інтактний міометрій [10].

Злуковий процес – ще одне з ускладнень відкритої хірургії на органах малого тазу у жінок. Міомектомія супроводжується високою частотою формування злукового процесу, тому сучасні методики

міомектомії передбачають використання протизлукових бар'єрів що містять метилцеллюлозу, гіалуронову кислоту або колаген [12, 13]. Л.В. Ткаченко та співавтори пропонують для профілактики злукового процесу після міомектомії наступний спосіб терапії, що здійснюється в три етапи: перший етап – за 30–45 хвилин до операції пацієнтці внутрішньовенно крапельно вводять 1,0 г транексамоваої кислоти в розведенні в 200 мл 0,9 % -го розчину хлориду натрію протягом 20–30 хвилин, що забезпечує зниження периопераційної крововтрати та попередження розвитку коагулопатичної кровотечі; на другому етапі після міомектомії, на область післяопераційного рубця наноситься протизлуковий гель Антиадгезін (5 г), що створює штучний тимчасовий бар'єр між пошкодженими тканинами; на третьому етапі здійснюється введення антіфіброзуючого препарату Лонгідаза у вигляді вагінальних свічок по одному супозиторію 1 раз в 3 дня – 10 супозиторіїв на курс лікування. Такий спосіб профілактики злукового процесу привів до підвищення реалізації репродуктивної функції в 1,5 разу [74].

Є.Ф. Кирою та співавторами (2016) проведений аналіз рецидивів ЛМ і стану післяопераційного рубця у пацієнток репродуктивного віку після лапароскопічної робот-асистированої міомектомії (n=44). У 17 пацієнток виявлений рецидив ЛМ: через 6 місяців – у 4, через 1 рік – у 8, через 2 роки – у 5. У 13 пацієнток відмічений ріст одного вузла, у 4 – множинна ЛМ. Помірний позитивний зв’язок виявлений між ризиком рецидиву і віком пацієнтки, а також кількістю МВ, що видаляються. Інтраопераційно – міометрій в області рубця не стоншений. У 11 пацієнток настала вагітність [34]. При УЗД в II триместрі вагітності було встановлено, що рубець після міомектомії спроможний. За висновками авторів, робот-асистировану лапароскопічну міомектомію, як і традиційну консервативну міомек-

томію лапароскопічним доступом, слід розглядати як ефективний метод органозберігаючого реконструктивно-пластичного лікування ЛМ у пацієнток репродуктивного віку, плануючих реалізацію генеративної функції. До такого ж висновку приходять і інші дослідники [166, 171].

До сучасних неінвазивних методів лікування ЛМ відноситься магніто-резонансна спрямована хірургія – Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) та фокусована ультразвукова високої інтенсивності (USgHIFU) хірургія, не є радикальними, та високий відсоток вилікуванності без оперативного втручанні при ММ, робить їх надзвичайно перспективними в збереженні репродуктивного потенціалу. Відомо, що їх ефективність залежить від обґрунтованості вибору терапії, віку пацієнтки і клінічної картини ММ [153, 154, 155].

Порівняно новим методом органозберігаючого лікування хворих на ММ є технологія дистанційного руйнування пухлин фокусованим ультразвуком під контролем магнітно-резонансної томографії (МРТкФУЗ), схвалений Food and Drug Administration (США) з 2004 р. Рішення FDA ґрунтується на результатах термінової експертизу.

На сьогодні в літературі з'явилися дані про спонтанні вагітності з сприятливим результатом у жінок, що перенесли МРТкФУЗ, які на момент виконання процедури не мали репродуктивних планів [157]. J.G. Garza-Leal (2019) оприлюднив дані вивчення довготривалих (> 5 років) клінічних результатів трансцервікальної радіочастотної абляції міоми матки. Для цієї ретроспективної, одноразової, довгострокової роботи відібрано 23 жінки з важкими менструальними кровотечами та міомою. Для лікування використовувалась трансцервікальна радіочастотна абляція, керуючись інтегрованою внутрішньоматковою

сонографією (за допомогою системи Sonata®, Gynesonics, Redwood City, Каліфорнія). Дослідження проходило в рамках 12-місячного клінічного випробування фіброїдної абляції системи Sonata®, у Мексиці. Результати: відсутність хірургічних втручань протягом перших 3,5 років після лікування. Зафіксовано 11,8 % випадків оперативного втручання протягом 5,4 років середнього спостереження, при цьому 2 гістеректомії виконані після 3,5 та 4,0 років після постабляції відповідно (показник подій: 2,2 % на рік; 95 % довірчий інтервал; 0,3 %, 7,9 %) . Відсутність хірургічних втручань на матці у 1, 2 та 3 роки становив 100 %, а в 4 та 5 років становив 88,2±7,8 %. Відзначено настання однієї вагітності, що настала протягом першого року лікування, яка завершилася нормальними пологами шляхом планового повторного кесаревого розтину. Висновки: трансцервікальна радіочастотна абляція за допомогою системи Sonata дала значні тривалі клінічні переваги протягом п’яти років з низьким рівнем повторного втручання [158]. Протипоказаннями для застосування вищевказаних технологій є поєднання ЛМ із злоякісними чи гострими запальними процесами жіночих статевих органів, вагітність, екстрагенітальна патологія: захворювання нирок та печінки в стадіях субкомпенсації, серцево-судинні захворювання з порушеннями ритму та недостатністю кровообігу, деякі інші стани [15].

Серед ускладнень МРТкФУЗ виділяють незначну запальну реакцію (субфебрильна температура), локальний опік передньої черевної стінки, нейропатію сідничих нервів [159].

Таким чином, проблема діагностики і лікування хворих з ЛМ продовжує залишатися актуальною в сучасній гінекології через високу частоту даної патології, а також у зв’язку з її негативним впливом на репродуктивну систему і загальний стан здоров’я жінок.

Пріоритетними завданнями залишаються розробка індивідуального підходу до планування консервативного, хірургічного або комбінованого лікування лейоміоми матки, прогнозування якості післяопераційного рубця і пошук засобів, що стимулюють проліферацію в його зоні.

Одним з основних показань для комбінованого лікування ЛМ у жінок репродуктивного віку є відновлення репродуктивної функції жінки.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

У відповідності до поставленої мети наші дослідження носили поетапний характер.

На І етапі (ретроспективному) проведено клінічний аналіз 1891 випадку оперативного лікування міоми матки (ММ) за період з 2012 по 2019 рр.

На ІІ етапі (проспективному) нами було проведене комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 100 жінок із ММ у віці до 30 років (основна (1) група), які мали показання до оперативного лікування. Це було основними критеріями включення. Основним критерієм виключення було злоякісні новоутворення матки.

Групу (2) порівняння складали 50 жінок із ММ у віці з 40 до 50 років, які також мали показання до оперативного лікування. Контрольну групу складали 30 гінекологічно здорових жінок у віці від 20 до 30 років.

Основна перша група була розподілена на дві підгрупи по 50 жінок в залежності від тактики ведення післяопераційного періоду.

Підгрупу 1.1 складали 50 жінок, які як метод післяопераційної реабілітації отримували комбіновані оральні контрацептиви (КОК) впродовж 6–12 місяців, а підгрупу 1.2 складали 50 жінок, яким були призначені препарати антигонадотропін рилізінг гормону (аГнРГ) в загальноприйнятому дозуванні протягом трьох місяців.

2.2 Методи дослідження

Об'єм обстеження включав стандартні клінічні, лабораторні (біохімічні, гемостазіологічні), ультразвукові, морфологічні та статичні методи дослідження [8, 27, 40, 53, 57].

Ехографічне дослідження органів малого тазу вироблялися з використанням ультразвукового апарату «GE Logiq F8» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Абдомінальне сканування (при великих розмірах пухлини) дозволило отримати скринінгову інформацію щодо стану матки, розмірів і розташування міоматозних вузлів, відношення вузлів до суміжних органів, магістральних судин. Трансвагінальне сканування (ТВС) дозволило отримати детальну інформацію щодо розмірів і топографії вузлів. При субсерозних вузлах визначали розміри «основи» вузла. При виявленні інтерстиціальних міом визначали відстань від серозної оболонки матки до капсули вузла в різних відділах для вибору найменш травматичного доступу для подальшої енуклеації вузла, а також відстань від капсули вузла до порожнини матки (для визначення ступеня вірогідності розтину порожнини матки при оперативному лікуванні). Для доцентрових і підслизових вузлів оцінювали ступінь пролабіювання вузла в порожнину матки (тип вузла), вимірювали відстань від зовнішньої капсули вузла до серозної оболонки [9, 123].

Ультразвукове дослідження (УЗД) хворих проводили до операції, в післяопераційному періоді на 5–6 добу до закінчення стаціонарного періоду лікування, через 2, 6 і 12 місяців. ТВС проводили у в-режимі для дослідження кровотоку в області рубця. У режимі сірої шкали оцінювали розташування рубця, структуру тканин порівняно з незмінним міометрієм, зміни структури тканин при динамічному спостереженні. При допплерометрії оцінювали

кількість і рівномірність розташування колірних локусів відносно рубця [8, 123].

При наявності клінічних показань (больового симптому, гіпертермії) для виключення післяопераційних ускладнень і наявності гематом в ложі видаленого вузла УЗД проводили негайно.

Лабораторні методи дослідження включали оцінку ендокринологічного статусу в I та II фазі менструального циклу (естрадіол (Е2), прогестерон (ПГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) та тестостерон (Т) за загальноприйнятою методикою [57], а також загальноклінічні, гемостазіологічні та біохімічні методи дослідження.

Морфологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. З кожного міоматозного вузла було взято 3–4 фрагменти пухлинної тканини і фрагменти прилеглого міометрія. Матеріал фіксували в 10 % забуферному формаліні, проводку здійснювали по стандартній методиці, парафінові зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином [27, 40].

Імуногістохімічне дослідження фрагментів лейоміоми проводили в напівавтоматичному апараті THERMO LAB VISION 480 за стандартною методикою з використанням системи візуалізації, рекомендованої виробником антитіл Thermo scientific. Досліджувалася експресія рецепторів естрогену (антитіла Thermo scientific клон SP1), рецепторів ПГ (клон hPRa 2+ hPRa 3), експресія Ki67 (кролячі моноклональні антитіла клон SP6), експресія рецепторів CD31 (клон JC/70A) – для вивчення особливостей васкуляризації пухлинної тканини і прилеглого міометрія. Фонове фарбування проводили гематоксиліном. Оцінку якості реакції проводили на зрізах з позитивним контролем для кожного антигену. Кількісну оцінку ступеня експресії рецепторів Е2 і ПГ проводили напівкількісним методом за

системою Hystochemical score (Hscore). Система підрахунку включала інтенсивність імуногістохімічного забарвлення ядер, що оцінюється за трьохбальною шкалою і відсоток забарвлених ядер. Підрахунок проводили в трьох ділянках по 100 пухлинних клітин в різних полях зору об'єктивом ×40. Інтенсивність забарвлення оцінювали таким чином: 0 – немає фарбування, 1 – слабке фарбування, 2 – помірне і 3 – сильне фарбування. Формула підрахунку: Hscore = Σ Pi × i, де: Pi – відсоток клітин, забарвлених з різною інтенсивністю, i – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3. Вираженість експресії стероїдних гормонів визначали на підставі результату Hscore: 0–50 – негативна, 51–100 – низька, 101–200 – помірна і 201 і більш – висока. Оцінювали експресію рецепторів Е2 і ПГ методом підрахунку відсоткового співвідношення позитивно забарвлених ядер будь-якої інтенсивності при збільшенні ×400 в трьох полях зору з обчисленням середнього арифметичного значення. Відомо, що оцінка експресії CD31 в ендотеліоцитах не має чітких критеріїв. У нашому дослідженні підраховували кількість судин капілярного типа в трьох полях зору або по одному полю зору в кожному фрагменті вузла, якщо фрагментів було 3 і більше з подальшим обчисленням середнього арифметичного значення. Інтенсивність експресії CD31 оцінювали окремо за трьохбальною шкалою, вона була незмінною у всіх фрагментах і складала 3 бали. Визначення індексу проліферації (експресії Ki67) проводили шляхом підрахунку позитивно забарвлених ядер будь-якої інтенсивності на 100 ядер при загальному збільшенні мікроскопа х400. Результат виражали у відсотках [27, 40].

Статистичні методи дослідження включали параметричні та непараметричні загальноприйняті методики для дисертаційних досліджень [53].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК

3.1 Ретроспективний аналіз оперативного лікування жінок із міомою матки

На ретроспективному етапі був проведений клінічний аналіз 1891 випадку оперативного лікування ММ за період з 2012 по 2019 роки.

Згідно отриманих нами результатів (рис. 3.1), за 2012 рік було прооперовано 227 жінок з діагнозом ММ, з них до 25 років – 4 (1,8 %) жінки, з 26–30 років – 13 (5,7 %). У 2013 році прооперована 241 жінка, з них до 25 років – 3 (1,2 %) жінок, з 26 до 30 років – 10 (4,1 %). У 2014 році прооперовано 255 жінок, з них до 25 років – 3 (1,2 %) жінок, з 25 до 30 років – 18 (7,1 %). За 2015 рік прооперовано 250 жінок, з них до 25 років – 3 (1,2 %) жінок, з 26 до 30 років – 10 (4,0 %). У 2016 році прооперовано 255 жінок, з них до 25 років – 4 (1,6 %) жінок, з 26 до 30 років – 15 (5,9 %). За 2017 рік прооперовано 240 жінок, з них до 25 років – 6 (1,3 %) жінок, з 26 до 30 років – 15 (6,3 %). У 2018 році прооперовано 203 жінки, з них до 25 років – 4 (2,0 %) жінок, з 26 до 30 років – 15 (7,4 %). За 2019 рік прооперовано 222 жінки, з них до 25 років – 4 (1,8 %) жінок, з 26 до 30 років – 19 (8,6 %).

Отже, за нашими даними, частка пацієнток молодого (до 30 років) віку серед 1891 оперованої хворої з ММ за період 2012–2019 рр., в середньому, склала 7,0 % (133 жінки) (з них пацієнтки у віці до 25 років – 28 (1,5 %), 26 – 30 років – 105 (5,5 %) з тенденцією до незначного зростання в кожному році.

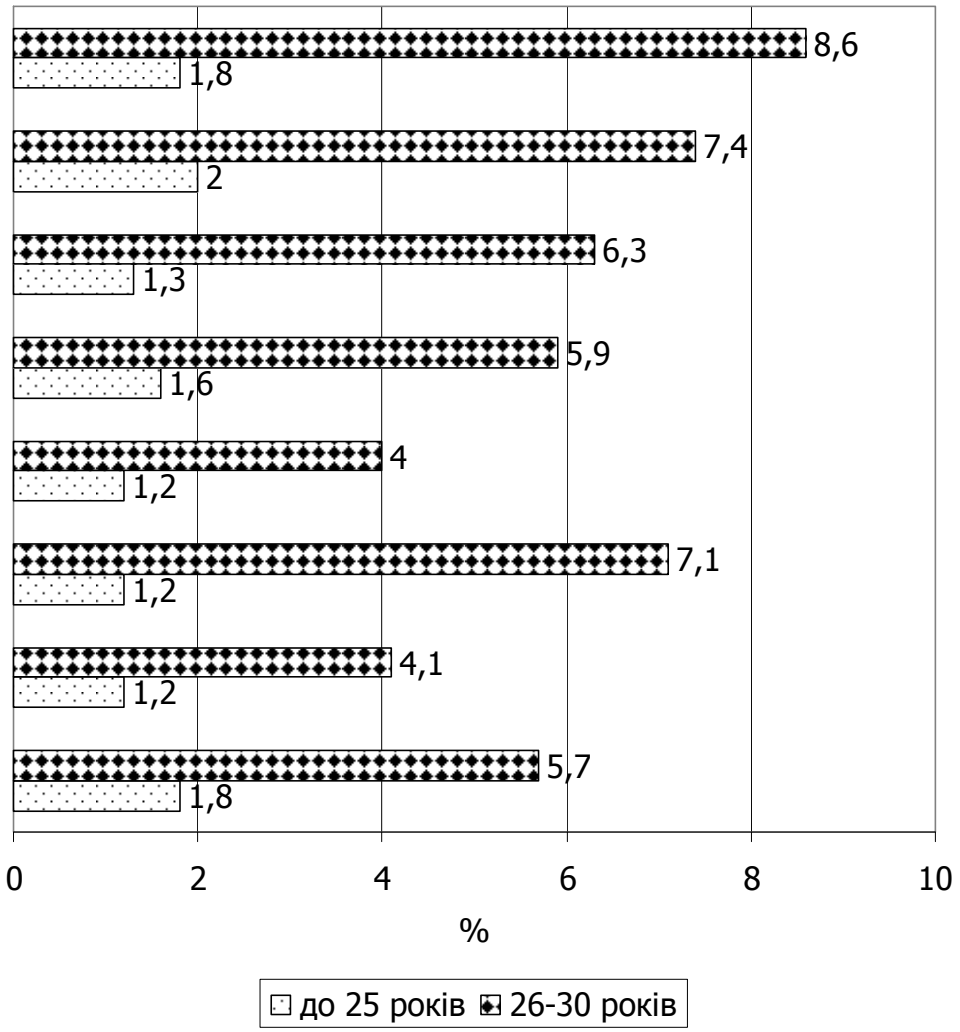

Рис. 3.1. Частота оперативного лікування жінок з ММ у віці до 30 років (2012–2019 рр).

Згідно з поставленою метою і завданнями – критерії включення пацієнтки у віці до 30 років (включно) з основним діагнозом ММ, встановленим на підставі комплексного обстеження, що мали показання до оперативного лікування (критерії включення). Критерії виключення – злоякісні новоутворення матки.

Тобто, отримані дані підтверджують високу актуальність обраного наукового напрямку – оптимізації оперативного лікування ММ в жінок раннього репродуктивного віку.

3.2 Клінічна характеристика жінок на проспективному етапі

Розподіл пацієнток основної групи за віком представлений на рис. 3.2.

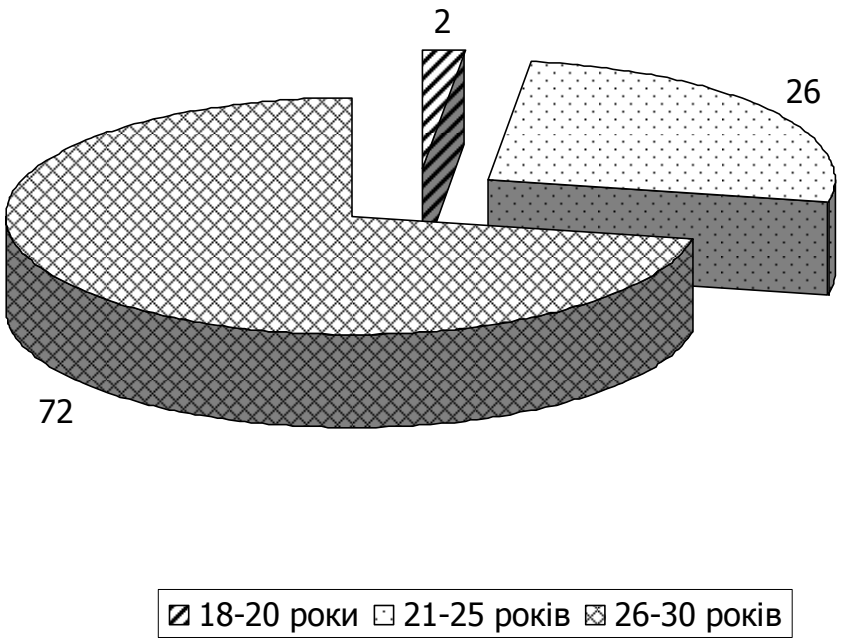

Рис. 3.2. Розподіл пацієнток основної групи за віком (%).

Середній вік пацієнток з міомою матки склав 27,2±2,5 року (мінімальний вік – 18 років, максимальний – 30 років).

Вік пацієнток контрольної групи було порівняно з віком основної групи, і, в середньому, він становив 26,3±2,7 року (p=0,424).

Найбільша кількість обстежених пацієнток основної групи була у віці від 26 до 30 років (72,0 %), кожна четверта пацієнтка (26,0 %) була у віці 21–25 років і 2,0 % пацієнток були у віці 18– 20 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Середнє значення ІМТ у пацієнток основної і контрольної груп

Показник	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30	p
Маса тіла, кг	65,1±6,3	64,8±7,3	0,8495
Зріст, см	165,4±5,2	165,9±5,1	0,8155
ІМТ	23,6±2,1	23,6±2,6	0,9217

Середні зросто-вагові значення у пацієнток основної і контрольної групи були ідентичні.

Як видно з таблиці 3.2, нормальний ІМТ мали 70,0 % жінок основної групи і 80,0 % – контрольної групи.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнток основної і контрольної групи по ІМТ, %

Показник	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30	p
Норма 18,5–24,9 кг	70,0	80,0	0,2121
Дефіцит маси тіла до 18,5 кг	5,0	7,0	0,6602
Зайва вага тіла 25,0–27,9 кг	15,0	13,0	0,7024
Ожиріння понад 28 кг	10,0	-	0,4383

Дефіцит маси тіла виявлений у 5,0 % пацієнток основної групи і в 7,0 % – контрольної групи.

Надлишкова маса тіла в основній групі була у 15,0 % пацієнток, в контрольній групі у 13,0 % пацієнток. Ожиріння виявлене у 10,0 % пацієнток основної групи, в контрольній групі пацієнток з ожирінням

не було. У результаті у кожної п'ятої пацієнтки основної групи була надлишкова маса тіла і ожиріння.

Структура екстрагенітальної патології у хворих основної і контрольної групи представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Частота і характер екстрагенітальної патології у пацієнток основної і контрольної груп, %

Екстрагенітальна захворювання	Основна група, n=100	Контр. група, n=30	p
Наявність екстрагенітальнних захворювань	61,0	-	0,2493
Два і більше захворювань	8,0	-	0,9757
Серцево-судинні захворювання	20,0*	3,3	0,0073
Пролапс мітрального клапану	5,0	-	0,5221
Гіпертонічна хвороба	8,0	-	0,5221
Вегето-судинна дисфункція	7,0	3,3	0,3585
Постміокардітичний кардіосклероз	1,0	-	0,9359
Варикозне розширення вен	6,0	3,3	0,4377
Захворювання ШКТ	26,0	10,0	0,0155
Гастрит	18,0*	6,7	0,0341
Виразка дванадцяипалої кишки	1,0	-	0,9359
Хронічний гастродуоденіт	4,0	-	0,8577
Дискінезія жовчовивідних шляхів	2,0	3,3	0,6345
Хронічний панкреатит	1,0	-	0,9632
Захворювання органів дихання	6,0	3,3	0,5277

Продовження табл. 3.3

Екстрагенітальна захворювання	Основна група, n=100	Контр. група, n=30	p
Хронічний бронхіт	6,0	3,3	0,6117
Захворювання сечовидільної системи	21,0	16,7	0,6117
Цистит	11,0	10,0	0,8999
Хронічний пієлонефрит	9,0	6,7	0,7128
Сечокам'яна хвороба	1,0	-	0,9299
Ендокринні захворювання	18,0	-	0,0496
Вузловий зоб	2,0	-	0,889
Гіпотиреоз	4,0	-	0,7473
Цукровий діабет	1,0	-	0,9633
Ожиріння	10,0	-	0,4389
Міопія	3,0	3,3	0,8887
ЛОР-захворювання	10,0	10,0	0,9697
Хронічний тонзиліт	8,0	6,7	0,8953
Хронічний гайморит	2,0	3,3	0,6342
Мастопатія	10,0	-	0,7955
Анемія	61,0	-	0,0268
Остеохондроз	3,0	3,3	0,4189

Примітка. * – достовірність відносно контрольної групи $p<0,05$.

Як видно з таблиці 3.3, екстрагенітальні захворювання були у 61,0 % пацієнток основної групи і у 50,0 % пацієнток контрольної групи. Наявність екстрагенітальної патології більш ніж в половини

пацієнток настільки молодого віку (середній вік пацієнток склав 27,2±1,5 років) можливо, пов'язано зі зниженням індексу здоров'я населення в цілому і молодих жінок, зокрема.

Достовірно частіше у пацієнток основної групи зустрічалися захворювання ШКТ (гастрит), серцево-судинні захворювання, анемія. Так, хронічні захворювання ШКТ виявлено в 26,0 % пацієнток основної групи і у 10,0 % пацієнток контрольної групи (з них гастрит у 18,0 % пацієнток основної групи і 6,7 % в контрольної групи; дискінезія жовчовивідних шляхів – у 2,0 % пацієнток основної групи і у 3,3 % пацієнтки контрольної групи; холецистит – в 4,0 % у пацієнток основної групи і в 3,3 % контрольної. Захворювання серцево-судинної системи мали місце у 20,0 % пацієнток основної групи і в 3,3 % – контрольною. З них вегето – судинна дисфункція у 7,0 % пацієнток основної групи і в 3,3 % – контрольної групи; гіпертонічна хвороба – у 8,0 % пацієнток (лише основна група). Захворювання кістково-м'язової системи, остеохондроз виявлені в 3,0 % у пацієнток основної групи і в 3,3 % – контрольної групи. Мастопатія – у 10,0 % пацієнток основної групи, в контрольної групи таких захворювань виявлено не було.

Хронічні захворювання ЛОР – органів зустрілися з однаковою частотою у пацієнток основної групи і контрольної групи ($p>0,05$) (з них хронічний тонзиліт в 8,0 % у пацієнток основної групи і в 6,7 % у пацієнток контрольної групи; хронічний гайморит у 2,0 % пацієнток основної групи і в 3,3 % у пацієнток контрольної групи. Захворювання нирок і сечовивідних шляхів – у 20,0 % пацієнток основної групи і у 16,7 % пацієнток контрольної групи (з них хронічний пієлонефрит в 8,0 % у пацієнток основної групи і у 6,7 %у пацієнток контрольною; хронічний цистит – у 11,0 % пацієнток основної групи і в 10,0 % – контрольної. Захворювання дихальної

системи: хронічний бронхіт – у 6,0 % пацієнток основної групи і в 10,0 % – контрольної групи. Захворювання ендокринної системи – лише у 18,0 % пацієнток основної групи. Анемія виявлена лише в основній групі – у 61,0 % пацієнток з ММ і наявністю маткових кровотеч, не дивлячись на те, що дані пацієнтки постійно приймали препарати заліза.

Загальнохірургічні операції (табл. 3.4), виконано 21,0 % пацієнткам основної групи і 13,3 % – контрольної (p>0,05). Більше всього виконано апендектомій (7,0 %) пацієнткам основної групи і 13,3 % – контрольної. Такі операції як тонзилектомія (7,0 %), холецистектомія (1,0 %), нефроектомія (1,0 %), флебектомія (3,0 %); операція на молочних залозах (1,0 %) було виконано лише пацієнткам основної групи.

Таблиця 3.4

Частота і характер загальнохірургічних операцій (%)

Характер загальнохірургчних операцій	Основна група, n=100	Контр.група, n=100
Тонзилектомія	7,0	-
Холецистектомія	1,0	-
Апендектомія	7,0	13,3
Флебектомія	3,0	-
Герніопластика	1,0	-
Нефректомія	1,0	-
Операції на молочних залозах	1,0	-
Інші операції	2,0	-
Всього	20,0	13,3

Алергія спостерігалася у 17,0 % пацієнток основної групи, у тому числі і полівалентна – у 3,0 % пацієнток, в контрольній групі – в 6,7 % (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Наявність і характер алергічних реакцій, %

Показник	Пацієнтки з міомою, n=100	Контрольна група, n=30	p
Алергія	17,0	6,7	0,0544
В тому числі полівалентна	3,0	-	0,8176

Вік менархе у пацієнток основної і контрольної групи представлений в таблиці 3.6. Середній вік менархе у пацієнток основної групи склав 12,8 років (у контрольній групі – 13,0 (p>0,05), що достовірно не відрізнялося і відповідало загальнопопуляційним даним.

Таблиця 3.6

Вік менархе (роки)

Показник	Пацієнтки з міомою, n=100	Контр. група, n=30	p
Менархе	12,8±1,2	13,0±1,1	0,2556
10	2,0	-	0,8897
11	9,0	10,0	0,8015
12	23,0	16,7	0,3787
13	25,0	46,7	0,8426
14	22,0	23,3	0,018
15	14,0	3,3	0,0104
16	5,0	-	0,6792
Тривалість менструації	5,2±0,4	4,9±0,5	0,0524
Інтервал	29,6±2,3	27,7±2,2	0,0291

Раннє менархе спостерігалося у 10,0 % пацієнток основної групи і у 10,0 % жінок контрольної групи. Пізніше менархе – у 19,0 % пацієнток основної групи, в 3,3 % – контрольної групи, тобто, у пацієнток основної групи з ММ достовірно частіше спостерігалося пізнішим менархе (в кожної п'ятої – 20,0 %).

Вік початку статевого життя по отриманих нами даним у пацієнток основної групи склав 18,3±2,2 років, в контрольній групі - 18,7±1,5 року (p>0,05). У основній групі мінімальний вік початку статевого життя – 14 років, максимальний – 26 років (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Характер статевого життя і особливості контрацепції (%)

Показник	Пацієнтки з міомою, n=100	Контр. група, n=30	p
Початок статевого життя (роки)	18,3±1,4	18,8±1,8	>0,05
Ранній початок статевого життя	25,0	23,3	0,843
Регулярне статеве життя	40,0	70,0	>0,017
Контрацепція	10,0	3,3	>0,05
Гормональна	1,0	-	0,9265
Внутрішньо маткова	1,0	-	0,9631
Бар’єрний метод контра-цепції	8,0	3,3	0,1842

Крім того, дівами були 2,0 % пацієнток основної групи, вік цих пацієнток склав в середньому 26,2±1,3 року. 25,0 % пацієнтки основної групи почали статеве життя до 18 років, з них 7,0 % почали статеве життя до 16 років.

Паритет хворих з ММ представлені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Паритет хворих з ММ і пацієнток контрольної групи (%)

Паритет	Пацієнтки з міомою, n=100	Контр. група, n=30	p
Були вагітності	40,0	86,7	<0,001
Були пологи	18,0	53,3	0,0002
1 пологи	14,0	30,0	0,0313
2 пологів	3,0	23,3	0,0096
3 пологів	1,0	-	0,9633
Кесарів розтин	2,0	3,3	0,6345
Медичні аборти	22,0	16,7	0,4643
Мимовільні аборти	10,0	3,3	0,0858
Позаматкова	2,0	-	0,7597
Вагітність, що не розвивається	2,0	-	0,5158

Як представлено в таблиці 3.8, дітородна функція у пацієнток основної групи була значно порушена. Лише у 18,0 % пацієнток мали пологи в анамнезі (з них 14,0 % пацієнток мали одні пологи, 2 пологів мали 3,0 %, 3 пологів мало 1 (1,0 %) пацієнтка). Кесарів розтин було у 2,0 % пацієнток. 61,0 % пацієнток основної групи взагалі не мали вагітностей. У 10,0 % пацієнток були вагітності, що закінчилися мимовільними викиднями. 22,0 % жінок мали в анамнезі медичні аборти. Позаматкова вагітність була у 2,0 % пацієнток, вагітність також, що не розвивається, у 2,0 % пацієнток основної групи.

Таблиця 3.9

Наявність супутніх гінекологічних захворювань (%).

Гінекологічні захворювання в анамнезі	Основна група, n=100	Контр. група, n=30	p
Аденоміоз	3,0	-	0,7821
Фолікулярна кіста яєчника	1,0	-	0,9632
Кіста жовтого тіла	2,0	-	0,8536
Перитубарна мезотеліальна кіста	3,0	-	0,8175
Тератома	1,0	-	0,9632
Ендометріоїдна кіста	2,0	-	0,8896
Запальні захворювання матки та придатків	27,0	-	0,0327
Хронічний сальпінгоофорит	21,0	-	0,00207
Хронічний ендометрит	6,0	-	0,6142
Захворювання шийки матки	26,0	16,7	0,213
Ерозія шийки матки	26,0	16,7	0,214
Безпліддя	18,0	-	0,011
Первинне	16,0	-	0,038
Вторинне	2,0	-	0,8896

Отже, 82,0 % пацієнток з ММ до моменту оперативного лікування не реалізували свою репродуктивну функцію, це було пов'язано не лише з наявністю основного захворювання – ММ, але й наявністю супутніх гінекологічних захворювань, в першу чергу,

хронічних запальних захворювань органів малого тазу: хронічного сальпінгоофориту (21 %), хронічного ендометриту (6,0 %). При цьому 18,0 % пацієнток основної групи поставлений діагноз безпліддя, з них в 2,0 % – вторинне (табл.3.10).

У 20,0 % пацієнток основної групи і в 6,7 % контрольної групи були виявлені ІПСШ. У 6,0 % пацієнток основної групи був виявлений хламідіоз, ВПГ-2 типу – в 3,0 %, в контрольній групі таких захворювань виявлено не було. У 2,0 % пацієнток основної групи був виявлений уреаплазмоз. Всі пацієнтки отримали етіотропне лікування даних інфекцій. Крім того бактеріальний вагіноз, місце і роль якого дискутується, виявлений у 4,0 % пацієнток основної групи (в 1 – 3,3 % контрольною).

Таблиця 3.10

Наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом (%)

Показник	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30	p
Наявність ІПСШ	20,0	6,7	0,0163
Папіломавірусна інфекція	1,0	--	0,9265
ВПГ2	3,0	-	0,4943
ЦМВ	1,0	-	0,9633
Урогенітальний мікоплазмоз (генітальні мікоплазми)	2,0	-	0,6345
Урогенітальний хламідіоз	6,0	-	0,4375
Уреаплазмоз	2,0	3,3	0,7598
Гонорея	1,0	-	0,9831

Отже, в даний час є виражена тенденція до збільшення числа молодих пацієнток з ММ (7,5 % від оперованих хворих з ММ в 2012 р. і 10,4 % – в 2019 р.), що робить проблему, що вивчається, особливо актуальною. Чинниками ризику розвитку міоми матки у молодому віці є: пізніше менархе (19,0 %), надлишкова маса тіла, ожиріння (26,0 %), наявність хронічних екстрагенітальних захворювань (61,0 %), відсутність пологів (82,0 %), наслідки запальних захворювань матки і придатків (27,0 %), ІПСШ (20,0 %), травматичні (32,0 %) пошкодження матки (медичні та самовільні аборти). Отримані результати диктують необхідність удосконалення алгоритму оперативного лікування та післяопераційних реабілітаційних заходів.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Бобер АС. Особливості репродуктивного прогнозу у жінок раннього репродуктивного віку з лейоміомою матки після хірургічного лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(1):102–7.

2. Бобер АС. Хірургічне лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). Київ, 2018;31(1):202.

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОМИ МАТКИ В ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

4.1 Вплив раннього репродуктивного віку на клінічний перебіг міоми матки

Як свідчать отримані нами результати, середня тривалість захворювання від моменту постановки діагнозу до оперативного лікування у хворих з основної групи склала 3,3±0,3 року.

Як представлено на рис. 4.1, основними скаргами в молодих пацієнток з ММ, що стали підставою для хірургічного лікування, були наступні: швидке зростання ММ (51,0 %), больовий синдром (46,0 %); різні варіанти кровотеч (43,0 %), безпліддя (18,0 %) та звичайне невиношування 10,0 %).

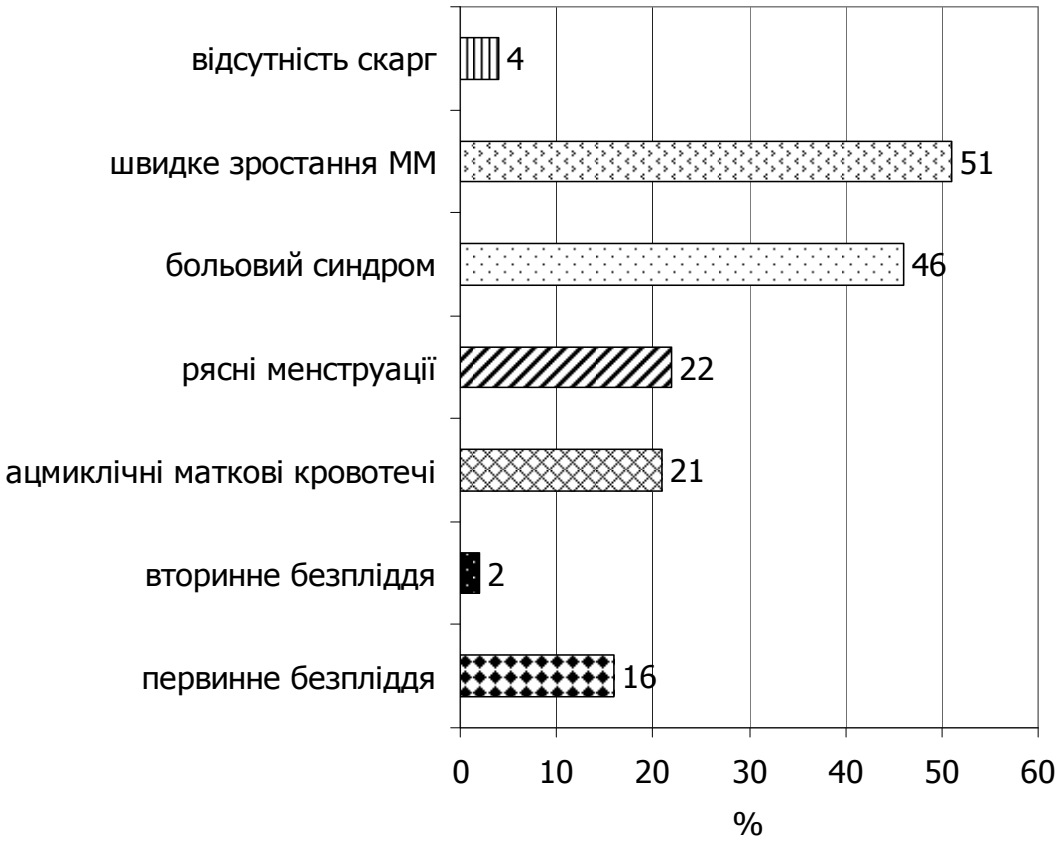

Рис. 4.1. Основні скарги пацієнток основної групи (%).

Частота і характер порушень менструального циклу (МЦ) у пацієнток основної (ММ) і контрольної групи представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Частота і характер порушень МЦ (%)

Порушення МЦ	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30
Гіперменорея	15,0	6,7
Поліменорея	11,0	-
Олігоменорея	7,0	3,3
Дисменорея	26,0	10,0

Найчастіше в основній групі зустрічали дисменорею – 26,0 % (у контрольній групі – у 10,0 % пацієнток). Гіперменорея мала місце у 15,0 % пацієнток основної групи, у контрольній групі – в 6,7 % відповідно. Поліменорея – у 11,0 % пацієнток основної групи, у контрольній групі таких порушень не було. Олігоменорея, не дивлячись на наявність ММ, спостерігали у 7,0 % пацієнток основної групи, в контрольній групі – лише в 3,3 %. Тобто, по характеру порушень МЦ у пацієнток з ММ молодого віку переважали гіпер-, полі – і дисменорея.

У 61,0 % пацієнток з ММ і наявністю кровотеч, не дивлячись на те, що дані пацієнтки постійно приймали препарати заліза, спостерігали зниження рівня гемоглобіну нижче за нормативні значення (анемія легкого і середнього ступеня тяжкості).

Як видно з даних таблиці 4.2, захворювання ендометрія (гіперпластичні процеси) виявлено у 10,0 % пацієнток з ММ, з них залозиста гіперплазія ендометрія – в 6,0 % жінок, поліпи ендометрія – в 4,0 % відповідно. У контрольній групі патологія ендометрія була відсутня.

Таблиця 4.2

Наявність гіперпластичних процесів ендометрія (%)

Наявність гіперпластичних процесів ендометрія	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30	p
Залозиста гіперплазія ендометрія	6,0	-	0,6140
Поліпи ендометрія	4,0	-	0,7473
Всього	10,0	-	0,0859

Дані таблиці 4.3 свідчать, що захворювання молочних залоз, не дивлячись на молодий вік, виявлено в 10,0 % пацієнток основної групи, з них кістозна мастопапія – в 3,0 %, поодинокі фіброаденоми в 1,0 %, дифузна мастопатія в 6,0 % жінок. У контрольній групі даних захворювань виявлено не було.

Таблиця 4.3

Наявність і характер захворювань молочних залоз (%)

Показник	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30	p
Кістозна мастопатія	3,0	-	0,8172
Вузлова мастопатія (поодинокі вузли)	1,0	-	0,9263
Дифузна мастопатія	6,0	-	0,6462
Всього	10,0	-	0,7957

Важливу роль в розвитку ММ відіграє спадковість, дані наведені в таблиці 4.4. Так, обтяжена спадковість щодо розвитку ММ була у 32,0 % пацієнток основної групи (міома матки у віці до 30 років). Причому, у 19,0 % пацієнток це був перший ступінь спорід-

неності (міома в матері або рідної сестри), в 5,0 % жінок – другий ступінь (ММ у бабусі), в 6,0 % – III ступінь спорідненості (тітка), у 2,0 % пацієнток – IV ступінь спорідненості (двоюрідна сестра). Отримані дані підтверджують значущість генетичної теорії в розвитку ММ.

Таблиця 4.4

Спадковість (наявність міоми) (%)

Показник	Основна група, n=100	Контрольна група, n=30	p
I ст. спорідненості (мати)	19,0	6,7	0,0210
II ст. спорідненості	5,0	-	0,6791
III ст. спорідненості (тітка)	6,0	-	0,6614
IV ст. спорідненості (двоюрідна сестра)	2,0	3,3	0,7598

Тобто, чинником ризику розвитку ММ у молодому віці є обтяжена спадковість щодо розвитку міоми виявлена в третини (32,0 %) пацієнток (причому в кожної п'ятої – 19,0 % – перший ступінь спорідненості (мати, сестра).

4.2 Результати лабораторних методів дослідження

У клінічному аналізі крові (табл. 4.5) виявлено зниження гемоглобіну, середня кількість його склала 116,9±10,5 г/л при нормі до 120 г/л.

Анемію легкого ступеня тяжкості виявлено в 55,0 % пацієнток, анемію середнього ступеня тяжкості – у 6,0 % пацієнток, не дивлячись на те, що всі пацієнтки в передопераційному періоді отримували

антианемічну терапію. У 39,0 % пацієнток, не дивлячись на наявність симптомної ММ і кровотеч, гемоглобін був в межах нормативних значень (компенсаторний).

Таблиця 4.5

Клінічний аналіз крові

Показник (середні дані по групі)	Результат дослідження	Норма
Гемоглобін	116,9±10,5	120–140 г/л
Лейкоцити	6,5±0,6	$4–9\times10^{9}$
Еритроцити	4,2±0,4	$3,7–4,7\times10^{912}$
Тромбоцити	228,9±28,5	$180–440\times10^{9}$

Тобто, 61,0 % обстежених пацієнток із ММ мали анемію середнього і легкого ступеня тяжкості, не дивлячись на антианемічну терапію, що проводиться (рис.4.2).

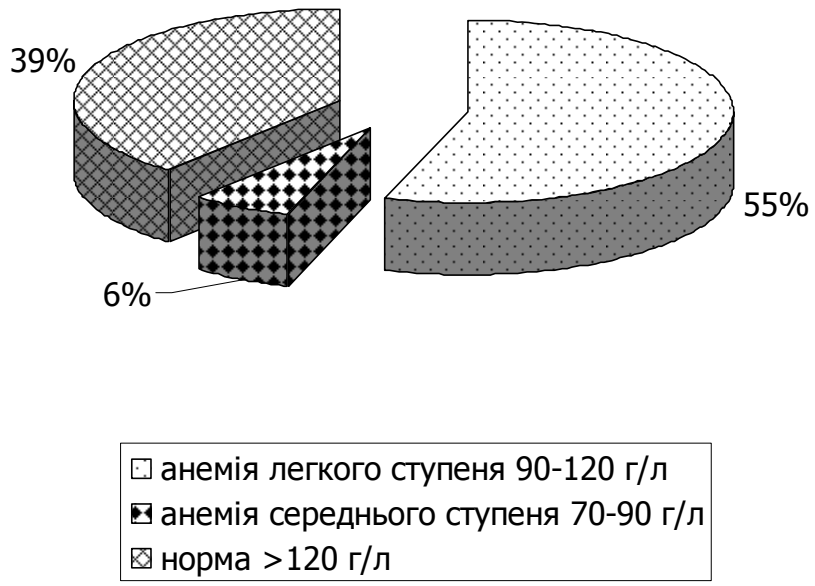

Рис. 4.2. Розподіл пацієнток основної групи за ступенем анемії (%)

Як свідчать дані таблиці 4.6,. основні показники згортаючої системи крові знаходилися в межах норми.

Таблиця 4.6

Результати обстеження згортаючої системи крові в пацієнток основної групи

Показник	Результат	Норма
ПТІ (%)	87,2±8,5	70–130 %
АЧТЧ (сек)	33,2±3,5	24–35 с
МНВ (од.)	1,0±0,1	0,8–1,15
Фібриноген (г/л)	3,3±0,7	2–4 г/л

За нашими даними (табл. 4.7), в цілому, в біохімічному аналізі крові відмічено зниження загального білка до 64,8±6,2 г/л і підвищення таких показників, як прямий білірубін 6,2±0,7 при нормі – 3,4 мкмоль/л, підвищення холестерину низької щільності 6,5±0,6 ммоль/л при нормі – 1,92–4,51 ммоль/л і значному підвищенні С-реактивного білка до 20,2±2,3, при нормі – відсутній.

Таблиця 4.7

Дані біохімічних досліджень у пацієнток основної групи

Показник	Дані дослідження	Норма
Білок загальний (г/л)	64,8±6,2	65–83
АЛТ (од/л)	21,9±2,1	до 40
АСТ (од/л)	23,9±2,3	до 40
Глюкоза (ммоль/л)	4,7±0,5	6,1
Загальний білірубін (мкмоль/л)	10,2±1,1	3,4–17,1
Прямий білірубін (мкмоль/л)	6,2±0,7	3,4

Продовження табл. 4.7

Показник	Дані дослідження	Норма
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	9,7±0,8	19
Холестерин (ммоль/л)	7,5±0,8	3,0–6,0
ЛПВЩ (ммоль/л)	2,9±0,2	0,8–2,28
ЛПНЩ (ммоль/л)	6,5±0,6	1,92–4,51
Тригліцериди (ммоль/л)	2,5±0,3	0,34–3,0
Сечовина (ммоль/л)	4,1±0,5	2,4–6,4
Креатинін (ммоль/л)	68,7±6,2	53–97
Кальцій (ммоль/л)	2,4±0,2	3,5–5,5
Магній (ммоль/л)	0,9±0,1	0,66–1,5
С-реактивний білок (ум. од.)	20,2±2,3	негативний
Альбумін (г/л)	38,9±3,2	33–50
Натрій (ммоль/л)	139,8±3,3	135–145
Калій (ммоль/л)	4,3±0,3	3,5–5,5
Хлор (ммоль/л)	104,9±10,3	98–107

Парадоксально, але результати дослідження гормональної функції не виявили значимих порушень у пацієнток із ММ (табл. 4.8), що, на нашу думку, можна пояснити компенсаторними можливостями раннього репродуктивного віку [6, 83].

Згідно отриманих нами результатів (табл. 4.9), множинна ММ мала місце в 44,0 % пацієнток, а поодинока – в 56,0 % відповідно. При цьому, середній розмір міоми складав 9,2±0,8 см, що відповідало 15,1±1,5 тижням вагітності.

Таблиця 4.8

Дослідження гормональної функції у пацієнток основної групи

Показник	Результат	Норма
ЛГ 1 фаза (мМО/мл)	9,3±1,1	1,1–8,7
ФСГ 1 фаза (мМО/л)	7,9±0,9	1,1–11,3
Естрадіол 1 фаза (нг/мл)	249,5±23,9	57–246
Пролактин 1 фаза (мМО/л)	393,7±36,7	67–726
Прогестерон 2 фаза (нмоль/л)	8,9±0,8	6,99–56,63

Таблиця 4.9

Множинність та об'єм видалених міоматозних вузлів у пацієнток основної групи

Показник	n=100	%
Множинна міома матки	44	44,0
Поодинока міома	56	56,0
Розмір міоми (см)	9,2±0,8	
Розмір міоми (тиж.)	15,1±1,5	

У всіх 100,0 % випадків булі виконані консервативно пластичні операції. При цьому (рис. 4.3) частіше (78,0 %) мала місце міомектомія без розтину порожнини матки, а в 22,0 % – із розтином порожнини матки (при наявності субмукозних вузлів та вузлів із центрострімким зростанням).

Під час оперативного втручання та за результатами подальших морфологічних досліджень частота порушень трофіки міоматозних вузлів складала 43,0 % відповідно.

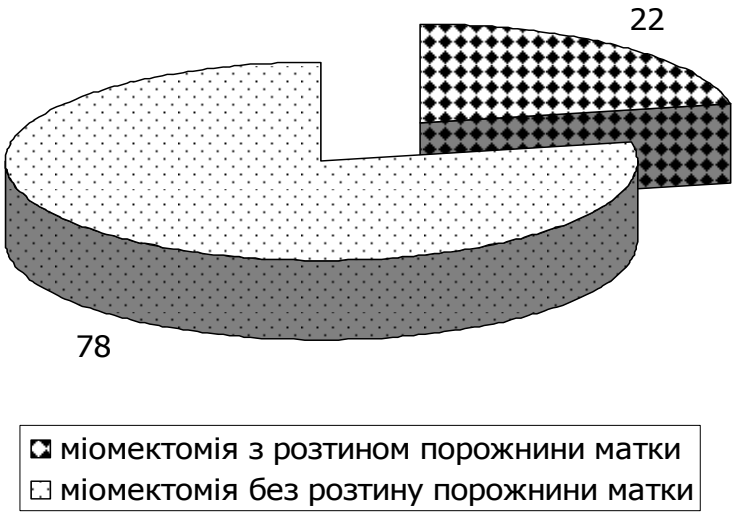

Рис. 4.3. Частота і характер операцій, виконаних пацієнтками основної групи (%).

На рис. 4.4 представлена структура локалізації міоматозних вузлів в пацієнток основної групи.

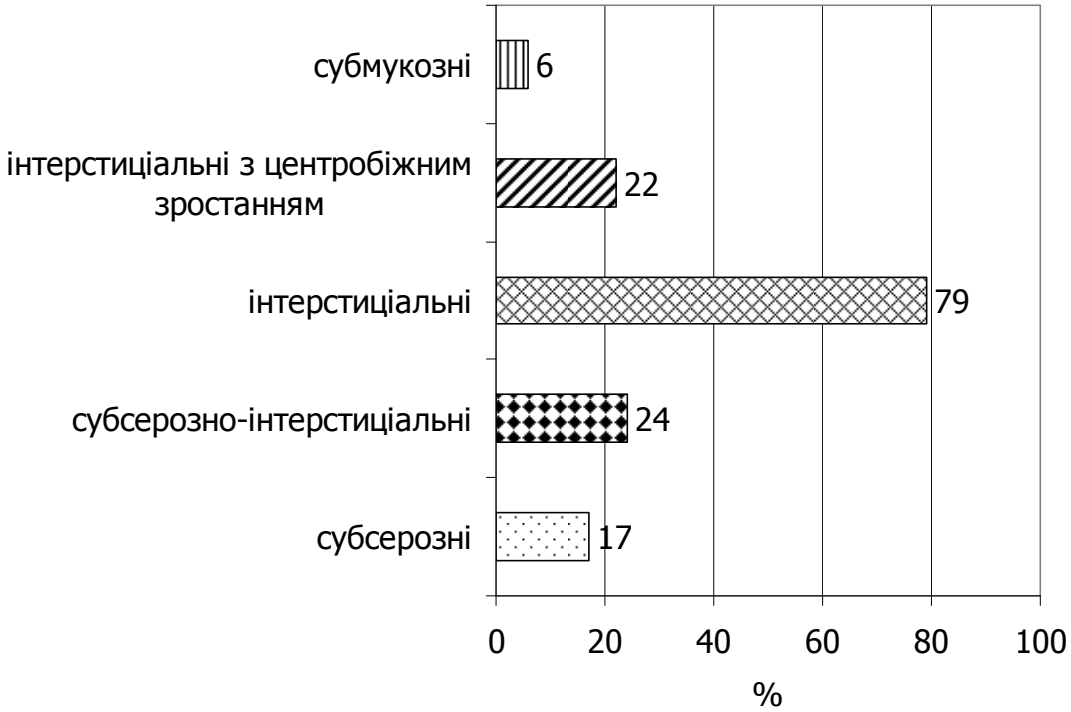

Рис. 4.4. Локалізація міоматозних вузлів у пацієнток основної групи (%).

Частіше мали місце інтерстиціальні вузли (79,0 %), зустрічались субсерозно-інтрестиціальні вузли (24,0 %); інтерстиціальні з центробіжним зростанням (22,0 %) та субсерозні (17,0 %). У поодиноких випадках (6,0 %) ми констатували наявність субмукозних вузлів.

Отже, результати проведених клінічних та лабораторних методів досліджень свідчать, що характерними клінічними особливостями ММ у пацієнток молодого віку є швидке зростання (51,0 %) і великі розміри пухлини (середній розмір міоми – 15,1±1,5 тиж., середній діаметр домінантного міоматозного вузла – 9,2±0,8 см), множинність вузлів міоми (44,0 %), порушення живлення міоматозних вузлів – (43,0 %), переважно інтерстиціальне (79,0 %), субсерозно-інтерстеціальне (24,0 %) та інтерстиціальне з доцентровим зростанням (22,0 %) локалізація міоматозних вузлів, а також наявність постгеморагічної анемії (64,0 %,) що робить хірургічне лікування у даних пацієнток життєво показаним.

Пріоритетним у пацієнток молодого віку є проведення органозберігаючих операцій у висококваліфікованих установах третього рівня з оптимальною технікою видалення вузлів і подальшого формування матки (профілактика гематом, неспроможних рубців після міомектомії, післяопераційних гнійно-септичних ускладнень). Використання вищевикладених принципів дозволило виконати органозберігаючі операції в 100,0 % хворих.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Бобер АС. Функціональний стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки раннього репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):74–7.

2. Бобер АС. Вплив раннього репродуктивного віку на стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки на фоні йоддефіцитних захворювань. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):171.

РОЗДІЛ 5
МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ АСПЕКТИ МІОМИ МАТКИ В ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Нами були вивчені морфологічні і молекулярно-біологічні особливості лейоміоми матки у 100 молодих пацієнток до 30 років (основна група) і пацієнток старшого віку – група порівняння – 50 пацієнток з ММ у віці 45–50 років. Дані представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Морфологічний тип міом матки в пацієнток груп 1 та 2 (%)

Показник	Група 1, n=100	Група 2, n=50	p
Проліферуючий тип міоми	4,0	5,0	0,7481
Мітотично активна	1,0	2,0	0,5652
Клітинна лейоміома	3,0	4,0	0,9781
Простий тип міоми	96,0	94,0	0,7482
Лейоміома	57,0	56,0	0,8072
Химерна	3,0	-	0,5949
Гідропічна	11,0	14,0	0,6989
Ліпоматозна	1,0	2,0	0,5297
Епітеліоїдна	1,0	-	0,9277
Судинна	19,0	26,0	0,3712
Лейоміома з лімфоїдною інфільтрацією	5,0	2,0	0,2081

Як свідчать отримані дані, проліферуюча і проста ММ в основній групі і групі порівняння зустрічалися з однаковою частотою – 4,0 і 5,0 % відповідно.

Найчастіше в основній групі і групі порівняння зустрічалась лейоміома, в основній групі в 57,0 %, жінок, а в групі порівняння в 56,0 %. Судинний тип міоми мав місце частіше в жінок групи порівняння – 26,0 %, а в пацієнток основної групи – 19,0 % відповідно. Мітотично активний тип був у 2,0 % пацієнток групи порівняння і в 1,0 %, пацієнток основної групи. Крім того, в групі порівняння клітинна лейоміома зустрічалась в 4,0 % спостережень, а в основній групі – в 3,0 % відповідно. Також зустрічалися такі типи міоми, як ліпоматозна – 2,0 % у пацієнток групи порівняння, в основній групі – 1,0 %; химерна (тільки в основній групі – 3,0 %); епітеліоїдна (тільки в основній групі в 1,0 % спостережень). Гідропічний тип міоми в групі порівняння мав місце в 14,0 % жінок, а в основній групі – в 11,0 %. Лейоміома з лімфоїдною інфільтрацією була діагностована в 2,0 % жінок групи порівняння та в 5,0 % – в основній групі.

Як показано на рис. 5.1, проста ММ мала місце в 96,0 % жінок основної групи та в 4,0 % – проліферуюча. В групі порівняння (рис. 5.2) це співвідношення складало 94,0 % та 6,0 % відповідно.

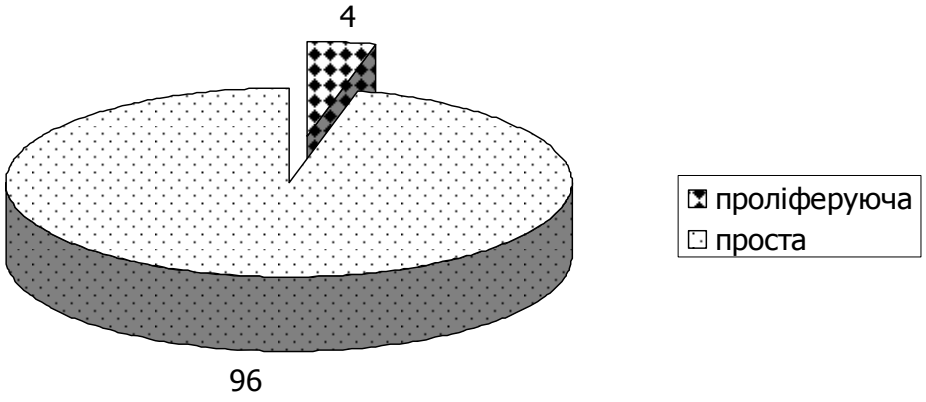

Рис. 5.1. Пацієнтки групи 1 (%).

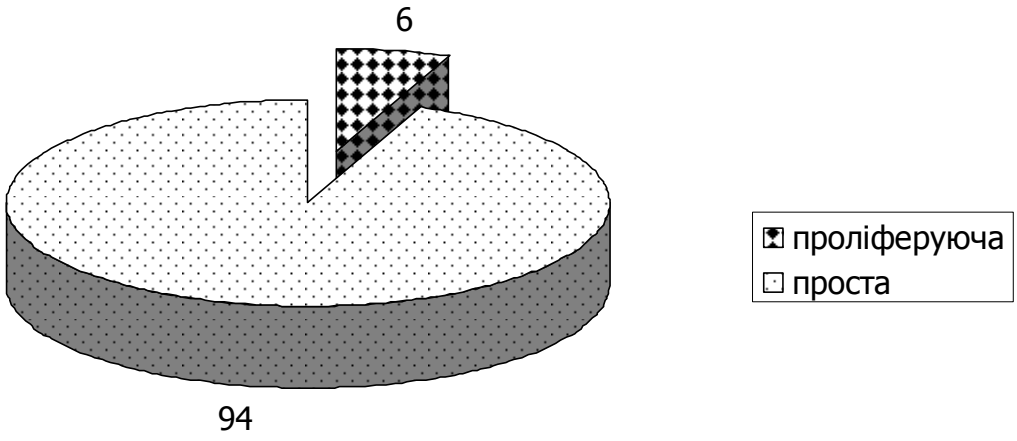

Рис. 5.2. Пацієнтки 2 групи (%).

Достовірно часто порушення мікроциркуляції у вузлах було виявлено у пацієнток основної групи – 43,0 % (у групі порівняння в 12,0 %) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Характер порушень в міоматозних вузлах у пацієнток груп 1 та 2 (%)

Показник	Група 1, n=100	Група 2, n=50	p
Мікроциркуляторні порушення у вузлах (розлад кровообігу, набряк, некроз)	43,0	12,0	0,0001
Кальцифікація вузлів	1,0	2,0	0,5302
Гіаліноз вузлів	17,0	44,0	0,0001

Гіаліноз вузлів був виявлений більше в групі порівняння – практично в половини хворих у віці 45 – 50 років – 44,0 % (в основній групі – тільки в 17,0 %). Кальцифікація вузлів практично

з однаковою частотою зустрічалася в обох групах (1,0 та 2,0 % відповідно).

Ми вивчили клініко-морфологічні особливості лейоміоми тіла матки у жінок раннього репродуктивного віку, включаючи дослідження експресії рецепторів до естрогену, ПГ, визначення проліферативного індексу, а також підрахунок судин капілярного типу в пухлинних вузлах [27, 40].

Імуногістохімічне дослідження лейоміом було проведене у 12 пацієнток у віці 24–30 років, нормальної статури (ІМТ 24,5±0,4), з анамнестичними вказівками на відсутність пологів і абортів. У всіх жінок міомектомія була виконана у фолікулярну фазу циклу. Менархе – від 11 до 15 років, в середньому в 13,9±1,1 років, менструації рясні, по 6,1±0,5 дні через 28,3±0,3 дня. У всіх пацієнток була анемія, середнє значення гемоглобіну склало 116,58±10,68 г/л; еритроцитів – 3,65±0,37. Початок статевого життя – від 16 років до 21 року, в середньому 18,9±1,9 років. Зважаючи на молодий вік, екстрагенітальні захворювання виявлені лише у 1 пацієнтки – сечокам'яна хвороба. Тривалість захворювання – від 1 місяця до 3 років, в середньому 1,5±0,2 років. Розміри матки – від 13 до 18 тижнів, в середньому 15,7±1,6 тижнів. У кожної пацієнтки було видалено 2–3 вузли діаметром до 9 см. Всього було досліджено 21 пухлинний вузол, з кожного були узяті 3–4 зразки пухлинної тканини і фрагменти прилеглого міометрія. Матеріал фіксували в 10 % забуферному формаліні, проводку здійснювали по стандартній методиці [27], парафінові зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Імуногістохімічне дослідження фрагментів лейоміоми проводили в напівавтоматичному апараті по стандартній методиці з використанням системи візуалізації, рекомендованої виробником антитіл

[40]. Досліджувалася експресія рецепторів естрогену (антитіла Thermoscientific клон SP1), рецепторів ПГ (клон hPRa 2+ hPRa 3), експресія Ki67 (кролячі моноклональні антитіла клон SP6), експресія рецепторів CD31 (клон JC/70A) – для вивчення особливостей васкуляризації пухлинної тканини і прилеглого міометрія [27]. Фонове фарбування проводили гематоксиліном. Оцінку якості реакції проводили на зрізах з позитивним контролем для кожного антигену. Кількісну оцінку ступеня експресії рецепторів естрогену і ПГ проводили напівкількісним методом за системою Hystochemicalscore (Hscore). Система підрахунку включала інтенсивність імуногістохімічного забарвлення ядер, що оцінюється за 3–бальною шкалою і відсоток забарвлених ядер. Підрахунок проводили в трьох ділянках по 100 пухлинних кліток в різних полях зору об'єктивом ×40. Інтенсивність забарвлення оцінювалася таким чином: 0 – немає фарбування, 1 – слабке фарбування, 2 – помірне і 3 – сильне фарбування.

Формула підрахунку:

Hscore = ΣPi × i, де:

Pi відсоток клітин, забарвлених з різною інтенсивністю, i – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3.

Вираженість експресії стероїдних гормонів визначали на підставі результату Hscore: 0–50 – негативна, 51–100 – низька, 101–200 – помірна і 201 і більш – висока [40]. Виробляли і оцінку експресії рецепторів естрогену і ПГ методом підрахунку процентного співвідношення позитивно забарвлених ядер будь-якої інтенсивності при збільшенні х400 в трьох полях зору з обчисленням середнього арифметичного значення.

Відомо [27], що оцінка експресії CD31 в ендотеліоцитах не має чітких критеріїв. У даному дослідженні підраховували кількість судин капілярного типу в трьох полях зору або по одному полю зору

в кожному фрагменті вузла, якщо фрагментів було 3 і більше з подальшим обчисленням середнього арифметичного значення. Інтенсивність експресії CD31 оцінювали окремо по трьохбальній шкалі, вона була незмінною у всіх фрагментах і складала 3 бали. Визначення індексу проліферації – експресії Ki67 – проводили шляхом підрахунку позитивно забарвлених ядер будь-якої інтенсивності на 100 ядер при загальному збільшенні мікроскопа ×400. Результат виражали у відсотках. Перегляд і фотографування мікропрепаратів проводили на мікроскопі з використанням цифрової камери [40].

Дані морфологічного дослідження пухлинних вузлів свідчили про те, що вони були лейоміомою з варіабельним співвідношенням гладком'язової тканини, міжклітинного матриксу і судин. При імуногістохімічному дослідженні в лейоміомах наголошувалася низька (50 %) і помірна (50 %) експресія рецепторів естрогену (рис. 5.3) і помірна (50 %) і висока (50 %) експресія рецепторів ПГ (рис. 5.4), при цьому середні показники експресії останніх були вище, ніж рецепторів естрогену.

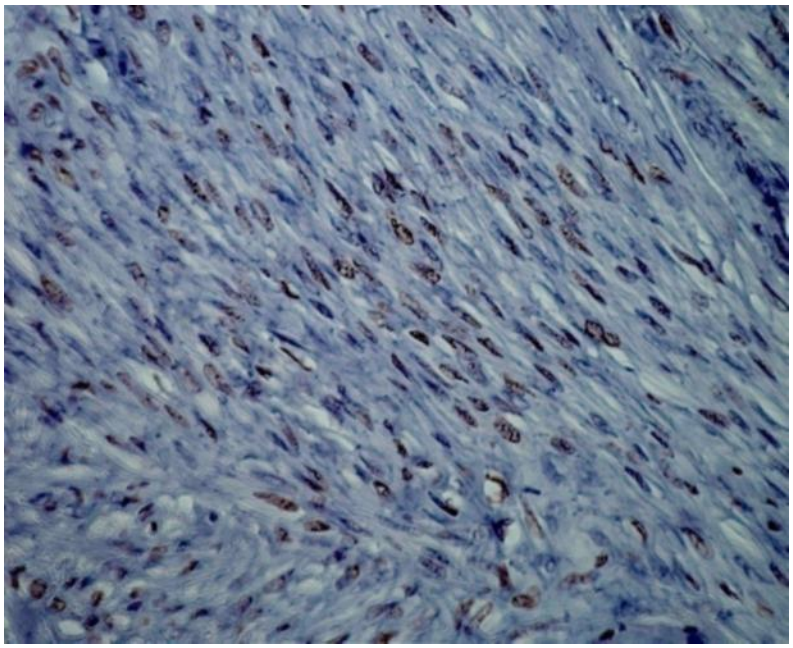

Рис. 5.3. Помірна експресія рецепторів естрогену в тканині лейоміоми.

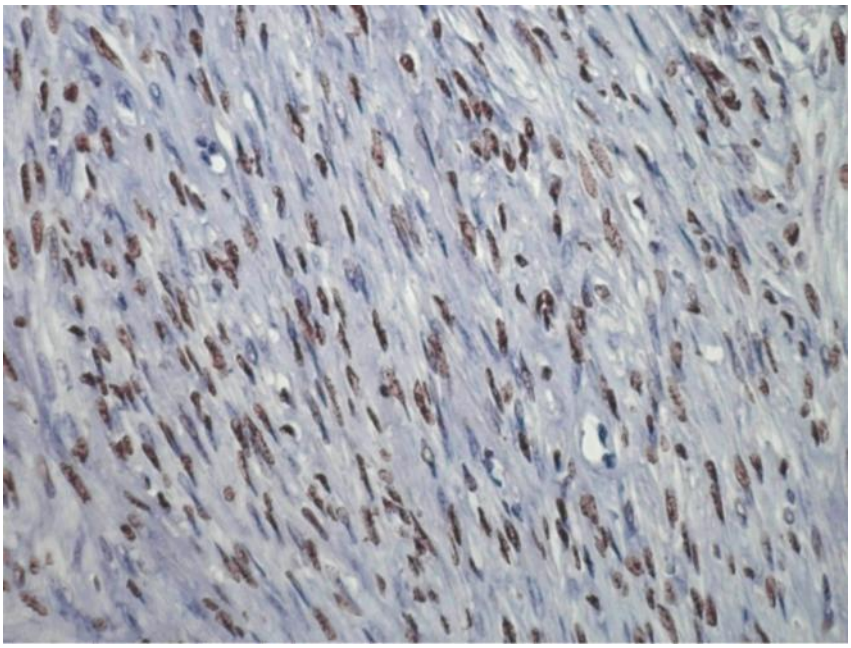

Рис. 5.4. Висока експресія рецепторів ПГ
в тканині лейоміоми.

Результати імуногістохімічного дослідження рецепторів естрогену і ПГ у відсотках у зіставленні з даними їх визначення за системою Hscore представлені на рис. 5.5.

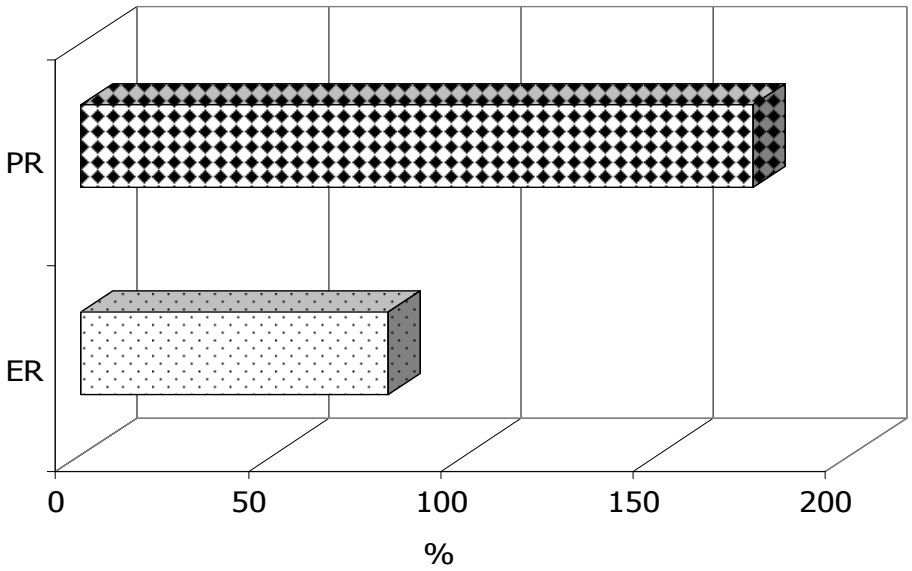

Рис. 5.5. Експресія рецепторів статевих гормонів (ПГ), (PR), естрогену (ER) в досліджених лейоміомах за шкалою HScore (n=12).

Використання відразу двох методів оцінки експресії рецепторів ПГ і естрогену застосовували для діставання можливості порівняння експресії даних гормонів з експресією рецепторів Ki67 [27]. Слід зазначити, що результати даних двох методів оцінки експресії рецепторів естрогену і ПГ можна вважати порівнянними, і подальше використання в дослідженні результатів, виражених у відсотках, було можливим.

Дані експресії рецепторів естрогену, ПГ і індексу проліферації Ki67 (рис. 5.6) в лейоміомі (ЛМ) і прилеглому міометрії (ММ) свідчило про вищі їх показники в пухлинних вузлах у пацієнток з міомою матки раннього репродуктивного віку (рис. 5.7).

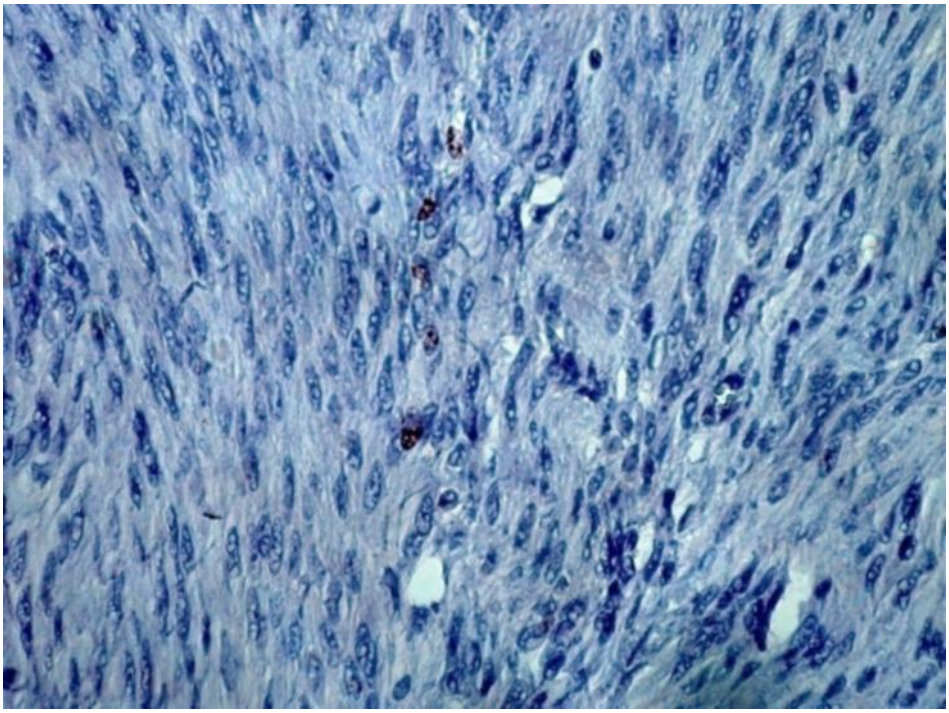

Рис. 5.6. Експресія Ki67 в лейоміомі:
індекс проліферації низький.

Показники експресії рецепторів естрогену і ПГ та індексу проліферації в лейоміомах і прилеглому міометрії, стосовно кожного дослідженого вузла, представлені відповідно на рисунках 5.8 і 5.9.

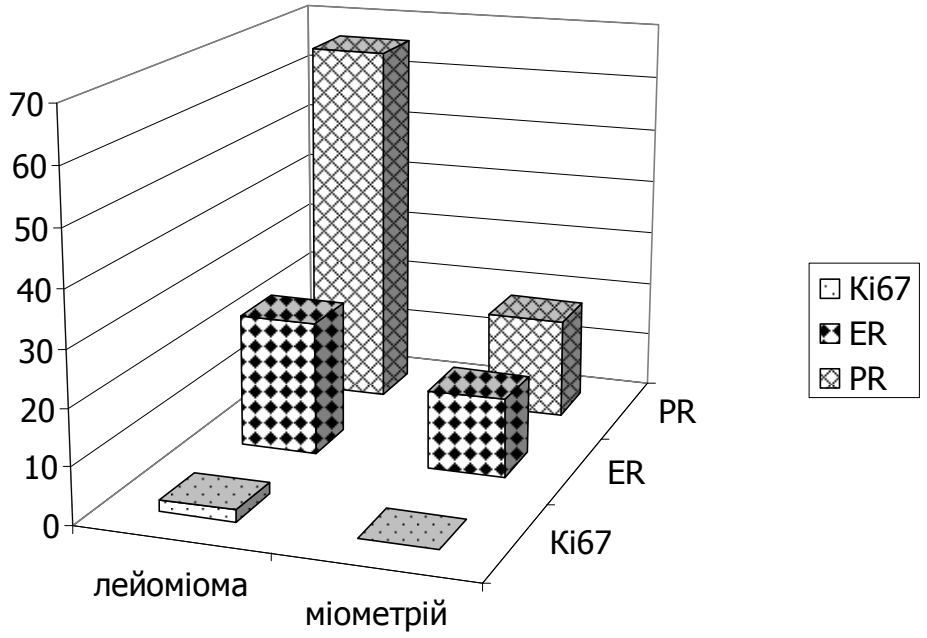

Рис. 5.7. Середні значення (%) експресії рецепторів естрогену, ПГ і показників проліферації Ki67 в лейоміомах (ЛМ) і міометрії (ММ).

Проліферативна активність (показник Ki67) в міометрії у всіх зразках тканини була відсутня.

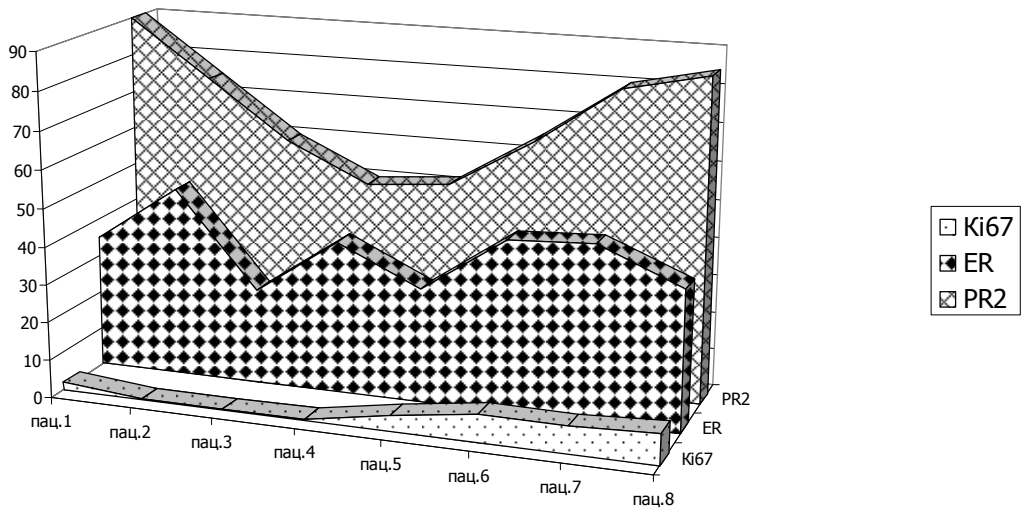

Рис. 5.8. Експресія рецепторів естрогену та ПГ і показника Ki67 (%) в лейоміомах.

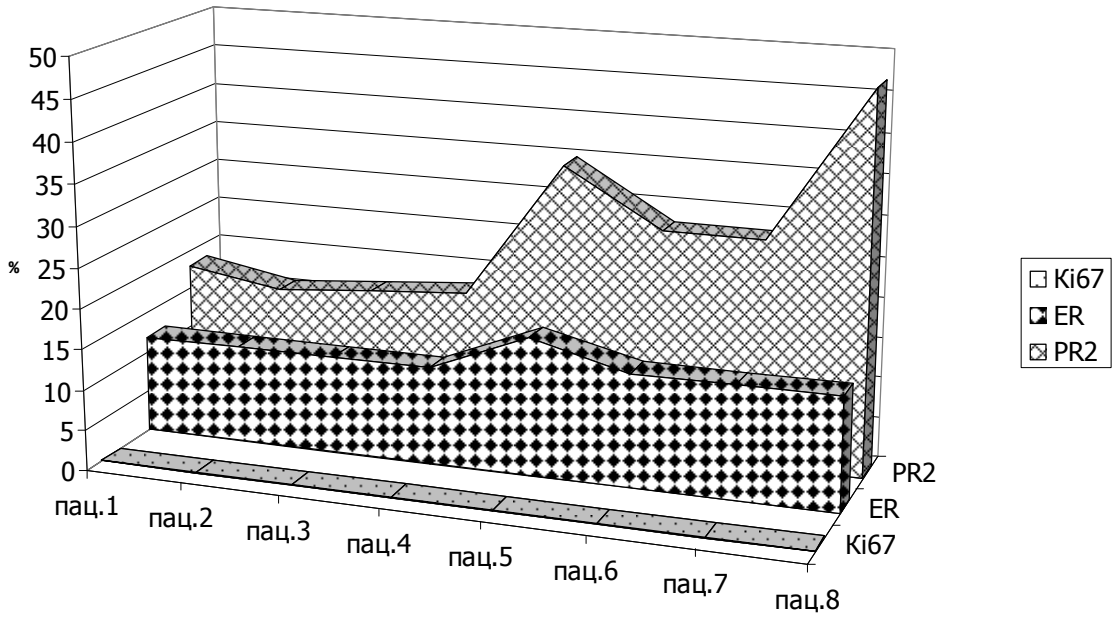

Рис. 5.9. Експресія рецепторів естрогену і ПГ (%) в міометрії.

На підставі звідних даних (табл. 5.2) можна відзначити спільний вплив стероїдних гормонів на зростання лейоміоми, про що свідчить одночасне підвищення і зниження експресії рецепторів естрогену і ПГ, причому зниження показників експресії супроводжується зменшенням проліферативного індексу.

Таблиця 5.2

Показники експресії рецепторів естрогену, ПГ, Ki67 і CD31 в лейоміомах (ЛМ) і міометрії (ММ), n=12

Пацки	К167 (%)		ER (%)		PR (%)		CD 31 (к-сть капілярів у полі зору)	
	ЛМ	ММ	ЛМ	ММ	ЛМ	ММ	ЛМ	ММ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	6	-	33	11	88	16	21	6
2	2	-	64	11	68	11	21	4
3	2	-	22	11	58	11	18	4

Продовження табл. 5.2

Пацки	К167 (%)		ER (%)		PR (%)		CD 31 (к-сть капілярів у полі зору)	
	ЛМ	ММ	ЛМ	ММ	ЛМ	ММ	ЛМ	ММ
4	2	-	42	11	65	2	16	26
5	6	-	21	16	61	41	26	4
6	6	-	49	11	78	16	8	21
7	7	-	51	11	81	16	16	4
8	8	-	31	16	94	51	39	21

Найбільш виражена експресія рецепторів ПГ (94 %) відмічена в тканині вузла з найбільшою кількістю капілярів (39 капілярів в полі зору) і найвищим індексом проліферації (7 %) в пухлинній тканині.

Інтенсивність експресії CD31 в ендотеліальних клітинах у всіх узятих фрагментах тканини була максимальною і складала 3,1 балу (рис. 5.10).

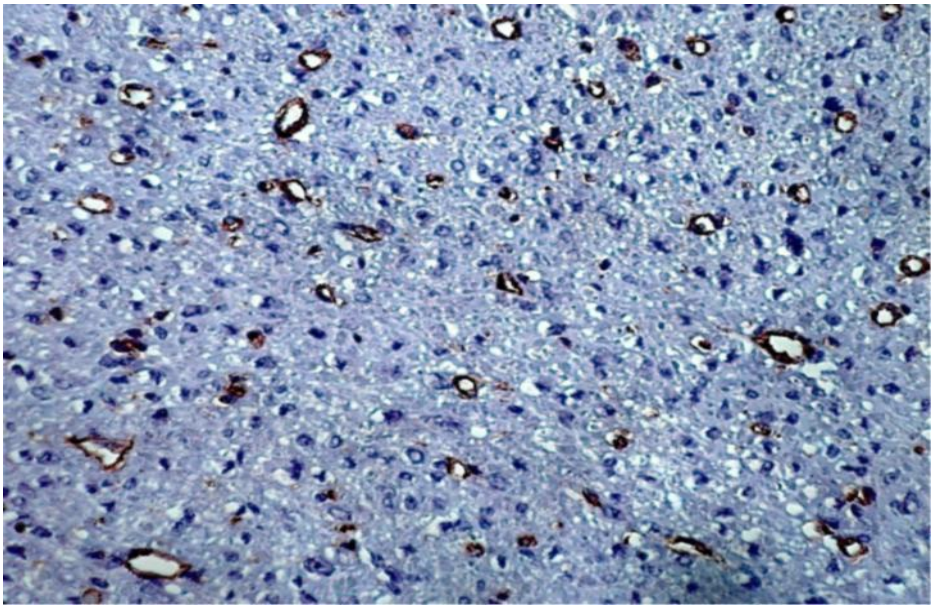

Рис. 5.10. Висока експресія CD31 в судинах тканини лейоміоми.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що ММ у жінок молодого віку (до 30 років) має відповідні морфологічні та імуногістохімічні особливості, які треба враховувати при розробці алгоритму реабілітаційних заходів з метою профілактики рецидивів та порушень репродуктивного здоров'я.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Vdovichenko S, Bober A, Strakhovetskyi V. Uterine fibroids in early reproductive age women: features of morphology, hormonal status and rehabilitation. ScienceRise. 2021;1(72):55–61.

РОЗДІЛ 6
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З МІОМОЮ МАТКИ

Існуючі міоматозні вузли не відіграють патогенетичної ролі у формуванні нових, тому консервативна міомектомія без адекватного комплексу реабілітаційних заходів є лише паліативом [11, 95].

Метою післяопераційної реабілітації було формування повноцінного рубця (рубців), профілактика запального і злукового процесів, попередження рецидиву пухлини, відновлення метаболічних і гормональних порушень, відновлення репродуктивної і менструальної функції.

Для вирішення питання про доцільність і оцінки ефективності післяопераційного призначення препаратів аГнРГ і КОК нами був проведений аналіз результатів лікування 100 пацієнток раннього репродуктивного віку, яким в післяопераційному періоді були призначені препарати КОК – підгрупа 1.1 (50 жінок), а 50 жінкам (підгрупа 1.2) були призначені препарати аГнРГ.

Ми проаналізували характер гормонального статусу, менструальної функції до і після оперативного лікування міоми, з'ясовували частоту рецидивів ММ, особливу увагу звертали на процес інволюції матки після операції.

Стан гормонального статусу пацієнток при ММ і після проведеного оперативного лікування залежно від характеру післяопераційної реабілітації.

Основною метою справжнього фрагмента роботи з'явилося вивчення систем гормональної регуляції у хворих ММ раннього репродуктивного віку для оцінки впливу на неї міомектомії з подаль-

шим використанням КОК. Відповідно до завдань дослідження представлялось доцільним проаналізувати широкий спектр гормональних показників залежно від репродуктивної функції пацієнток, а також методів реабілітації, якими користалися в післяопераційному періоді.

Обстеження проводилося до операції і через 6 місяців після її проведення в першу фазу менструального циклу. Дані про вміст гормонів в крові хворих ММ до і через 6 місяців після міомектомії представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Вміст гормонів в крові пацієнток раннього репродуктивного віку з ММ до і після міомектомії

Показник	До операції	Після операції
ФСГ	7,9±0,8	6,9±0,7
ЛГ	7,4±0,7	4,8±0,5
Естрадіол	368,2±34,5	227,1±20,8
Прогестерон	6,5±0,6	3,0±0,3
Пролактин	318,2±29,4	301,0±28,7
Тестостерон	2,2±0,2	1,7±0,2

З представлених даних видно, що рівень ФСГ, у середньому, по групі до і після оперативного лікування знаходився в межах нормальних значень, достовірного впливу оперативного лікування не спостерігалося. Проте, при частотному аналізі розподілу пацієнток за значенням цього показника виявлено, що до операції лише у 50 % пацієнток рівень цього гормону знаходився в межах нормативних значень, в 48,0 % хворих цей показник перевищував верхню межу норми і склав максимум 34,0 МО/л. Лише у однієї пацієнтки (1,0 %) рівень ФСГ був нижчий за норму і склав 1,63 МО/л.

Після операції відмічено зростання числа пацієнток з нормальним рівнем ФСГ: у 72,0 % пацієнток рівень ФСГ був в межах норми, у 28,0 % пацієнток він перевищував нормативні показники і склав максимально 37,8 МО/л. Пацієнток з рівнем ФСГ нижче за норму після операції не виявлено. При аналізі показників цього гормону залежно від методів реабілітації, що проводиться, відмічено, що серед пацієнток 1.1 підгрупи нормальні показники рівня ФСГ відмічені в 80,0 % випадків і лише у 20,0 % пацієнток він перевищував нормативні значення, тоді як серед пацієнток підгрупи 1.2 нормальних значень рівня ФСГ після операції виявлені в 60,0 % випадків, а у 40,0 % пацієнток рівень ФСГ перевищував верхню межу норми. Різниця рівня ФСГ до і після операції складала, у середньому, 1,9±0,2 МОЕ/л у пацієнток 1.1 підгрупи і 0,7±0,1 МОЕ/л – в 1.2 підгрупі. Ми також оцінювали відсоток приросту рівня гормонів, який обчислювали за формулою ((b-a)×l00) / a (%), де a – показник вмісту гормону до операції, b – показник вмісту гормону після операції. Для пацієнток підгруп 1.1 і 1.2 цей показник склав відповідно 20,0 і 10,0 %.

Вміст ЛГ, у середньому, по підгрупам до оперативного лікування наскільки перевищував верхню межу нормативних значень і складав 7,4±0,7 МО/л. При цьому, за межами нормальних величин, перевищуючи їх, знаходилося 56,0 % пацієнток. Після проведеного оперативного лікування відмічено зростання числа пацієнток з нормальними показниками вмісту ЛГ в периферичній крові до 84,0 %. У середньому по підгрупам рівень ЛГ після операції відповідав нормальним значенням і складав 4,8±0,5 МО/л. Нами не відмічено достовірної різниці по рівню ЛГ в післяопераційному періоді серед пацієнток, що отримували різні варіанти гормональної корекції. Відсоток приросту складав 32,0 % для пацієнток підгрупи 1.1 і 26,0 % – для пацієнток 1.2 підгрупи.

Визначення в крові концентрації Е2 показало, що, у середньому, по підгрупам показники як до, так і після операції знаходилися в межах нормальних величин (100–550 пмоль/л) і не мінялися достовірно після міомектомії. В межах нормативних значень знаходилося до операції 68,0 % пацієнток, після операції 74,0 % хворих. При аналізі індивідуальних значень рівня Е2 виявлена тенденція до його зниження після операції. Так, перевищення нормальних значень рівня Е2 зустрічалися до операції у 30,0 % пацієнток, тоді як після операції — лише в 4,0 % хворих. В той же час зниження секреції Е2 спостерігалася у 2,9 % пацієнток до операції і у 22,0 % пацієнток після операції, що було пов'язане з характером післяопераційної гормональної реабілітації, що проводилася: рівень Е2 у пацієнток 1.1 підгрупи був нижчий за нормативні значення в 30,0 % випадків, тоді як серед пацієнток 1.2 підгрупи цей показник був нижчий за норму в 10,0 % хворих. Різниця вмісту Е2 до і після операції склала для пацієнток підгрупи 1.1 117,2±10,5 пмоль/л, для пацієнток 1.2 підгрупи 40,4±4,1 пмоль/л, при цьому відсоток приросту склав 30,0 % і 12,0 % відповідно. Нормальні показники Е2 після операції були у 68,0 % пацієнток підгрупи 1.1 і 84,0 % хворих підгрупи 1.2.

Подібна тенденція виявлена і відносно рівня ПГ в периферичній крові хворих. Зіставлення рівнів ПГ до і після консервативної міомектомії продемонструвало деяке зниження середніх показників по підгрупам після оперативного лікування в межах нормальних значень (1–7 нмоль/л). По індивідуальних значеннях також відмічена тенденція до зниження секреції ПГ після видалення міоми. Так, до операції у 44,0 % пацієнток рівень ПГ в периферичній крові перевищував нормальні значення, у 48,9 % пацієнток він був в межах норми, 8,0 % пацієнток мали понижений рівень цього гормону. Після

проведеного оперативного лікування і комплексної реабілітації в межі нормативних значень укладалися 54,0 % пацієнток, в 28,0 % хворих рівень ПГ перевищував нормальні значення, в 18,0 % хворих він був понижений. При цьому, серед пацієнток 1.2 підгрупи в 40,0 % випадків рівень ПГ був вищий за норму і в 6,0 % випадків — нижче за нормативні значення. Серед пацієнток 1.1 підгрупи в 26,0 % випадків рівень ПГ був нижчий за норму і у 20,0 % пацієнток він перевищував нормативні величини. В середньому відсоток приросту склав 46,0 % в 1.1 підгрупі і 40,0 % в 1.2 підгрупі хворих. В межі нормативних значень укладалася в середньому близько половини (54,0 %) пацієнток обоє підгруп.

Дослідження вмісту пролактину в периферичній крові показало, що як до, так і після операції його секреція, у середньому, по підгрупам відповідала нормальним показникам (80–520 мМО/л) і достовірного впливу міомектомії виявлено не було. Індивідуальний аналіз виявив незначну динаміку в кількості пацієнтів до і після операції, в яких рівень пролактину відрізнявся від нормальних значень, перевищуючи їх (20,0 і 10,0 % відповідно). При цьому, нормальні значення пролактину після операції відмічені у 94,0 % пацієнток підгрупи 1.1 і у 84,0 % пацієнток підгрупи 1.2.

Продукція основного андрогену – тестостерону як до, так і після операції, у середньому, по підгрупам знаходилася в межах нормальних величин (0,5–4,0), достовірних відмінностей до і після операції не виявлено. При частотному аналізі індивідуальних даних звертає на себе увагу високий відсоток жінок з рівнями тестостерону, що перевершують нормальні значення (20,0 % до операції). Після операції спостерігалася тенденція до зниження гіперандрогенії (6,0 %), що також з'ясовано з врахуванням характеру гормональної реабілітації, що проводиться: нормальні показники вмісту тесто-

стерону відмічені у 96,0 % пацієнток підгрупи 1.1 і у 84,0 % пацієнток підгрупи 1.2.

Аналіз середніх показників рівня гормонів залежно від розмірів міоми продемонстрував відсутність достовірних відмінностей між хворими з великими і малими розмірами матки. Також можна констатувати відсутність достовірної динаміки індивідуальних показників секреції гормонів в порівнянні з вихідними даними після оперативного лікування. Проведений статистичний аналіз продемонстрував також відсутність залежності між показниками, що вивчаються, і кількістю міоматозних вузлів, а також темпом зростання пухлини в жінок раннього репродуктивного віку.

Ми також провели аналіз вмісту гормонів в крові у пацієнток з безпліддям і невиношуванням вагітності в анамнезі і без порушень фертильності. Так, рівень ЛГ був достовірно вище в підгрупі пацієнток з невиношуванням вагітності ($p<0,05$) порівняно з хворими без порушення репродуктивної функції в анамнезі і склав в середньому 11,2±1,1 МО/л. У групі ж пацієнток з безпліддям рівень ЛГ був достовірно нижче ($p<0,05$) в порівнянні з пацієнтками без порушень фертильності. Після операції і курсу реабілітаційної терапії КОК відмічена тенденція до нормалізації рівня ЛГ у пацієнток з безпліддям.

Достовірно вищий рівень ФСГ до операції виявлений у пацієнток з первинним безпліддям і складав, у середньому, по підгрупі 11,8±1,2 МО/л. Після проведеного оперативного лікування і реабілітації відмічена нормалізація рівня ФСГ у цих хворих.

Достовірних відмінностей у вмісті Е2 у пацієнток з порушенням функції репродукції і без порушень фертильності нами не виявлено.

Рівень ПГ до операції був достовірно нижче в підгрупі пацієнток з первинним і вторинним безпліддям, хоча і не виходив, у серед-

ньому, по підгрупі за межі нормативних значень. Та ж тенденція зберігалася і в післяопераційному періоді.

При аналізі вмісту пролактину в крові пацієнток до оперативного лікування, найбільш високі цифри його відмічені у пацієнток з первинним безпліддям і невиношуванням вагітності в анамнезі (ці відмінності були достовірними – $p<0,05$). Такі ж кореляційні зв'язки зберігалися і після оперативного лікування.

Що стосується тестостерону, то найбільш високий рівень його виявлявся у пацієнток з невиношуванням вагітності в анамнезі.

Великий інтерес представляють дані, отримані при аналізі показників рівня гормонів в периферичній крові пацієнток з різними варіантами гістологічної будови міоматозних вузлів. Найбільш виражені зміни вмісту гонадотропних і стероїдних статевих гормонів в периферичній крові відмічені в групі пацієнток з клітинними і мітотично активними лейоміомами: рівень ФСГ і ЛГ в периферичній крові перевищував нормативні значення у 76,0 % пацієнток, Е2 і ПГ в 100 % спостережень перевищували верхню межу нормативних значень.

Отже, проведені дослідження показали, що в значної кількості хворих міомою матки раннього репродуктивного віку розвиток пухлини відбувався на зміненому гормональному фоні: у 48,0 % пацієнток показники ФСГ і в 56,0 % – показники ЛГ перевищували нормативні значення. Також практично у кожної другої пацієнтки (44,0 %) відмічено підвищення рівня ПГ в периферичній крові, у кожної третьої пацієнтки (32,0 %) наголошувалося підвищення рівня Е2, у кожної п'ятої (20,0 %) пацієнтки були підвищені рівні пролактину і тестостерону.

Не виявлено достовірної залежності між рівнем досліджуваних гормонів в периферичній крові і розмірами матки, кількістю вузлів і темпом зростання міоми.

Після міомектомії вміст гормонів в периферичній крові оперованих хворих дещо змінювався (табл. 6.2), що найбільшою мірою було виражене серед хворих, що отримували як післяопераційну реабілітаційну терапію КОК – відмічена тенденція до нормалізації порушеної секреції досліджених гормонів в частини хворих. Крім того, виражені зміни вмісту гонадотропних і статевих стероїдних гормонів в крові пацієнток з проліферуючими міомами, на наш погляд, також диктують необхідність проведення адекватної гормональної корекції в післяопераційному періоді.

Таблиця 6.2

Вміст гормонів в крові пацієнток підгруп 1.1 і 1.2 після міомектомії

Показник	До операції	Після операції
ФСГ	4,6±0,5*	5,3±0,5**
ЛГ	6,5±,7	7,3±0,6
Естрадіол	217,2±20,8	235,3±22,7
Прогестерон	1,8±0,2	3,2±0,3
Пролактин	252,7±24,9	363,5±35,7
Тестостерон	1,7±0,2	1,7±0,2

Примітка. Достовірність *$p<0,05$ відносно підгрупи 1.1.

Важливим показником ефективності проведеного комплексного лікування є відновлення менструальної функції.

До оперативного лікування порушення менструальної функції виявлялися в 90,0 % хворих. При цьому, гіперполіменорея, що незрідка супроводжувалась розвитком хронічної анемії, відмічена в 72,0 % випадків; альгоменорея – в 58,0 % хворих, порушенням регулярності менструального циклу страждало 10,0 % пацієнток.

Як видно з таблиці 6.3, після проведеної міомектомії менструації нормалізувалися практично у всіх жінок, зменшилася їх тривалість, рясність, хворобливість. Ці зміни, мабуть, слід розглядати не лише як результат оперативного лікування, але і як наслідок комплексної терапії, що проводиться, в післяопераційному періоді.

Таблиця 6.3

Характер порушень менструальної функції у хворих до і після міомектомії (%)

Характер порушень	До операції	Після операції, підгрупа 1.1	Після операції, підгрупа 1.2
Гіперполіменорея	72,0	4,0	4,0
Альгоменорея	58,0	2,0	6,0
Порушення регулярності циклу	10,0	2,0	6,0

Ультразвукові дослідження ендометрія наочно показали, що у всіх хворих до моменту відновлення менструального циклу (у середньому через 1–1,5 місяця у хворих, що отримували КОК і через 4–6 місяців в тих, що отримували агоністи ГнРГ) порожнина матки відповідала нормальним розмірам, деформації порожнини не спостерігалося, у тому числі і у жінок, в яких міомектомія супроводжувалася розтином порожнини матки.

При подальшому динамічному спостереженні у 10,0 % жінок на 1–2 році після операції знов відмічено збільшення тривалості і рясності менструацій. За даними УЗД у 8,0 % пацієнток виявлена гіперплазія ендометрія з гіперехогенними включеннями, що вказують на наявність поліпів. При контрольній гістероскопії дані УЗД підтвердилися, виконано видалення поліпів і роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу з подальшим

проведенням гормональної терапії. Менструальна функція відновилася. У решти 4,0 % хворих виявлений рецидив ММ.

Одним з важливих показників ефективності проведення міомектомії в жінок раннього репродуктивного віку з подальшою реабілітаційною терапією є частота виникнення рецидивів захворювання.

Ультразвукові дослідження, проведені в динаміці, дозволили виявити міоматозні вузли в різні терміни після операції у 28,0 % жінок (тривалість спостереження складала від 1 року до 8 років). При цьому, у 8,0 % жінок інтерстиціальні міоматозні вузли невеликих розмірів (діаметром до 5–7 мм) були виявлені при УЗД на 5–7 добу після операції, тому в подальшому ми не враховували дані випадки в числі рецидивів ММ. Поважно відзначити, що всі ці пацієнтки були оперовані з приводу множинної ММ і в подальшому увійшли в 1.1 підгрупу дослідження. Протягом першого року спостереження вузли міоми діагностовані у 8,0 % пацієнток. При подальшому спостереженні в терміни від 1 року до 8 років рецидив виник ще в 10,0 % хворих.

Ми проаналізували частоту виникнення рецидиву ММ залежно від характеру післяопераційної реабілітації, що проводилася.

Так, частота рецидивів в перший рік після операції в підгрупі пацієнток, що отримували в післяопераційному періоді реабілітаційної терапії агоністами ГнРГ, в 2,3 разу більше в порівнянні з пацієнтками, яким проводили реабілітаційну терапію КОК. При подальшому спостереженні зберігалася тенденція, що виражалася в меншій кількості рецидивів у пацієнток, що отримували в післяопераційному періоді терапію КОК (16,0 % і 22,0 % відповідно).

Виходячи з вищесказаного можна дійти висновку, що вірогідність виникнення рецидиву ММ після проведеної операції залежить від характеру післяопераційної реабілітаційної терапії, що проводиться.

Тривалість спостереження з моменту виявлення рецидиву міоми склала від 1 до 6 років. У більшості хворих розміри виявлених міоматозних вузлів за період спостереження залишалися стабільними в межах 1–3 см, клінічних проявів не відмічено. У 8,0 % хворих з виявленим рецидивом міоми змінився характер менструальної функції: менструації стали ряснішими, збільшилася їх тривалість до 6–7 днів. В 4,0 % хворих наголошувалося зростання міоми. Двом хворим з виявленим рецидивом захворювання і швидким зростанням вузлів проводилася емболізація маткових артерій, 2,0 % зі слизовим підоболонковим міоматозним вузлом було виконано гістерорезектоскопію.

У 4,0 % хворих аналізованої групи настала вагітність. При цьому, у 2,0 % жінок рецидив міоми був діагностований під час вагітності. Всі жінки доносили вагітність до терміну пологів і були розроджені шляхом операції кесарева розтину. Під час кесарева розтину 2,0 % жінкам виконано міомектомію. Повторних рецидивів не спостерігалося.

Отже, проведені дослідження показали, що в 18,0 % хворих раннього репродуктивного віку після міомектомії були виявлені міоматозні вузли, що виникли знов. Аналіз отриманих результатів дозволив дійти висновку, що рецидиви міоми в 1,2 разу частіше виникають в підгрупі пацієнток, що отримували в післяопераційному періоді агоністи ГнРГ. Встановлено також, що рецидив міоми відбувається, в основному, у перші два роки після операції. При цьому, виявлена залежність термінів виникнення рецидиву міоми від кількості енукленованих вузлів: при множинній міомі частіше спостерігається ранній рецидив пухлини, тоді як при поодиноких міоматозних вузлах рецидив міоми, як правило, спостерігається в пізніші терміни.

Згідно даним літератури [26, 105] зростання вузла ММ обов'язково супроводиться збільшенням маси міометрія. Ступінь гіпертрофії міометрія міоматозної матки пов'язана з процесом розтягування гладком'язових волокон і супроводжується розвитком дистрофічних змін нервового апарату матки. Виходячи з цього положення, нам представлялося цікавим прослідити процес інволюції матки після операції (ступінь зменшення гіпертрофії міометрія) в післяопераційному періоді залежно від характеру післяопераційної реабілітаційної терапії. З цією метою проводили ультразвукове дослідження в динаміці – через 5–7 днів після оперативного втручання, через 2 і 6 місяців після операції. При цьому вимірювали лінійні розміри матки з подальшим визначенням об'єму тіла матки, який обчислювали за формулою:

$$0{,}523 \times A \times B \times C$$

де A – подовжній, B – передньо-задній, C – поперечний розміри.

Для оцінки динаміки зміни об'єму матки після операції обчислювали відсоток від вихідного об'єму матки по формулі:

$$(vol\text{-}2 \,/\, vol\text{-}l) \times 100\ \%$$

Поважно відзначити, що вихідні розміри матки до операції і на 5–7-й день після оперативного лікування достовірно відрізнялися ($p<0{,}05$) в 1.1 і 1.2 підгрупах пацієнток. Так, до оперативного лікування об'єм матки у пацієнток 1.1 підгрупи складав 573,4±52,8 см^3, тоді як у пацієнток 1.2 груп цей показник склав 461,5±50,7 см^3, що представляється природним, якщо врахувати свідчення для призначення гормональної терапії в нашому дослідженні.

Динаміку процесів інволюції матки після оперативного лікування відображено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Динаміка об’єму матки після оперативного втручання залежно від методів післяопераційної реабілітації

Термін проведення дослідження	Підгрупа 1.1, n=50	Підгрупа 1.2, n=50
Об’єм матки на 5–7 день після операції (vol-1, $см^3$)	117,7±12,8	131,5±10,3*
Об’єм матки через 2 міс. після операції (vol-2, $см^3$)	84,3±8,2	84,0±8,4
Об’єм матки через 6 міс. після операції ($см^3$)	75,7±7,1	83,8±7,9*

Примітка. Достовірність *$p<0,05$ відносно підгрупи 1.1.

Об'єм матки на 5–7-й день після операції в обох підгруппах був більше нормативних значень для жінок раннього репродуктивного віку, що, вочевидь, було пов'язано не лише з гіпертрофією міометрія, але також з набряком тканин в ранньому післяопераційному періоді. При цьому, як вже наголошувалося, у пацієнток підгрупи 1.1 вихідні розміри матки виявилися достовірно великими в порівнянні з хворими підгрупи 1.2.

При проведенні УЗД в динаміці через 2 місяці після операції виявлено, що в групі пацієнток, що отримували як реабілітаційну терапію агоністи ГнРГ, об'єм матки зменшився на 24,0 %, у більшості хворих досягнувши нормативних значень, тоді як у пацієнток, що отримували КОК, ступінь вираженості гіпертрофії міометрія зменшилася на 34,0 %, при цьому відмінності були достовірними ($p<0,05$), хоча слід зазначити, що об'єм матки в цій підгрупі пацієнток також в більшості спостережень до шостого місяця після операції досяг нормативних показників.

Окрім розмірів і об'єму матки через 2 місяці після операції з'ясовували відсоток візуалізації рубця на матці після міомектомії, який склав 48,0 % в підгрупі 1.1 і 58,0 % – в підгрупі 1.2 хворих.

Також оцінювали характер кровотоку в області рубця на матці, який був розцінений як інтенсивний в 92,0 % спостережень серед пацієнток підгрупи 1.1 і 88,0 % пацієнток підгрупи 1.2. При проведенні кольорового допплерівського картирування і допплерометрії маткових артерій у пацієнток підгруп 1.1 і 1.2 було отримано показники, представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Показники кровоточу в правій і лівій маткових артеріях через 2 міс. після консервативної міомектомії

Показники кровотоку в маткових артеріях		Підгрупа 1.1, n=50 (медіана)	Підгрупа 1.2, n=50 (медіана)
PSD	права ліва	23,5±2,1 20,7±1,9	23,3±2,2 26,0±2,4
EDV	права ліва	6,0±0,6 4,4±0,4	5,4±0,5 6,8±0,7
Ri	права ліва	0,8±0,01 0,8±0,02	0,8±0,01 0,8±0,02
S/D	права ліва	4,1±0,4 4,4±0,4	5,0±0,5 5,1±0,5

Отже, допплерометричні показники в маткових артеріях пацієнток підгруп 1.1 і 1.2 достовірно не відрізнялися, тобто процес інволюції матки не залежав від зниження перфузії в матці на тлі вживання різних варіантів гормональної корекції.

У подальші місяці спостереження об'єм матки змінювався: при ультразвуковому дослідженні, проведеному через 6 місяців після операції середній об'єм матки у пацієнток 1.2 підгрупи склав 81,7±7,8 $см^3$, у пацієнток 1.2 підгрупи – 76,8±7,4 $см^3$. Деформація зовнішнього контуру матки або деформація порожнини матки виявлена в 4,0 % випадків серед пацієнток підгрупи 1.1 і в 2,0 % випадків серед пацієнток підгрупи 1.2. Ложе видалених вузлів візуалізувалося у вигляді поодиноких гіперехогенних включень у 12,0 % пацієнток підгрупи 1.1 і у 10,0 % пацієнток підгрупи 1.2.

Отже, проведені в динаміці ультразвукові дослідження дозволили виявити деякі особливості процесів інволюції матки після міомектомії залежно від способу післяопераційної реабілітації: найбільш інтенсивний процес інволюції спостерігався в перші місяці після операції, при цьому інтенсивніше він відбувався в підгрупі хворих раннього репродуктивного віку, що отримували в післяопераційному періоді як реабілітаційна терапія КОК в порівнянні з агоністами ГнРГ.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Бобер АС. Відновлення репродуктивної функції жінок раннього репродуктивного віку з лейоміомою матки після консервативно-пластичних операцій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):68–72.

2 .Бобер АС. Профілактика рецидивів у жінок раннього репродуктивного віку із міомою матки. Репродуктивне здоров’я жінки. 2020;3:18–21.

3. Бобер АС. Безпліддя у жінок молодого віку із міомою матки: діагностика та тактика лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-

практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). Київ, 2019;35:162.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Відповідно до поставленої мети та завдань наукового дослідження на ретроспективному етапі був проведений клінічний аналіз 1891 випадку оперативного лікування ММ за період з 2012 по 2019 рр.

Згідно отриманих нами результатів, частка пацієнток молодого (до 30 років) віку серед 1891 оперованої хворої з ММ за період 2012–2019 рр., в середньому, склала 7,0 % (133 жінки) (з них пацієнтки у віці до 25 років – 28 (1,5 %), 26–30 років – 105 (5,5 %) з тенденцією до незначного зростання в кожному році, що відповідає даним сучасної літератури [11, 122].

Результати проспективного етапу свідчать, що середній вік пацієнток з міомою матки склав 27,2±2,5 року (мінімальний вік – 18 років, максимальний – 30 років). Вік пацієнток групи порівняння було порівняно з віком основної групи, і, в середньому, залишався 26,3±2,7 року (p=0,424).

Нами встановлено, що екстрагенітальні захворювання були у 61,0 % пацієнток основної групи і у 50,0 % пацієнток групи порівняння. Наявність екстрагенітальної патології більш ніж в половини пацієнток настільки молодого віку (середній вік пацієнток склав 27,2±1,5 років) можливо, пов'язано зі зниженням індексу здоров'я населення в цілому і молодих жінок, зокрема [18, 131].

Достовірно частіше у пацієнток основної групи зустрічалися захворювання ШКТ (гастрит), серцево-судинні захворювання, анемія. Так, хронічні захворювання ШКТ виявлено в 26,0 % пацієнток основної групи і у 10,0 % пацієнток групи порівняння. Захворювання серцево-судинної системи мали місце у 20,0 % пацієнток основної

групи і в 3,3 % – порівняння. Мастопатія – у 10,0 % пацієнток тільки основної групи. Захворювання нирок і сечовивідних шляхів – у 20,0 % пацієнток основної групи і у 16,7 % пацієнток групи порівняння. Анемія виявлена лише в основній групі – у 61,0 % пацієнток з ММ і наявністю маткових кровотеч, не дивлячись на те, що дані пацієнтки постійно приймали різні варіанти відповідної медикаментозної корекції [24, 141].

При оцінці менструальної функції встановлено, що середній вік менархе у пацієнток основної групи склав 12,8±1,2 років (у групі порівняння – 13,0±1,3 ($p>0,05$), що достовірно не відрізнялося і відповідало загальнопопуляційним даним [29, 151].

Репродуктивна функція жінок із ММ представляє суттєвий інтерес у сучасній літературі [38, 162]. За нашими даними, лише у 18,0 % пацієнток були в анамнезі пологи, а у 61,0 % жінок основної групи не було вагітностей. У 21,0 % пацієнток були вагітності, що закінчилися мимовільними викиднями та медичними абортами.

Згідно до отриманих результатів, 82,0 % пацієнток з ММ до моменту оперативного лікування не реалізували свою репродуктивну функцію, це було пов'язано не лише з наявністю основного захворювання – ММ, але і наявністю супутніх гінекологічних захворювань, в першу чергу, хронічних запальних захворювань органів малого тазу: хронічного сальпінгоофориту (21 %), хронічного ендометриту (6,0 %). При цьому 18,0 % пацієнток основної групи поставлений діагноз безпліддя, з них тільки у 2,0 % – вторинне.

Отже, в даний час є виражена тенденція до збільшення числа молодих пацієнток з ММ (7,5 % від оперованих хворих з ММ в 2012 р. і 10,4 % – в 2019 р.), що робить проблему, що вивчається, особливо актуальною. Чинниками ризику розвитку ММ у молодому віці є: пізніше менархе (19,0 %), надлишкова маса тіла, ожиріння

(26,0 %), наявність хронічних екстрагенітальних захворювань (61,0 %), відсутність пологів (82,0 %), наслідки запальних захворювань матки і придатків (27,0 %), генітальні інфекції (20,0 %), травматичні (32,0 %) пошкодження матки (медичні та самовільні аборти) та гіперпластичні процеси ендометрія (10,0 %). Отримані результати диктують необхідність удосконалення алгоритму оперативного лікування та післяопераційних реабілітаційних заходів.

Як свідчать отримані нами результати, середня тривалість захворювання від моменту постановки діагнозу до оперативного лікування у хворих з основної групи склала 3,3±0,3 років.

Клінічні прояви ММ широко описані у сучасній літературі [54, 169]. Так, основними скаргами в молодих пацієнток з ММ, що стали показанням для хірургічного лікування, були наступні: швидке зростання ММ (51,0 %), больовий синдром (46,0 %); різні варіанти порушень менструальної функції (43,0 %), безпліддя (18,0 %) та звичайне невиношування 10,0 %).

Серед різних варіантів порушень менструальної функції встановлено, що найчастіше в основній групі зустрічали дисменорею – 26,0 % (у групі порівняння – у 10,0 % пацієнток). Гіперменорея мала місце у 15,0 % пацієнток основної групи, у групі порівняння – в 6,7 % відповідно. Поліменорея – у 11,0 % пацієнток тільки основної групи. Олігоменорею, не дивлячись на наявність ММ, спостерігали у 7,0 % пацієнток основної групи, в групі порівняння – лише в 3,3 %. Тобто, по характеру порушень МФ у пацієнток з ММ молодого віку переважали гіпер-, полі – і дисменорея, що також підтверджено у сучасній літературі [65, 174].

Важливу роль в розвитку ММ відіграє спадковість [11, 83]. Так, обтяжена спадковість щодо розвитку ММ була у 32,0 % пацієнток основної групи (міома матки у віці до 30 років). Причому, у 19,0 %

пацієнток це був перший ступінь спорідненості (міома в матері або рідної сестри), в 5,0 % жінок – другий ступінь (ММ у бабусі), в 6,0 % – III ступінь спорідненості (тітка), у 2,0 % пацієнток – IV ступінь спорідненості (двоюрідна сестра). Отримані дані підтверджують значущість генетичної теорії в розвитку ММ [18, 95].

Тобто, чинником ризику розвитку ММ у молодому віці є обтяжена спадковість щодо розвитку міоми виявлена в третини (32,0 %) пацієнток (причому в кожної п'ятої – 19,0 %) перший ступінь спорідненості (мати, сестра).

Згідно отриманих нами результатів, множинна ММ мала місце в 44,0 % пацієнток, а поодинока – в 56,0 % відповідно, При цьому, середній розмір міоми складав 9,2±0,8 см, що відповідало 15,1±1,5 тижням вагітності.

У всіх 100,0 % випадків булі виконані консервативно пластичні операції. При цьому, частіше (78,0 %) мала місце міомектомія без розтину порожнини матки, а в 22,0 % – із розтином порожнини матки (при наявності субмукозних вузлів та вузлів із центрострімким зростанням).

Під час оперативного втручання та за результатами подальших морфологічних досліджень частота порушень трофіки міоматозних вузлів складала 43,0 % відповідно.

При оцінці структури локалізації міоматозних вузлів в пацієнток основної групи встановлено, що частіше мали місце інтерстеціальні вузли (79,0 %). Далі, зустрічались субсерозно-інтрестеціальні вузли (24,0 %); інтерстеціальні з центробіжним зростанням (22,0 %) та субсерозні (17,0 %). У поодиноких випадках (6,0 %) ми констатували наявність субмукозних вузлів.

Отже, результати проведених клінічних та додаткових методів досліджень свідчать, що характерними клінічними особливостями

ММ у пацієнток молодого віку є швидке зростання (51,0 %) і великі розміри пухлини (середній розмір міоми – 15,1±1,5 тиж., середній діаметр домінантного міоматозного вузла – 9,2±0,8 см), множинність вузлів міоми (44,0 %), порушення трофіки міоматозних вузлів – (43,0 %), переважно інтерстиціальне (79,0 %), субсерозно-інтерстеціальне (24,0 %) та інтерстиціальне з доцентровим зростанням (22,0 %) локалізація міоматозних вузлів, а також наявність постгеморрагической анемії (64,0 %,) що робить хірургічне лікування у даних пацієнток життєво показаним.

Пріоритетним у пацієнток молодого віку є проведення органозберігаючих операцій у висококваліфікованих установах третього рівня з оптимальною технікою видалення вузлів і подальшого формування матки (профілактика гематом, неспроможних рубців після міомектомії, післяопераційних гнійно-септичних ускладнень) [19, 105]. Використання вищевикладених принципів дозволило виконати органозберігаючі операції в 100,0 % хворих.

Нами були вивчені морфологічні і молекулярно-біологічні особливості ММ згідно загальноприйнятих рекомендацій [29, 40]. Як свідчать отримані дані, проліферуюча і проста ММ в основній групі і групі порівняння мала місце з однаковою частотою – 4,0 і 5,0 % відповідно.

Найчастіше в основній групі і групі порівняння зустрічалась лейоміома, в основній групі в 57,0 %, жінок, а в групі порівняння в 56,0 %. Судинний тип міоми мав місце частіше в жінок групи порівняння – 26,0 %, а в пацієнток основної групи – 19,0 % відповідно. Мітотично активний тип був у 2,0 % пацієнток групи порівняння і в 1,0 %, пацієнток основної групи. Крім того, в групі порівняння клітинна лейоміома зустрічалась в 4,0 % спостережень, а в основній групі – в 3,0 % відповідно. Також зустрічалися такі типи

міоми, як ліпоматозна – 2,0 % у пацієнток групи порівняння, в основній групі – 1,0 %; химерна (тільки в основній групі – 3,0 %); епітеліоїдна (тільки в основній групі в 1,0 % спостережень). Гідропічний тип міоми в групі порівняння мав місце в 14,0 % жінок, а в основній групі – в 11,0 %. Лейоміома з лімфоїдною інфільтрацією була діагностована в 2,0 % жінок групи порівняння та в 5,0 % – в основній групі. Крім того, проста ММ мала місце в 96,0 % жінок основної групи та в 4,0 % – проліферуюча. В групі порівняння це співвідношення складало 94,0 % та 6,0 % відповідно.

Достовірно часто порушення мікроциркуляції у вузлах було виявлено у пацієнток основної групи – 43,0 % (у групі порівняння в 12,0 %). Гіаліноз вузлів був виявлений частіше в групі порівняння – практично в половини хворих у віці 45–50 років – 44,0 % (у основній групі – тільки в 17,0 %). Кальцифікація вузлів практично з однаковою частотою зустрічалася в обох групах (1,0 % та 2,0 % відповідно).

Ми вивчили особливості експресії рецепторів до естрогену, ПГ, визначення проліферативного індексу, а також підрахунок судин капілярного типу в пухлинних вузлах [27, 122].

Імуногістохімічне дослідження лейоміом було проведене у 12 пацієнток у віці 24–30 років. Всього було досліджено 21 пухлинний вузол, з кожного були узяті 3–4 зразки пухлинної тканини і фрагменти прилеглого міометрія.

Дані морфологічного дослідження пухлинних вузлів свідчили про те, що вони були ММ з варіабельним співвідношенням гладком'язової тканини, міжклітинного матриксу і судин. При імуногістохімічному дослідженні в ММ наголошувалася низька (50 %) і помірна (50 %) експресія рецепторів естрогену і помірна (50 %) і висока (50 %) експресія рецепторів ПГ, при цьому середні показники експресії останніх були вище, ніж рецепторів естрогену.

Використання відразу двох методів оцінки експресії рецепторів ПГ і естрогену застосовували для діставання можливості порівняння експресії даних гормонів з експресією рецепторів Ki67 [40, 131]. Слід зазначити, що результати даних двох методів оцінки експресії рецепторів естрогену і ПГ можна вважати порівнянними, і подальше використання в дослідженні результатів, виражених у відсотках, було можливим.

Дані експресії рецепторів естрогену, ПГ і індексу проліферації Ki67 в лейоміомі і прилеглому міометрії свідчило про вищі їх показники в пухлинних вузлах у пацієнток з ММ раннього репродуктивного віку.

На підставі отриманих даних можна відзначити спільний вплив стероїдних гормонів на зростання ММ, про що свідчить одночасне підвищення і зниження експресії рецепторів естрогену і ПГ, причому зниження показників експресії супроводжується зменшенням проліферативного індексу. Найбільш виражена експресія рецепторів ПГ (94 %) відмічена в тканині вузла з найбільшою кількістю капілярів (39 капілярів в полі зору) і найвищим індексом проліферації (7 %) в пухлинній тканині.

Інтенсивність експресії CD31 в ендотеліальних клітинах у всіх узятих фрагментах тканини була максимальною і складала 3,1 балу.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що ММ у жінок молодого віку (до 30 років) має відповідні морфологічні та імуногістохімічні особливості, які треба враховувати при розробці алгоритму реабілітаційних заходів з метою профілактики рецидивів та порушень репродуктивного здоров'я.

Існуючі міоматозні вузли не відіграють патогенетичної ролі у формуванні нових, тому консервативна міомектомія без адекватного комплексу реабілітаційних заходів є лише паліативом [25, 141].

Метою післяопераційної реабілітації було формування повноцінного рубця (рубців), профілактика запального і злукового процесів, попередження рецидиву пухлини, відновлення метаболічних і гормональних порушень, відновлення репродуктивної і менструальної функції [26, 151].

Для вирішення питання про доцільність і оцінки ефективності післяопераційного призначення препаратів аГнРГ і КОК нами був проведений аналіз результатів лікування 100 пацієнток раннього репродуктивного віку, яким в післяопераційному періоді були призначені препарати КОК – підгрупа 1.1 (50 жінок), а 50 жінкам (підгрупа 1.2) були призначені препарати аГнРГ.

Ми проаналізували характер гормонального статусу, менструальної функції до і після оперативного лікування міоми, з'ясовували частоту рецидивів ММ, особливу увагу звертали на процес інволюції матки після операції.

З отриманих даних видно, що рівень ФСГ, у середньому, по групі до і після оперативного лікування знаходився в межах нормальних значень, достовірного впливу оперативного лікування не спостерігалося. Після операції відмічено зростання числа пацієнток з нормальним рівнем ФСГ: у 72,0 % пацієнток рівень ФСГ був в межах норми, у 28,0 % пацієнток він перевищував нормативні показники і склав максимально 37,8 МО/л. Пацієнток з рівнем ФСГ нижче за норму після операції не виявлено. При аналізі показників цього гормону залежно від методів реабілітації, що проводиться, відмічено, що серед пацієнток 1.1 підгрупи нормальні показники рівня ФСГ відмічені в 80,0 % випадків і лише у 20,0 % пацієнток він перевищував нормативні значення, тоді як серед пацієнток підгрупи 1.2 нормальних значень рівня ФСГ після операції виявлені в 60,0 % випадків, а у 40,0 % пацієнток рівень ФСГ перевищував верхню межу

норми. Різниця рівня ФСГ до і після операції складала, у середньому, 1,9±0,2 МОЕ/л у пацієнток 1.1 підгрупи і 0,7±0,1 МОЕ/л – в підгрупі 1.2.

Ми також оцінювали відсоток приросту рівня гормонів, який обчислювали за формулою ((b-a)×l 00) /a (%), де a – показник вмісту гормону до операції, b – показник вмісту гормону після операції. Для пацієнток підгруп 1.1 і 1.2 цей показник склав відповідно 20,0 і 10,0 %.

Вміст ЛГ, у середньому, по підгрупам до оперативного лікування наскільки перевищував верхню межу нормативних значень і складав 7,4±0,7 МО/л. При цьому, за межами нормальних величин, перевищуючи їх, знаходилося 56,0 % пацієнток. Після проведеного оперативного лікування відмічено зростання числа пацієнток з нормальними показниками вмісту ЛГ в периферичній крові до 84,0 %. У середньому по підгрупам рівень ЛГ після операції відповідав нормальним значенням і складав 4,8±0,5 МО/л. Відсоток приросту складав 32,0 % для пацієнток підгрупи 1.1 і 26,0 % – для пацієнток підгрупи 1.2.

Різниця вмісту Е2 до і після операції склала для пацієнток підгрупи 1.1 117,2±10,5 пмоль/л, для пацієнток підгрупи 1.2 40,4±4,1 пмоль/л, при цьому відсоток приросту склав 30,0 і 12,0 % відповідно. Нормальні показники Е2 після операції були у 68,0 % пацієнток підгрупи 1.1 і 84,0 % хворих підгрупи 1.2.

Подібна тенденція виявлена і відносно рівня ПГ в периферичній крові хворих. Після проведеного оперативного лікування і комплексної реабілітації в межі нормативних значень укладалися 54,0 % пацієнток, в 28,0 % хворих рівень ПГ перевищував нормальні значення, в 18,0 % хворих він був понижений. При цьому, серед пацієнток підгрупи 1.2 в 40,0 % випадків рівень ПГ був вищий за норму і в

6,0 % випадків — нижче за нормативні значення. Серед пацієнток 1.1 підгрупи в 26,0 % випадків рівень ПГ був нижчий за норму і у 20,0 % пацієнток він перевищував нормативні величини. В середньому відсоток приросту склав 46,0 % в підгрупі 1.1 і 40,0 % в підгрупі 1.2 хворих. В межі нормативних значень [29, 151] укладалася, в середньому, близько половини (54,0 %) пацієнток обоє підгруп.

Великий інтерес представляють дані, отримані при аналізі показників рівня гормонів в периферичній крові пацієнток з різними варіантами гістологічної будови міоматозних вузлів. Найбільш виражені зміни вмісту гонадотропних і стероїдних статевих гормонів в периферичній крові відмічені в групі пацієнток з клітинними і мітотично активними лейоміомами: рівень ФСГ і ЛГ в периферичній крові перевищував нормативні значення у 76,0 % пацієнток, естрадіол і прогестерон в 100 % спостережень перевищували верхню межу нормативних значень.

Отже, проведені дослідження показали, що в значної кількості хворих ММ раннього репродуктивного віку розвиток пухлини відбувався на зміненому гормональному фоні: у 48,0 % пацієнток показники ФСГ і в 56,0 % – показники ЛГ перевищували нормативні значення. Також практично у кожної другої пацієнтки (44,0 %) відмічено підвищення рівня ПГ в периферичній крові, у кожної третьої пацієнтки (32,0 %) наголошувалося підвищення рівня Е2, у кожної п'ятої (20,0 %) пацієнтки були підвищені рівні пролактину і тестостерону.

Не виявлено достовірної залежності між рівнем досліджуваних гормонів в периферичній крові і розмірами матки, кількістю вузлів і темпом зростання ММ.

Після міомектомії вміст гормонів в периферичній крові оперованих хворих дещо змінювався, що найбільшою мірою було виражене

серед хворих, що отримували як післяопераційну реабілітаційну терапію КОК – відмічена тенденція до нормалізації порушеної секреції досліджених гормонів в частини хворих. Крім того, виражені зміни вмісту гонадотропних і статевих стероїдних гормонів в крові пацієнток з проліферуючими ММ, на наш погляд, також диктують необхідність проведення адекватної гормональної корекції в післяопераційному періоді.

Важливим показником ефективності проведеного комплексного лікування є відновлення менструальної функції [38, 162].

Після проведеної міомектомії менструації нормалізувалися практично у всіх жінок, зменшилася їх тривалість на 30,4 %; рясність на 27,8 % та хворобливість на 29,4 % відповідно. Ці зміни, мабуть, слід розглядати не лише як результат оперативного лікування, але й як наслідок комплексної терапії, що проводиться, в післяопераційному періоді.

Ультразвукові дослідження ендометрія показали, що у всіх хворих до моменту відновлення менструального циклу (у середньому через 1,0–1,5 місяця у хворих, що отримували КОК і через 4–6 місяців в тих, що отримували агоністи ГнРГ) порожнина матки відповідала нормальним розмірам, деформації порожнини не спостерігалося, у тому числі і у жінок, в яких міомектомія супроводжувалася розтином порожнини матки.

При подальшому динамічному спостереженні у 10,0 % жінок на 1–2 році після операції знов відмічено збільшення тривалості і рясності менструацій. За даними УЗД у 8,0 % пацієнток виявлена гіперплазія ендометрія з гіперехогенними включеннями, що вказують на наявність поліпів. При контрольній гістероскопії дані УЗД підтвердилися, виконано видалення поліпів і роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу з подальшим

проведенням гормональної терапії. Менструальна функція відновилася. В останніх 4,0 % хворих виявлений рецидив ММ.

Одним з важливих показників ефективності проведення міомектомії в жінок раннього репродуктивного віку з подальшою реабілітаційною терапією є частота виникнення рецидивів захворювання [54, 169].

Ультразвукові дослідження, проведені в динаміці, дозволили виявити міоматозні вузли в різні терміни після операції у 28,0 % жінок (тривалість спостереження складала від 1 року до 8 років). При цьому, у 8,0 % жінок інтерстиціальні міоматозні вузли невеликих розмірів (діаметром до 5–7 мм) були виявлені при УЗД на 5–7 добу після операції, тому в подальшому ми не враховували дані випадки в числі рецидивів ММ. Поважно відзначити, що всі ці пацієнтки були оперовані з приводу множинної ММ і в подальшому увійшли в підгрупу 1.1 дослідження. Протягом першого року спостереження вузли міоми діагностовані у 8,0 % пацієнток. При подальшому спостереженні в терміни від 1 року до 8 років рецидив виник ще в 10,0 % хворих.

Ми проаналізували частоту виникнення рецидиву ММ залежно від характеру післяопераційної реабілітації, що проводилася.

Так, частота рецидивів в перший рік після операції в підгрупі пацієнток, що отримували в післяопераційному періоді реабілітаційної терапії агоністами ГнРГ, в 2,3 рази більше в порівнянні з пацієнтками, яким проводили реабілітаційну терапію КОК. При подальшому спостереженні зберігалася тенденція, що виражалася в меншій кількості рецидивів у пацієнток, що отримували в післяопераційному періоді терапію КОК (16,0 % і 22,0 % відповідно).

Виходячи з вищезазначеного можна дійти висновку, що вірогідність виникнення рецидиву ММ після проведеної операції

залежить від характеру післяопераційної реабілітаційної терапії, що проводиться.

Тривалість спостереження з моменту виявлення рецидиву міоми склала від 1 до 6 років. У більшості хворих розміри виявлених міоматозних вузлів за період спостереження залишалися стабільними в межах 1–3 см, клінічних проявів не відмічено. У 8,0 % хворих з виявленим рецидивом міоми змінився характер менструальної функції: менструації стали ряснішими, збільшилася їх тривалість до 6–7 днів. У 4,0 % хворих наголошувалося зростання міоми. Двом хворим з виявленим рецидивом захворювання і швидким зростанням вузлів проводилася емболізація маткових артерій, 2,0 % зі слизовим підоболонковим міоматозним вузлом було виконано гістерорезектоскопію.

Отже, проведені дослідження показали, що в 18,0 % хворих раннього репродуктивного віку після міомектомії були виявлені міоматозні вузли, що виникли знову. Аналіз отриманих результатів дозволив дійти висновку, що рецидиви міоми в 1,2 разу частіше виникають в підгрупі пацієнток, що отримували в післяопераційному періоді агоністи ГнРГ. Встановлено також, що рецидив міоми відбувається, в основному, у перші два роки після операції. При цьому, виявлена залежність термінів виникнення рецидиву міоми від кількості енукленованих вузлів: при множинній міомі частіше спостерігається ранній рецидив пухлини, тоді як при поодиноких міоматозних вузлах рецидив міоми, як правило, спостерігається в пізніші терміни.

Згідно даним літератури [65, 174] зростання вузла ММ обов'язково супроводжується збільшенням маси міометрія. Ступінь гіпертрофії міометрія міоматозної матки пов'язана з процесом розтягування гладком'язових волокон і супроводжується розвитком дистрофічних змін нервового апарату матки. Виходячи з цього поло-

ження, нам представлялося цікавим прослідити процес інволюції матки після операції (ступінь зменшення гіпертрофії міометрія) в післяопераційному періоді залежно від характеру післяопераційної реабілітаційної терапії.

Важливо відзначити, що вихідні розміри матки до операції і на 5–7-й день після оперативного лікування достовірно відрізнялися ($p<0,05$) в підгрупах 1.1 і 1.2 пацієнток. Так, до оперативного лікування об'єм матки у пацієнток 1.1 підгрупи складав 573,4±52,8 см^3, тоді як у пацієнток 1.2 груп цей показник склав 461,5±50,7 см^3, що представляється природним, якщо врахувати показання для призначення гормональної терапії в нашому дослідженні.

Об'єм матки на 5–7-й день після операції в обох підгрупах був більше нормативних значень для жінок раннього репродуктивного віку, що, вочевидь, було пов'язано не лише з гіпертрофією міометрія, але також з набряком тканин в ранньому післяопераційному періоді. При цьому, як вже наголошувалося, у пацієнток підгрупи 1.1 вихідні розміри матки виявилися достовірно великими в порівнянні з хворими підгрупи 1.2.

При проведенні УЗД в динаміці через 2 місяці після операції виявлено, що в групі пацієнток, що отримували як реабілітаційну терапію агоністи ГнРГ, об'єм матки зменшився на 24,0 %, у більшості хворих досягнувши нормативних значень, тоді як у пацієнток, що отримували КОК, ступінь вираженості гіпертрофії міометрія зменшилася на 34,0 %, при цьому відмінності були достовірними ($p<0,05$), хоча слід зазначити, що об'єм матки в цій підгрупі пацієнток також в більшості спостережень до шостого місяця після операції досяг нормативних показників.

Окрім розмірів і об'єму матки, через 2 місяці після операції з'ясовували відсоток візуалізації рубця на матці після міомектомії,

який склав 48,0 % в 1.1 підгрупі і 58,0 % – в 1.2 підгрупі хворих.

Також оцінювали характер кровотоку в області рубця на матці, який був розцінений як інтенсивний в 92,0 % спостережень серед пацієнток підгрупи 1.1 і 88,0 % пацієнток підгрупи 1.2.

Отже, допплерометричні показники в маткових артеріях пацієнток підгруп 1.1 і 1.2 достовірно не відрізнялися, тобто процес інволюції матки не залежав від зниження перфузії в матці на тлі вживання різних варіантів гормональної корекції.

У подальші місяці спостереження об'єм матки змінювався наступним чином: при ультразвуковому дослідженні, проведеному через 6 місяців після операції середній об'єм матки у пацієнток підгрупи 1.2 склав 81,7±7,8 см^3, у пацієнток 1.2 підгрупи – 76,8±7,4 см^3. Деформація зовнішнього контуру матки або деформація порожнини матки виявлена в 4,0 % випадків серед пацієнток підгрупи 1.1 і в 2,0 % випадків серед пацієнток підгрупи 1.2. Ложе видалених вузлів візуалізувалося у вигляді поодиноких гіперехогенних включень у 12,0 % пацієнток підгрупи 1.1 і у 10,0 % пацієнток підгрупи 1.2.

Отже, проведені в динаміці ультразвукові дослідження дозволили виявити деякі особливості процесів інволюції матки після міомектомії залежно від способу післяопераційної реабілітації: найбільш інтенсивний процес інволюції спостерігався в перші місяці після операції, при цьому інтенсивніше він відбувався в підгрупі хворих раннього репродуктивного віку, що отримували в післяопераційному періоді як реабілітаційна терапія КОК в порівнянні з агоністами ГнРГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення завдання щодо зниження частоти рецидивів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку на підставі розробки і впровадження удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та направленої медикаментозної корекції.

1. Аналіз даних сучасної літератури свідчить про високу частоту міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку та недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

2. Чинниками ризику розвитку міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку є нереалізована репродуктивна функція (82,0 %), наявність соматичної захворюваності (61,0 %), травматичні пошкодження матки (медичні та самовільні аборти) – 32,0 %, спадковість (32,0 %); наявність хронічних запальних процесів матки та придатків (27,0 %) та пізнє менархе (19,0 %).

3. Основними клінічними проявами міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку є постгеморагічна анемія (61,0 %), швидке зростання розмірів матки (51,0 %), больовий синдром (46,0 %), порушення менструальної функції (43,0 %), безпліддя (18,0 %) та невиношування (10,0 %).

4. Додатковими показаннями (крім клінічної симптоматики) до оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку є великі розміри пухлини (середній показник – 15,1±1,5 тижнів, середній діаметр вузла – 9,2±0,8 см), множинність вузлів (44,0 %), порушення трофіки (43,0 %), переважно інтерсте-

ціальна (79,0 %), субсерозно-інтерстеціальна (24,0 %) та інтерстеціальна з доцентровим зростанням (22,0 %) локалізація міоматозних вузлів.

5. Результати проведених імуногістохімічних досліджень свідчать, що у жінок раннього репродуктивного віку для розвитку міоми матки характерно спільний вплив стероїдних гормонів на темпи зростання, про що свідчить одночасне підвищення і зниження експресії рецепторів естрогену та прогестерону, причому зниження показників експресії супроводжується зменшенням проліферативного індексу. Найбільш виражена експресія рецепторів прогестерону (94,0 %) відмічена в тканині вузлів з найбільшою кількістю капілярів (>39) і найвищим індексом проліферації (7,0 %) у пухлинній тканині.

6. Використання удосконаленого нами алгоритму реабілітаційних заходів дозволяє нормалізувати менструальну функцію (зменшення тривалості на 30,4 %, рясності на 27,8 % та хворобливості на 29,4 %), зменшити кількість рецидивів (з 22,0 до 16,0 %), розміри міометрія – з 573,4±52,8 см^3 до 461,5±50,7 см^3, а також нормалізувати рівень стероїдних та статевих гормонів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку слід звертати увагу на реалізацію репродуктивної функції, спадковість, наявність супутньої соматичної та генітальної патології запального генезу, а також характер становлення менструальної функції.

2. З метою зниження кількості рецидивів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку необхідно віддавити перевагу комбінованим оральним контрацептивам на протязі не менш 6 місяців після оперативного лікування.

3. Для контролю за ефективністю реабілітаційних заходів після оперативного лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку необхідно додатково враховувати результати отриманих імуногістохімічних досліджень пухлини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ, Барковський ДЄ, Кабаченко ОВ, Лецин ДВ. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки. Запорож. мед. журнал. 2017;19(3):381–6.

2. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук ЕН, Белоцерковцева ЛД, Беженарь ВФ, Геворкян МА, и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации по ведению больных. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова, 2015. 100 с.

3. Алексенко ОО. Медведєва ЛЄ, Мадведєв МВ. Інтрамуральна лейоміома тіла матки і фертильність (огляд літератури). Медичні перспективи. 2015;20(4):10–5.

4. Алтібаєва ДМ. Діагностичні критерії аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів України. 2016;1(37):9–13.

5. Андреева ЕН, Рябинкина ТС, Рыжова ТЕ. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016;2:41–50.

6. Антипкін ЮГ. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні. Журн. АМН України. 2007;13(3):476–85.

7. Архипкина ТЛ. Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных с синдромом поликистозных яичников. Проблемы эндокринной патологии. 2010;1:38–44.

8. Бабкина ТМ, Крутова ВА, Наумова Н.В. Алгоритм дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки на

основании данных ультразвукового исследования. Фундаментальные исследования. 2013;11(1):17–21.

9. Бабкина ТМ. Место эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста. 7–й Международный конгресс по репродуктивной медицине. М, 2013:45–46.

10. Беженарь ВФ, Комличенко ЭВ, Шевелева ТС, Кондратьев АА. Терапия миомы матки: от хирургии к медикаментозной стратегии. Status Praesents. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016:4(33);147–56.

11. Бойчук АВ, Бойчук АВ, Існюк НО. Деякі аспекти впливу дисфункції щитоподібної залози на виникнення лейоміоми матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2:25–30.

12. Буянова СН, Логутова ЛС, Щукина НА, и др. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2013;13(2):95–100.

13. Буянова СН, Мгелиашвили МВ, Петракова СА, Сибряева ВА. Опыт применения противоспаечного барьера КолГАРА при проведении миомэктомии. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2016;16(1):65–8.

14. Вишневский АС. Гиперпластический синдром в гинекологии: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 192 с.

15. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Лейоміома матки етіопатогенез, діагностика, профілактика, лікування. Здоровье женщины. 2012;3(69):52–61.

16. Вдовиченко ЮП, Ледін ДС. Неплідність у жінок з лейоміомою матки. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;6:89–93.

17. Вдовиченко ЮП, Романенко ТГ, Суханова АА, Гопчук ОМ, Чайка АІ. Репродуктивне здоров’я жінок із патологією щитовидної залози. К.: Тарт-98. 2013. 59 с.

18. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Кондратюк ВК. Нові підходи до відновлення репродуктивної функції жінок з лейоміомою матки. Медична газета «Здоров’я України»: Тем. номер «ПАГ». 2019;27/1:40–2.

19. Гладчук ІЗ, Чеханов ЮО, Латій КВ. Часові критерії безпечності виконання гістерорезектоскопічної міомектомії при одиночній субмукозній міомі матки. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2017;3:45–50.

20. Гойда НГ. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть. Журн. практ. лікаря. 2007;5:2–6.

21. Гудебская ВА. Клиническая эффективность робот-ассоциированной лапароскопической миомэктомии. Альманах клинической медицины. 2016;44(2):242–8.

22. Даниленко ОГ. Психосоматичні зміни у пацієнток з лейоміомою матки Здоровье женщины. 2015;10:139.

23. Дамиров ММ. Современные подходы к патогенезу лейомиомы матки, осложненной маточным кровотечением (обзор литературы) Ж-л им. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2015;(2):11–5.

24. Жилка НЯ. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки. Здоровье женщины. 2016;7(113):104–6.

25. Жилка НЯ. Ведення пацієнток з лейоміомою матки. Консервативні методи лікування (Огляд канадського клінічного керівництва SOGC). Здоровье женщины. 2017;5:86–9.

26. Заболотнов ВА, Рыбалка АН, Шатила ВЙ, Косолапова НВ. Современная классификация миом матки. Здоровье женщины.

2015;1(97):70–73.

27. Задорожна ТД, Татарчук ТФ. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження при лейоміоме матки. Здоров'я жінки. 2014;2:37–40.

28. Запорожченко МБ. Характеристика анамнестичних даних з позицій епігенетики у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Одеський медичний журнал. 2014;5:73–7.

29. Запорожченко МБ. Алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки. Biomedical and biosocial anthropology. 2015;24:93–6.

30. Запорожченко МБ. Ефективність патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу за даними лабораторних методів досліджень. Вісник проблем біології і медицини. 2014;4(2):122–5.

31. Запорожченко МБ. Патогенетичне обґрунтування терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Світ медицини та біології. 2014;4(47):39–42.

32. Запорожченко МБ. Гормональні зміни в організмі жінки з лейоміомою матки. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(3):113–6.

33. Каторкина ЕС, Шатунова ЕП. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки. Наука и инновации в медицине. 2017;1(5):6–12.

34. Кира ЕФ, Политова АК, Гудебская ВА. Отдаленные результаты лапароскопической робот-ассистированной миомэктомии. Акушерство и гинекология. 2016;10:80–4.

35. Король АП, Гриценко АС, Самборська ІА. Сучасні аспекти етіології, патогенезу та принципи органзберігаючого лікування лейоміоми. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(2):542–6.

36. Кондратюк ВК, Нікітіна ІМ, Кондратюк КО, Дзюба ГА. Гіперпроліферативний синдром в гінекології та ожиріння. Репродуктивная эндокринология. 2016 грудень;6(32):59–62.

37. Колесніченко ІС. Діагностика та вибір тактики ведення хворих з лейоміомою матки у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;2:150–1.

38. Корнацька АГ, Ракша ІІ, Колесніченко ІС, Чубей ГВ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;1(97):10–2.

39. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Ревенько ОО. Особливості анатомофункціонального стану органів малого таза та генеративної функції у жінок з лейоміомою матки. Здоровье женщины. 2014;10(96):134–6.

40. Косей НВ, Задорожна ТД, Захаренко НФ, Педаченко НЮ, Ганжий ІЮ. Морфофункціональні та імуногістохімічні характеристики різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки. Патология. 2017;14(41):319–25.

41. Косей НВ, Васильченко ЛА, Джупин ВА. Гиперпролактинемия в механизме развития лейомиомы матки. Патология. 2013;5(13):94–112.

42. Косей НВ, Задорожна ТД, Захаренко НФ, Педаченко НЮ, Ганжій ІЮ. Морфофункціональні та імуногістохімічні характеристики різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки. Патологія. 2017;14(3):319–25.

43. Косей НВ. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) [автореферат]. Київ: ДУ «ІПАГ НАМН України». 2009. 36 с.

44. Климов ВС, АбатуроваЛО, Любимая ДР. Нарушение репродуктивной функции при патологи щитовидной железы.

Молодой ученый. 2017; 14(2): 22–25кушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 1: 4–10.

45. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Щукина НА, Попов АА. Оперативная гинекология (2–е издание, переработанное). М.: Изд-во МЕДпресс-информ. 2013. 320 с.

46. Кудрина ЕА, Бабурин ДВ. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция). Архив акушерства и гинекологии им. Снегирева. 2016;1(3):4–10.

47. Лаптева ТН, Коротких ИН, Бельских ОЛ, Григорьева ЛВ. Анализ факторов риска, предрасполагающих развитию миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. 2016;1(4):83–6.

48. Лесків ВЛ. Тактика ведення гінекологічних захворювань на тлі аутоімунного тироїдиту [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломн. освіти ім. П.Л.Шупика. 2009. 21 с.

49. Логинова ОН, Сонова ММ, Арсланян КН. Прогестерон и миома матки. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018;20(1):92–8.

50. Литвак ОО. Клініко-морфологічні аспекти стану репродуктивної системи пацієнток з лейоміомою матки після застосування уліпрістала ацетата в якості передопераційної підготовки. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(2):228–33.

51. Мальцева ЛИ, Полукеева АС, Гарифуллова ЮВ. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. Практическая медицина. 2015;1(86):26–31.

52. Маєвський ОЄ. Лейоміома матки як актуальна проблема медицини, етіологічні чинники, морфологічні критерії діагностики, методи лікування. Biomedical and biosocial anthropology. 2014;22: 275–9.

53. Мінцер ОП, Бабінцева ЛЮ. Статистичні методи дослідження при виконанні дисертаційних робіт. Клінічна медицина. 2018;3:20–4.

54. Міщенко ВП, Запорожченко МБ, Танцюра ОМ. Корекція гормональних порушень при лейоміомі матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;1:162–4.

55. Молдавская АА, Шелудько ВВ, Бахина НВ. Ультразвуковая диагностика миомы матки. Фундаментальные исследования. 2006;10:87–8.

56. Молотков АС, Попов ЭН, Судаков ДС, и др. Опыт внутриматочного применения противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для профилактики синдрома Ашермана у пациенток с патологией полости матки и тяжелыми формами эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(6):12–9.

57. Назаренко ГЛ. Лабораторные методы исследования при выполнении научных работ. М: Медицина. 2016. 27 с.

58. Озерская ИА, Девицкий АА. Ультразвуковая дифференциальная диагностика узлов миометрия в зависимости от гистологического строения опухоли. Медицинская визуализация. 2014;(2):110–21.

59. Олейник НС. Особенности допплерометрии при миоме матки. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(ч. 1):237–8.

60. Олійник НС, Луценко НС. Персоніфіковані підходи до лікування лейоміоми матки. Запорожский медицинский журнал. 2018;20(6):793–9.

61. Павловська МО. Соматичні та психологічні предиктори формування лейоміоми матки [автореферат]. Київ: ДУ «ІПАГ НАМН України». 2017. 20 с.

62. Пасєчко НВ, Гнат СВ, Свистун ІІ, Наумова ЛВ. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та

ефективність його корекції. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;1:98–101.

63. Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;8:27–32.

64. Потапов ВО, Медведев МВ, Степанова ДЮ. Репродуктивне здоров'я жінок при лейоміомі матки. Медичні перспективи. 2011;16(3):1–5.

65. Потапов ВО, Медведєв МВ, Донська ЮВ, Рубан НК. Прогнозування рецидивів лейоміоми матки та ефективності різних методів її органозберігаючого лікування. Медичні перспективи. 2012;17(4):44–8.

66. Приступюк ОМ. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2011;4(36):104–9.

67. Савицкий ГА, Савицкий АГ. Что такое миома матки? СПб: Издательство ЭЛБИ-СПб, 2016. 216 с.

68. Станоевич ИВ. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: от тактики лечения к стратегии профилактики. Врач. 2009;2:9–12.

69. Татарчук ТФ. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии. Репродуктивная эндокринология. 2012; 1(3):44–8.

70. Татарчук ТФ, Косей НВ, Редько НА. Антианемическая терапия – важное звено в лечении лейомиомы матки. Аналитический обзор. Репродуктивная эндокринология. 2018;2(4):7–16.

71. Татарчук ТФ. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки. Репродуктивное здоровье женщины. 2006;1:123–12.

72. Тихомиров АЛ, Батаева АЕ. Безопасное лечение и профілактика прогрессирования сочетанных доброкачественных гиперплазий

основних гормонально зависимых тканей женщин (обзор литературы). Гинекология. 2014;15(1):52–5.

73. Тихомиров АЛ. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. 2013. 319 с.

74. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ, Хохлов РР. Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии. Вестник ВолгГМУ. 2019;3(71):70–3.

75. Трофименко ИА, Берген ТА, Исакова НБ, Бакланова НС, Красильников СЭ. Корелляция результатв эхографии, магниторезонансной томографии и морфологии при саркомоподобной лейомиоме матки. Онкохирургия. 2013;5(4):12–4.

76. Цілі розвитку Тисячоліття Україна – 2013: Національна доповідь (Проект станом на 22 липня 2013 року). [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.niss.gov.ua/public/File/20–13_table/1807_recomendation.pdf.

77. Шаповалова АИ. Лейомиома матки и репродукция. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(1):93–101.

78. Шурпяк СО. Реабілітація репродуктивного здоров’я жінок з дисгормональними змінами репродуктивних органів і коморбідною патологією [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені .Л. Шупика. 2018. 44 с.

79. Шурпяк СО. Реабілітація репродуктивного здоров’я жінок з поєднаними доброякісними проліферативними захворюваннями репродуктивної системи і коморбідними станами – стратифікація ризиків і диференціація підходів. East European Science Journal. 2018;2–3(31):46–50.

80. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги аномальні маткові кровотечі. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 № 353.

81. Юнусов АА. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональне нарушения репродуктивной системы у женщин. Междунар эндокрин журнал. 2014;8:100–6.

82. Яворський ПВ. Особливості лейоміоми матки на тлі ожиріння та метаболічного синдрому. Здоровье женщины. 2012;2:58–63.

83. Styer AK, Rueda BR, The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. Best Pract.Res. Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:3–6.

84. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer A. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertility Sterility. 2010;94(7):2703–7.

85. Ahmed El-Balat, Rudy Leon DeWilde, Iryna Schmeil, Morva Tahmasbi-Rad, Sandra Bogdanyova, Ali Fathi, and Sven Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. Biomed Res Int. 2018 Jan;459–75. DOI: 10.1155/2018/459387Beckercorresponding.

86. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine Leiomyomas:Individualiz the Approach to Heterogeneoug Condition. Obstetrics & Gynecology. 2011;17(Pt. 1.):396–400.

87. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. Obstet Gynecol Reprod. 2010 Sep;152(1):96–102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.

88. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Human Reproduction Update. 2016 Nov;22(6):665–86.

89. Incidence OS., aetiology and epidemiology of uterine fibroids. Obstet Gynaecol. 2008 Aug;22(4):571–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002.

90. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. Prz Menopauzalny. 2017 Dec;16(4):137–40. DOI: 10.5114/pm.2017.72759.

91. Baird DD, Harmon QE, Upson K, et al. A prospective, uitrasound – based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and grow: methods and results of Recryitmen. J. Womens Health (Larchmt). 2015;24(11):907–15.

92. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2017;124(10):1501–12.

93. Eun Ji Choi, Seong Beom Cho, Sa Ra Lee, Young Mi Lim, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. Obstet Gynecol Sci. 2017;60(6):579–86. DOI: 10.5468/ ogs.2017.60.6.579.

94. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al. A genome wide association study identifiesthree loci associated with susceptibility to uterine fibroids. Nat Genet. 2011;43:447–50.

95. Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. Hum Pathol. 2000;31(11):1430–2.

96. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Patho-genomics of Uterine Fibroids Development. Baranov VS. Int J Mol Sci. 2019 Dec;20(24):e6151. DOI: 10.3390/ijms20246151.

97. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF.The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids.Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. Int J Hyg Environ Health. 2019 Apr;222(3):549–55.

98. Mas A, Tarazona M, Carrasco J, Estaca G, Cristyba Il, Monleyn J. Updated approaches for management of uterine fibroids. Int J Womens Health. 2017;9:607–17.

99. Khan Z, Stewart EA. Benign uterine diseases. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 7th Ed. 2014;27:586–603.

100. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia FN. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Medicine (Baltimore). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Jan;46:3–11.

101. Csatlys E, Rigy J, Laky M. The role of the alcohol dehydrogenase-1 (ADH1) gene in the pathomechanism of uterine leiomyoma. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013;70: 492–496.

102. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Jóźwiak A, Nowicka G, Jakiel G.Influence of vitamin D and transforming growth factor β3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. Obstet Gynecol. 2015 Aug;27(4):276–83.

103. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:13–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.

104. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. Human Reproduction Update. 2015;21(1):1–12. DOI: 10.1093/humupd/dmu048.

105. Manta L, Suciu N, Toader O, Purcărea R, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. Journal of Medicine and Life. 2016;9(1):39–45.

106. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids – From Menarche to Menopause. Clinical obstetrics and gynecology. 2016;59(1):2–24. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000164.

107. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. Obstetrics and Gynecology International. 2013:173–84. DOI: 10.1155/2013/173184.

108. Moroni R, Vieira C, Ferriani R, Candido-Dos-Reis F, Brito L. Pharmacological treatment of uterine fibroids. Ann Med Health Sci Res. 2014 Sep;4(Suppl 3):S185–92. DOI: 10.4103/2141–9248.141955.

109. Laberge PY, Vilos GA, Vilos AGJaniszewski PM. Burden of symptomatic uterine fibroids in Canadian women: a cohort study. Nurs Womens Health. 2014 Aug-Sep;18(4):314–31. DOI: 10.1111/1751–486X.12137.

110. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of UterineMyomas: A Review. International Journal of Fertility & Sterility. 2016;9(4):424–35. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599.

111. Brakta S, Diamond J.S, Al-Hendy A, Diamond M.P, Halder S.K. The Role of Vitamin D in Uterine Fibroid Biology. Fertility and Sterility. 2015;104(3):698–706. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031.

112. Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, et al. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. Medicine. 2016;95(52):e56–98. DOI: 10.1097/MD.0000000000005698.

113. Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim YJ, Lee JG, Jeong DW, et al Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: A case-control study. Grewal. P, ed. Medicine. 2016;95(46):e5325. DOI: 10.1097/MD.0000000000005325.

114. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. International Journal of Women’s Health. 2014;6:95–140. DOI: 10.2147/IJWH.S51083.

115. Yang R, You X, Tang X, Gao , Ni X. Corticotropin – releasing hormone inhibits progesterone production in cultired human placental trophoblasts. J Mol Endocrinol. 2006 Dec,37(3):533–40.

116. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. Journal of Endocrinology. 2010;206(1):1137–8.

117. Maysaloun M. Abdulla, Rayah S. Baban, Yahya YZ. Farid, Maysaloun M. Abdulla. Role of ectopic prolactin on thyroid hormones level in a sample of Iraqi infertile women with uterine fibroids. Iraqi J Med. Sci. 2012;10(4):334–8.

118. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315–89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.45–47.

119. Kalra S, Kumar A, Jarhyan P, Unnikrishnan AG. Indices of thyroid epidemiology. Indian J Endocrinology & Metabolism. 2015;19(6):844–7.

120. He Y, Zeng Q, Li X, Liu B, Wang P. The Association between Subclinical Atherosclerosis and Uterine Fibroids. Biondi-Zoccai G, ed. PLoS ONE. 2013;8(2):e57089. DOI: 10.1371/journal.pone.00570.

121. Radin RG, Rosenberg L, Palmer JR, Cozier YC, Kumanyika SK, Wise LA. Hypertension and risk of uterine leiomyomata in US black women. Human Reproduction (Oxford, England). 2012;27(5):1504–9. DOI: 10.1093/humrep/des046.

122. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of US. Women. J Womens Health (Larchmt). 2018 Nov;27(11):1359–67.

123. Stępniak A. Czuczwar 3D Power Doppler vascular indices as a novel technique in assessing the outcome of minimally invasive techniques in uterine fibroids treatment. Prz Menopauzalny. 2017 Dec;16(4):118–21. DOI: 10.5114/pm.2017.72755.

124. Plewka D, Marczynski J, Morek M, et. al. Receptors of hypothalamic pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. BioMed Research International, 2014:13. DOI: 10/1155/2014/521313.

125. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, Estaca G, CristóbalI, Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. Int J Womens Health. 2017 Sep 5;9:607–17.

126. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:66–73.

127. De La Cruz MS, Buchanan E.Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017 Jan 15;95(2):100–107

128. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, et al. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2018 Apr;109(4):698–707.

129. Frank ML, Schäfer SD, Möllers M, Falkenberg MK, Braun J, Möllmann U, et al. Importance of Transvaginal Elastography in the Diagnosis of Uterine Fibroids and Adenomyosis. Ultraschall Med. 2016 Aug;37(4):373–8.

130. Vu KN, Fast AM, Shaffer RK, Rosenberg J, Dababou S, Marrocchio C, Vasanawala SS, Lum DA, Chen B, Hovsepian DM, Ghanouni P. Evaluation of the routine use of pelvic MRI in women presenting with symptomatic uterine fibroids: When is pelvic MRI useful? J Magn Reson Imaging. 2019 Jun;49(7):e271–81.

131. Laughlin-Tommaso SK. Alternatives to Hysterectomy: Management of Uterine Fibroids. Obstet Gynecol Clin North Am. 2016 Sep;43(3):397–413. DOI: 10.1016/j.ogc.2016.04.001.

132. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2018 Apr;109(4):698–707. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.033.

133. Moulder JK, Siedhoff MT, Till SR, Moll S. Management considerations for patients with uterine fibroids and concurrent venous thromboembolism. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Aug;28(4):329–35.

134. Shen Z, Li S, Sheng B, Shen Q, Sun LZ, Zhu H, Zhu X. The role of atorvastatin in suppressing tumor growth of uterine fibroids. Int J Transl Med. 2018 Mar 9;16(1):53. DOI: 10.1186/s12967–018–1430–x.

135. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Ciebiera M, et al. Alternative Oral Agents in Prophylaxis and Therapy of Uterine Fibroids-An Up-to-Date Review. Int J Mol Sci. 2017 Dec;18(12):e25–86.

136. Neri M, Melis GB, Giancane E, Vallerino V, et al. Clinical Utility Of Elagolix As An Oral Treatment For Women With Uterine Fibroids: A Short Report on the Emerging Efficacy Data. Int J Womens Health. 2019 Oct 22;11:535–46.

137. Barra F, Seca M, Della Corte L, Giampaolino P. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. Drugs Today (Barc). 2019 Aug;55(8):503–12.

138. Xuan J, Deng G, Liu R, Chen X, Zheng Y. Analysis of medication data of women with uterine fibroids based on data mining technology. Int J Infect Public Health. 2019 Aug:18. DOI: 76–0341(19)30252–7.

139. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR. Current medical treatment of uterine fibroids. Obstet Gynecol Sci. 2018 Mar;61(2):192–201. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.2.192.

140. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Cathermo WH. Gonadotropm-releasmg hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. Fertil Stenl. 2012;98:1299–307.

141. Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A. International Federation of Gynecology and Obstetrics. A systematic

review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Aug;146(2):141–8. DOI: 10.1002/ijgo.12868.

142. Woodhead N, Pounds R, Irani S, Pradhan P. Ulipristal acetate for uterine fibroids: 2 years of real world experience in a UK hospital. J Obstet Gynaecol. 2018 Aug;38(6):813–7.

143. Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Loumaye E .The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids. J Obstet Gynecol. 2018 Jun;218(6):563–72.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.206.

144. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2016 Jan;105(1):165–73.

145. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec;15(12):1679–86.

146. Garnock-Jones KP, Duggan ST. Ulipristal Acetate: A Review in Symptomatic Uterine Fibroids. Drugs. 2017 Oct;77(15):1665–75.

147. Liu C, Lu Q, Qu H, Geng L, et al. Different dosages of mifepristone versus enantone to treat uterine fibroids: A multicenter randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(7):e6124.

148. Shen T, Shi H, Xu Q, Song Q, Xu Y, Huang Y. Effects of TGF-β on uterine fibroids of women of childbearing age and uterine artery embolization. Minim Invasive Their Allied Technol. 2017 Oct;26(5):292–9.

149. Chittawar PB, Kamath MS.Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015 Dec;27(6):391–7. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000223.

150. Health indeatas. Canadian Institute for Health Information, Statistics Canada () Ottawa: CIHI. 2010. [Electronic resource]. Retrived from: secure.cihi.ca. free_products Healthindicators 2010_en.pdf.

151. Odejinmi F, Maclaran K, Agarwal N. Laparoscopic treatment of uterine fibroids: a comparison of peri-operative outcomes in laparoscopic hysterectomy and myomectomy. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar; 291(3):579–84.

152. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:66–73.

153. Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2019 Nov;120:108–700.

154. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. Ultrasound-Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Symptomatic Uterine Fibroids: Preliminary Clinical Experience. Ultraschall Med. 2019 Jun. DOI: 10.1055/a-0891–0729.

155. Łoziński T, Filipowska J, Gurynowicz G, Zgliczyńska M, et al. The effect of high-intensity focused ultrasound guided by magnetic resonance therapy on obstetrical outcomes in patients with uterine fibroids – experiences from the main Polish center and a review of current data. Int J Hyperthermia. 2019;36(1):582–90.

156. Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommoss S, Andress J, Weiss M, Hoffmann S, Taran FA, Krämer B. Uterine Fibroids – Current Trends and Strategies. Surg Technol Int. 2019 May;34:257–63.

157. Sridhar D, Kohi MP. Updates on MR-Guided Focused Ultrasound for Sym ptomatic Uterine Fibroids. Semin Intervent Radiol. 2018 Mar;35(1):17–22.

158. Garza-Leal JG. Long-Term Clinical Outcomes of Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: The VITALITY Study. J Gynecol Surg. 2019 Feb 1;35(1):19–23.

159. Wang Y, Wang ZB, Xu YH. Efficacy, Efficiency, and Safety of Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Ablation of Uterine Fibroids: Comparison with Ultrasound-Guided Method. Korean J Radiol. 2018 Jul-Aug;19(4):724–32.

160. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press. 2003.

161. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submuoous fibroids: a new presurgica) dassiftcation to evaluate the viability of hydroscopic surgical treatment-preliminary report. Jinim Invasive Gynecol. 2005;12:308–11.

162. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. Int J Hyg Environ Health. 2019 Apr;222(3):549–55.

163. Katz TA, Yang Q, Treviño LS, Walker CL, Al-Hendy A. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids. Fertil Steril. 2016 Sep;106(4):96–77. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.023.

164. Qin H, Lin Z, Vásquez E, Xu L. The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: Ameta-analysis of observational studies. Stress Health. 2019 Dec; 35(5):585–594. doi: 10.1002/smi.2895

165. Sirkeci RF, Belli AM, Manyonda IT. Treating symptomatic uterine fibroids with myomectomy: current practice and views of UK consultants. Gynecol Surg. 2017;14(1):11. DOI: 10.1186/s10397–017–1014–4.

166. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:66–73.

167. Emanuel MH. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Oct;29(7):920–9.

168. Wang T, Tang H, Xie Z, Deng S. Robotic-assisted vs. laparoscopic and abdominal myomectomy for treatment of uterine fibroids: a meta-analysis. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2018 Oct;27(5):249–64.

169. Taniguchi F, Koike N, Kikukawa T, Yabuta M, Yamaguchi M, Adachi E, Nakayama T. An evaluation of laparoscopic hysterectomy alone versus in combination with laparoscopic myomectomy for patients with uterine fibroids. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar;210:132–83.

170. Miyabe Y, Kanayama N. Hand-Assisted Laparoscopic Hysterectomy for Large Uterine Fibroids. Gynecol Minim Invasive Ther. 2019 Aug 29;8(3):123–8.

171. Księżakowska-Łakoma K, Żyła M, Wilczyński J. Removal of uterine fibroids by mini-laparotomy technique in women who wish to preserve their uterus and fertility. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2016 Jan;10(4):561–6.

172. Hinchcliff EM, Cohen SL. Laparoscopic Hysterectomy for Uterine Fibroids: Is it Safe? Clin Obstet Gynecol. 2016 Mar;59(1):66–72.

173. Kim S, Luu TH, Llarena N, Falcone T. Role of robotic surgery in treating fibroids and benign uterine mass. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Nov;45:48–59.

174. Singh S, Thulkar T, Pawanarkar M, Thulkar J. Current Practices for Treatment of Uterine Fibroids J Midlife Health. 2017 Oct-Dec;8(4):189–90. DOI: 10.4103/jmh.JMH_65_17.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бобер АС. Особливості репродуктивного прогнозу у жінок раннього репродуктивного віку з лейоміомою матки після хірургічного лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(1):102–7.

2. Бобер АС. Функціональний стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки раннього репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):74–7.

3. Бобер АС. Відновлення репродуктивної функції жінок раннього репродуктивного віку з лейоміомою матки після консервативно-пластичних операцій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):68–72.

4. Бобер АС. Особливості хірургічного лікування міоми матки у жінок молодого віку із порушенням репродуктивної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;35:54–61.

5 .Бобер АС. Профілактика рецидивів у жінок раннього репродуктивного віку із міомою матки. Репродуктивне здоров’я жінки. 2020;3:18–21.

6. Vdovichenko S, Bober A, Strakhovetskyi V. Uterine fibroids in early reproductive age women: features of morphology, hormonal status and rehabilitation. ScienceRise. 2021;1(72):55–61.

7. Бобер АС. Хірургічне лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного

семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). Київ, 2018;31(1):202.

8. Бобер АС. Вплив раннього репродуктивного віку на стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки на фоні йоддефіцитних захворювань. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):171.

9. Бобер АС. Безпліддя у жінок молодого віку із міомою матки: діагностика та тактика лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). Київ, 2019;35:162.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький), тема «Хірургічне лікування міоми матки у жінок раннього репродуктивного віку» (доповідь; тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг), тема «Вплив раннього репродуктивного віку на стан репродуктивної та тироїдної систем у жінок з міомою матки на фоні йоддефіцитних захворювань» (доповідь; тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів), тема «Безпліддя у жінок молодого віку із міомою матки: діагностика та тактика лікування» (доповідь; тези).