

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ФЛАКСЕМБЕРГ МАЙЯ АРКАДІВНА**

УДК618.14-006.363.03-053.7-092-08-084

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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



М.А. Флаксемберг

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор

Корнацька Алла Григорівна

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01. «Акушерство та гінекологія». – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2021.

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

Для вирішення поставлених завдань реалізовано поетапний комплекс досліджень. На першому етапі в результаті ретроспективного аналізу 7731 історій хвороб жінок, що лікувалися у відділенні гінекології Хмельницького обласного перинатального центру встановлено, що питома вага ЛМ склала в середньому 19,7 %. При цьому більше ніж половині жінок проводилися радикальні втручання (55,5 %) без тенденції до зниження, що негативно впливало на якість життя, призводило до ранньої менопаузи і не залишало шансів на можливість народити дитину тим, хто не реалізував репродуктивну функцію. Згідно результатів ретроспективного аналізу 4510 історій хвороб пацієнток відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для жінок з лейоміомою матки, що потребує хірургічного втручання, характерний більш молодий вік,

необхідність повторних госпіталізацій в кожному п'ятому випадку; більш часте поєднання з зовнішнім генітальним ендометріозом та доброякісними утвореннями яєчників, що погіршує перебіг захворювання; а також висока частота анемії (15,4 %). Для жінок консервативної групи характерне більш часте поєднання з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ) (39,9 %), патологією ендометрія (43,9 %) та шийки матки (20,0 %). Саме наявність цієї супутньої патології обумовлювала клінічний перебіг захворювання і була причиною супутньої безплідності та звернення за допомогою. А ЛМ протікала без клінічних проявів і не мала тенденції до росту.

Наявність безплідності у жінок з лейоміомою матки залежить від ранньої маніфестації захворювання і віку, коли жінка планує вагітність. А відкладення реалізації репродуктивної функції на більш пізній вік, що зустрічається все частіше, є фактором ризику виникнення лейоміоми матки і як результат безплідності, якою жінки з ХХЗЗОМТ та ЛМ страждали в 6 разів частіше (53,2 %) порівняно із жінками з ізольованою ЛМ (9,1 %).

На другому етапі проведено комплексне обстеження 308 хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки, серед яких 192 хворих склали хірургічну (ХГ), а 116 пацієнток – консервативну (КГ) групи. Найбільшу частку склали жінки віком 35-39 років, а більшість хворих обох груп були до 40 років (59,4 %). Основними проявами лейоміоми матки були больовий синдром (52,6 % та 50,9 %) та порушення менструального циклу (40,6 % та 44,0 %).

Для жінок з лейоміомою матки характерна наявність в анамнезі вагітностей, пологів, частіше одних, і штучних абортів у кожній третій пацієнтки. Серед репродуктивних втрат переважали мимовільні викидні в два рази частіше в ХГ (16,7 % проти 7,8 %).

Всі обстежені жінки з ЛМ відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту, часто виявляли замасковану (41,2 % та 44,0 %) та легку депресію невротичного генезу (28,1 % та 36,2 %). Істинно депресивний стан

частіше виявляли у жінок ХГ (22,9 % проти 10,3 %,  $p < 0,05$ ), що вказувало на більш глибокі порушення і потребувало невідкладних заходів корекції психологічного стану.

При проведенні активного клінічного та сонографічного мамологічного скринінгу патологія молочних залоз (МЗ) виявлена у 83,8 % жінок з ЛМ, з незначною перевагою серед жінок, що потребують хірургічного лікування. Серед різноманітної патології МЗ частіше зустрічалися дифузні форми мастопатії (73,6 %) з переважанням фіброзного компоненту (36,4 %) без відмінностей по групах. Вузлова патологія МЗ у вигляді фіброаденом в два рази частіше виявляли у жінок, що потребують хірургічного лікування (20,2 % в ХГ проти 9,4 % в КГ), що може вказувати на більш глибокі порушення у жінок саме цієї групи.

Анатомо-функціональний стан органів малого таза у жінок з лейоміомою матки оцінювали за даними ультразвукових, доплерометричних, променевих та ендоскопічних методів досліджень. Ультразвукове дослідження матки при ЛМ являється високоінформативним неінвазивним методом, що допомагає встановити наявність, розміщення, структуру та розміри ЛМ, а також виявити супутню патологію ОМТ, що необхідно враховувати при виборі тактики ведення даного контингенту пацієнток. Визначення якісних та кількісних показників кровообігу при вузловій трансформації матки дозволяє отримати інформацію про активність росту ЛМ, що необхідно з метою прогнозу подальшого розвитку процесу. Ехографічна та доплерометрична оцінка ЛМ поряд з особливостями васкуляризації в діагностичному алгоритмі ЛМ допомагає диференційовано підходити до вибору методу лікування (консервативного або хірургічного).

За даними гістероскопії деформація порожнини матки більш характерна для жінок ХГ (56,8 % проти 26,5 % в КГ,  $p < 0,05$ ), що обумовлено більшими розмірами вузлів або їх розміщенням. Субмукозні вузли деформували порожнину матки у 25,4 % хворих в ХГ проти 1,0 % в КГ,  $p < 0,05$ , а інтрамуральні вузли з центрипетальним ростом – у 37,3 % проти

22,4 % в КГ,  $p < 0,05$ . Як показали наші дослідження, ЛМ, що потребує оперативного лікування, частіше деформує порожнину, що обумовлює клінічний перебіг захворювання і є фактором, який сприяє безплідності. Тоді як при ЛМ невеликих розмірів, клініка захворювання і безплідність обумовлені швидше супутньою патологією, такою як поліпи і/або гіперплазія ендометрія, а також трубний фактор, обумовлений запальними процесами геніталій.

При вивченні стану мікробіоценозу встановлено, що ЛМ розвивається на фоні значного порушення мікроекології статевих органів, яке проявлялося у більшості хворих наявністю неспецифічного вагініту (37,7 %) та бактеріального вагінозу (21,8 %), збільшенням частоти та концентрації патогенної флори (стафілококів та стрептококів з гемолітичними властивостями (44,8 %), ентеробактерій (28,6 %), інфекцій, що передаються статевим шляхом, (уреаплазмоз (31,5 %), хламідіоз (13,0 %), цитомегаловірус (43,5 %), вірус герпесу 2 типу (44,5 %)) у вигляді двох-трьох компонентних асоціацій (46,4 %) та відсутністю або низькою концентрацією нормальної мікрофлори (26,9 %).

ЛМ перебігала на тлі суттєвих порушень функціонування імунної системи, що полягало у активації специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, достовірному підвищенні сироваткових концентрацій Ig G ( $12,38 \pm 0,41$  г/л та  $12,74 \pm 0,38$  г/л), Ig A ( $3,74 \pm 0,26$  г/л та  $3,15 \pm 0,18$  г/л ) та лізоциму ( $0,042 \pm 0,009$  г/л та  $0,053 \pm 0,004$  г/л) порівняно зі здоровими жінками незалежно від групи. Виявлено суттєві зміни функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, що проявлялись достовірним зниженням активності майже в два рази ( $31,4 \pm 2,8$  % та  $34,2 \pm 4,6$  %) та інтенсивності фагоцитозу ( $7,0 \pm 0,3$  ум. од. та  $6,8 \pm 0,4$  ум. од.) при збереженні фізіологічної здатності перетравлювати мікроорганізми з достовірним зменшенням потенційної здатності нейтрофілів до завершення фагоцитозу ( $31,5 \pm 2,1$  % та  $27,5 \pm 1,8$  % за результатами стимульованого тесту

відновлення нітросиньоготетразолію), що є доказом недостатності системи фагоцитозу в цілому.

У більшості хворих розвиток лейоміоми матки відбувається на незміненому гормональному фоні. Виявлені зміни гормонального гомеостазу проявлялися відсутністю преовуляторного піку ЛГ ( $11,9 \pm 2,1$  МО/л та  $12,3 \pm 1,5$  МО/л) та ФСГ ( $8,4 \pm 1,2$  МО/л та  $8,6 \pm 1,3$  МО/л), зростанням концентрації естрадіолу в фолікулінову фазу менструального циклу ( $0,41 \pm 0,05$  нмоль/л та  $0,43 \pm 0,05$  нмоль/л) і прогестерону в перiovуляторний період ( $4,4 \pm 0,9$  нмоль/л та  $4,1 \pm 0,8$  нмоль/л), що призводило до порушення процесів овуляції. Наявна супутня ендокринна патологія (субклінічний гіпотиреоз у 23,3 % жінок, гіперандрогенія змішаного генезу – у 13,3 % жінок) певною мірою визначала перебіг захворювання і вибір методів корекції. Відносне підвищення концентрації кортизолу у 21,7 % жінок свідчить про наявність хронічного стресу, як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за лейоміоми матки.

За даними морфологічних досліджень проста лейоміома матки спостерігалась у 36,7 % пацієнток, а ознаки клітинної виявляли у 56,7 % випадків. У 73,3 % хворих, виявлено патологію ендометрія: хронічний ендометрит (26,6 %), залозисто-фіброзні та залозисті поліпи ендометрія (60,0 %) просту або комплексну неатипову гіперплазію (36,7 %), невідповідність ендометрія дню менструального циклу (23,3 %).

Встановлено нерівномірну експресію рецепторів естрогенів в ядрах гладком'язових клітин лейоміом (20-80 %) та прогестерону (40-90 %), більш однорідну після гормональної терапії (50-80 %) з більшим відсотком рецептивності в лейоматозних вузлах клітинного типу (вогнища до 50-90 %). Наявність коливань рецептивності до естрогенів та прогестерону: від зниження до 10 % та підвищення до 90 % вказує на дисхроноз рецептивності в лейоматозних вузлах. Після проведення гормональної терапії експресія рецепторів ставала більш рівномірною, проте все одно з досить вираженими

коливаннями від 20 % до 80 % у деяких пацієнок і це обумовлювало неефективність консервативної терапії.

Експресія проліферативного маркера Ki-67 у жінок з ЛМ виявлялася у вигляді вогнищ (1-2-5), значно рідше після лікування, що вказує на позитивний вплив призначеної терапії щодо зниження проліферативного потенціалу вузлів. Виразна експресія TNF- $\alpha$  в 2-3 бали визначалася в цитоплазмі клітин лейоміоми з нерівномірним розподілом інтенсивності в різні фази менструального циклу (виразна (3 бали) в проліферативну і помірна (2 бали) в секреторну фазу). Після проведення протизапальної терапії відзначалось зниження експресії TNF- $\alpha$  залежно від типу лейоміоми матки: за простої лейоміоми матки експресія TNF- $\alpha$  була помірною (2 бали), а за наявності клітинної – знижена до 1-2 балів. Зниження експресії TNF- $\alpha$  спостерігалось і в цитоплазмі епітеліальних клітин ендометрія (1 бал), з дещо більш вираженою інтенсивністю забарвлення (1-2 бали) в мембранних структурах епітелія залоз вогнищево. Ступінь експресії супресора онкогенного росту білка p53 залежав від проліферативного потенціалу пухлини від відсутності за простої лейоміоми матки до вогнищевої слабкої інтенсивності (1 бал) з розповсюдженістю в 1-2 бали при клітинній ЛМ. В частині вузлів з підтвердженою підвищеною експресією рецепторів естрогенів, відмічено високу експресію p53.

Після гормональної терапії рівень експресії Ki-67 та p53 в ендометрії наближався до нормальних показників, а в лейоматозних вузлах він не мав суттєвих зрушень. Також в частині випадків після гормонального лікування виявлено лейоміоми з вогнищами дистрофії гладком'язових клітин, набряку та некрозу, що свідчить про порушення кровообігу в судинах та порушення трофіки у вузлах і в подальшому потребує обов'язкового оперативного лікування. Це дозволяє зробити висновок, що лейоматозні вузли залишаються джерелом порушення процесів апоптозу, що безумовно перешкоджає процесам імплантації та розвитку бластоцисти, а з метою

створення умов для наступлення та виношування вагітності, методом вибору лікування у даного контингенту жінок є консервативна міомектомія.

Для пацієток з ЛМ характерне зниження частоти розповсюдження і відповідно протективний вплив генотипів 397ТТ ( $\chi^2=15.44$ ,  $p=0.0001$ ,  $OR=0.21$  (0.10-0.47)) і 351АА ( $\chi^2=5.77$ ,  $p=0.0163$ ,  $OR=0.38$  (0.19-0.85)) та збільшення ризику при наявності генотипів 397СС ( $\chi^2=6.49$ ,  $p=0.0109$ ,  $OR=5.53$  (1.51-20.32)), 351GG ( $\chi^2=9.87$ ,  $p=0.0017$ ) і алелів 397С ( $\chi^2=18.89$ ,  $p=0.0001$ ,  $OR=3.47$  (1.96-6.16)) та 351G ( $\chi^2=10.94$ ,  $p=0.0009$ ,  $OR=2.81$  (1.50-5.25)) поліморфних варіантів гена *ESR1*. Достовірне збільшення частоти розповсюдження генотипу Т1/Т1 ( $\chi^2=5.49$ ,  $p=0.0191$ ,  $OR=3.16$  (1.18-8.47)) та алеля Т1 ( $\chi^2=5.69$ ,  $p=0.0171$ ,  $OR=2.63$  (1.17-5.90)) і достовірне зниження частоти розповсюдження гетерозиготного варіанта Т1/Т2 за геном *PGR* ( $\chi^2=4.02$ ,  $p=0.045$ ,  $OR=0.36$  (0.13-0.99)) вказують на зниження ризику розвитку ЛМ за наявності варіанта гена *PGR* Т1/Т2.

У носіїв генотипу 397СС гену *ESR1* спостерігався значуще більш ранній ( $p<0,05$ ) початок захворювання ( $34,5\pm 7,1$  роки) у порівнянні з генотипом 397ТС ( $40,1\pm 6,5$  роки), а а також значуще більшого розміру домінантні вузли ( $63,3\pm 48,5$  mm) у порівнянні із генотипом 397ТТ ( $31,7\pm 24,1$  mm). Схожі, але незначущі відмінності, були виявлені і для генотипів за поліморфним варіантом А351G гена *ESR1*.

За наявності генотипу 119СС за геном *TP53* пацієтки схильні до розвитку хвороби в молодшому віці порівняно з генотипом 119GG, але розмір домінантного вузла при цьому був меншим. Пацієтки з генотипом 119GG, з іншого боку, відзначали початок захворювання в більш старшому віці, але розмір домінантного вузла був більшим. Ці особливості вказують на потенційний різноспрямований вплив досліджуваного гена на розвиток захворювання. У пацієток субсерозною ЛМ (VI – VII тип FIGO) значно частіше ( $\chi^2=5,12$ ,  $p=0,02$ ) зустрічався генотип 13494GG гена *TP53* порівняно з жінками з інтрамуральною ЛМ (III – V тип по FIGO). В протигагу, достовірне збільшення частоти гетерозиготного генотипу 13494GA ( $\chi^2=4,29$ ,



$p=0,04$ ) спостерігали у пацієток з інтрамуральною локалізацією вузлів. Таким чином, проведені генетичні дослідження підтверджують роль генетичних факторів у розвитку ЛМ, а аналіз варіантів генів *ESR1*, *PGR* та *TP53* необхідний для прогнозу розвитку і важкості перебігу лейоміоми матки, а також вибору оптимальної стратегії персоналізованого лікування.

На основі проведеного аналізу отриманих результатів досліджень було розроблено поетапну систему лікувальних заходів у жінок з лейоміомою матки, що включала протизапальну терапію з урахуванням виявленої мікрофлори на першому етапі. В подальшому вибір терапії базувався на результатах УЗД, гістологічного дослідження ендометрія та визначення генетичного статусу. В залежності від типу ЛМ, розміру вузлів та виявлених мінорних алелей генів естрогенових рецепторів *ESR1* локусів T397C та A351G та гену рецептора прогестерону *PGR* Proins призначали хірургічне органозберігаюче лікування (консервативна міомектомія) та/або гормонотерапія агоністами гонадотропін рилізінг гормону, антипрогестинами (міфепристон) або препаратами індол-3-карбінолу. При наявності субмукозного вузла золотим стандартом лікування була гістероскопічна міомектомія, при субсерозних вузлах використовувався лапароскопічний доступ.

При ефективній консервативній терапії (зменшення розмірів матки  $> 50\%$ ), невеликих розмірах вузлів, відсутності деформації порожнини матки та нормалізації менструальної функції проводилася прегравідарна підготовка. При відсутності реакції на лікування, розмірах МВ більше 40 мм проводилася міомектомія. Враховуючи високий ризик рецидивування захворювання в післяопераційному періоді призначалася протирецидивна терапія.

В результаті такого персоніфікованого підходу після консервативної терапії частота больового синдрому зменшилася в шість разів до 7,8 %, порушень менструального циклу – в 4,5 рази, порушень функції тазових органів і диспареунії – у три рази. За даними УЗД зменшення діаметру

домінантного вузла на 50 % і більше відзначено майже у половини хворих, що отримували міфепристон (47 %), що було в два рази більше ніж при призначенні терапії без урахування генетичного статусу. Використання міфепристону в якості медикаментозного лікування ЛМ невеликих розмірів є патогенетично обґрунтованим з клінічною ефективністю до 64,7%. Вибір препаратів, який базується на визначенні наявності поліморфізму T1/T2 гену *PGR* та стану рецепторного апарата ендометрія дозволяє підвищити ефективність лікування в 2 рази.

У жінок хірургічної групи частота больового синдрому, не пов'язаного з менструальним циклом знизилася з 52,1 % до 9,6 % ( $p < 0,05$ ), диспареунії з 12,8 % до 4,3 %, дисменореї з 47,9 % до 8,5 % ( $p < 0,05$ ). Менструальний цикл нормалізувався у всіх хворих. За даними УЗД в післяопераційному періоді відзначалося зниження перфузії міометрія, що є благоприємним прогностичним признаком щодо рецидивування захворювання.

В цілому лікування було визначено як ефективне у 91,5 % жінок. Серед яких у 88,6 % жінок, що отримували агоністи гонадотропін-релізінг гормону, і у 93,2 % хворих, яким призначали міфепристон. Протягом двох років спостереження у жінок, які отримували міфепристон виявляли нові вузли у 5,1 % хворих, а після прийому агоністів – у 11,4 % жінок. Протягом двох років спостереження відновлення симптомів міоми матки не відзначали.

Протягом року спостереження вагітність наступила у 69,1 % пацієнток, серед яких пологи відбулися у 91,5 % жінок. Із них у 69,8 % пацієнток шляхом кесарського розтину та у 30,2 % жінок природнім шляхом. Не відзначали зміни або неповноцінність рубця на матці, що підтверджує оправданність ретельного накладання швів на матку шляхом лапаротомії з використанням у якості шовного матеріалу вікрилу.

Таким чином, застосування гормональної передопераційної підготовки та диференційований підхід до вибору препарату призводить до нормалізації стану хворої та зменшення розмірів вузлів, що дає змогу провести органозберігаюче хірургічне лікування з мінімальною травматизацією матки.

Перевагу слід надавати антигестагенам, так як при однаковій ефективності порівняно з агоністами гонадотропін-рилізінг гормону, вони краще переносяться пацієнтками і мають більш виражений позитивний вплив на стабілізацію процесу і рецидив захворювання.

Гістерорезектоскопія є методом вибору при лікуванні субмукозної лейоміоми матки, що дозволяє ефективно видалити вузли найкращим способом за менш короткий час (одномоментно у 82,8 % хворих), покращити клінічні показники (менструальна функція нормалізувалася у 70,6 % хворих, частота больового синдрому зменшилася з 50% до 10,5%) та сприяє підвищенню частоти наступлення вагітності до 50,3 %.

Ультразвукова абляція лейоматозних вузлів – перспективний метод лікування, ефективність якого залежала від правильного і ретельного відбору пацієнток для даного виду лікування. Позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції відзначена у всіх пацієнток, протягом 6 місяців об'єм вузла в середньому зменшився в два рази, а матки в 1,5 рази.

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

## SUMMARY

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

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynaecology. – State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

This work is dedicated to improving the efficiency of diagnostics and treatment of reproductive age women with uterine leiomyoma (UL) by optimizing

the complex of diagnostic and treatment and prophylactic measures for the recovery of reproductive health, based on the study of genetic and molecular mechanisms of development, peculiarities of clinical course, hormonal and immune homeostasis, morphofunctional state of target organs and immunohistochemical markers of the pathological process.

In order to solve the given objectives, we carried out a step-by-step complex of investigations. In the first phase, a retrospective analysis of 7,731 histories of women who were treated in the gynecology department of the Khmelnytsky Regional Perinatal Centre revealed an average incidence of UL at 19.7%. More than half of the women underwent radical treatment (55.5%) without a tendency to decrease, which negatively affected their quality of life, led to early menopause and did not leave the chances of having a child to those who did not fulfill their reproductive function. According to the results of a retrospective analysis of 4510 cases of diseases of patients of the Department of Family Planning and Operative Rehabilitation of Women's Reproductive Functioning of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Ukrainian Academy of Medical Sciences. The presence of leukemia of the uterus, which requires surgical intervention, is characterized by very young age and the necessity of repeated hospitalizations in one of every five cases; higher frequency of occurrence of external genital endometriosis and benign ovarian lesions, which complicates the treatment of the disease; and high incidence of anaemia (15.4%). The incidence of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (39.9%), endometrial pathology (43.9%) and cystitis (20.0%) is higher in women in the conservative group. The presence of these related pathologies was responsible for the clinical course of the disease and was the cause of the concomitant infertility and help-seeking. The UL was without clinical manifestations and did not have a tendency to increase.

The presence of infertility in women with uterine leiomyoma depends on the early manifestation of the disease and the age at which the woman expects to become pregnant. The postponement of reproductive function for a longer period of time, which is increasingly common, is a risk factor for the development of

uterine leiomyoma and, as a result, infertility. Women with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs and UL were 6 times more likely to be infertile (53.2%) compared to women with isolated UL (9.1%).

The second step involved comprehensive examination of 308 reproductive age patients with uterine leiomyoma, 192 of them belonged to the surgical group (SG) and 116 to the conservative group (CG). Women aged 35-39 years accounted for the largest part, whereas most of the patients in both groups were under 40 years old (59.4%). The main manifestations of uterine leiomyoma were pain syndrome (52.6% and 50.9%) and menstrual cycle disorders (40.6% and 44.0%).

Women with uterine leiomyoma are characterized by a history of miscarriages, intercourse, more often one, and multiple abortions in every third patient. Among reproductive losses, miscarriages were twice as likely to occur in SG (16.7% vs. 7.8%).

All UL women experienced a distinct psychological discomfort and frequently reported a hidden (41.2 % and 44.0 %) or mild depression of neurotic origin (28.1 % and 36.2 %). Truly depressed state was found more frequently in SG women (22.9% vs. 10.3%,  $p < 0.05$ ), indicating a more profound disorder and requiring in-depth treatment of the psychological state.

Active clinical and sonographic mammologic screening revealed mammary gland pathology in 83.8% of women with UL, with a non-significant predominance of women requiring surgical treatment. Among various types of mammary gland pathology, diffuse mastopathies were more frequent (73.6%), with the prevalence of the fibrotic component (36.4%), without differences by groups. Nodal of mammary gland pathology in the form of fibroadenomas was twice as frequent in women requiring surgical treatment (20.2% in CG versus 9.4% in Cohort), which may indicate a more profound disorder in the women of this group.

The anatomical and functional state of pelvic organs of women with uterine leiomyoma was estimated by ultrasound, Doppler, prognostic, and endoscopic methods. Ultrasonography of the uterus in UL is a highly informative and noninvasive method that can help to establish the presence, location, structure and

size of the uterus and associated pathology can be identified and should be considered in the appropriate choice of this contingent of patients. The determination of quantitative and quantitative blood flow indices for uterine nodular transformation provides information on the activity of UL growth, which is necessary for predicting the further development of the process. Echographic and Doppler assessment of UL in order of vascularization features in a diagnostic algorithm. UL helps to differentiate the treatment (conservative or surgical).

Hysteroscopy data indicate that irregular uterine cavity shape is more common in SG women (56.8% versus 26.5% in CG,  $p < 0.05$ ), due to larger nodes or their presence. Submucosal nodes deformed the uterine cavity in 25.4% of the SG patients versus 1.0% of the CG,  $p < 0.05$ ; and intramural nodes with centripetal growth in 37.3% versus 22.4% of the CG,  $p < 0.05$ . Our studies have shown that UL, which requires surgical treatment, is more likely to deform the vena cava, which leads to clinical course of the disease and is a factor contributing to sterility. Whereas in small UL, the disease and infertility are more likely to be caused by concomitant pathology such as colon and/or endometrial hyperplasia, and tubal factors due to inflammatory genital processes.

The study of microbiocenosis found that UL develops against a background of significant disruption of the microecology of the uterine organs, which is manifested in the presence of non-specific vaginitis (37.7%) and bacterial vaginosis (21.8%) in the majority of patients, an increase in the frequency and concentration of pathogenic flora (staphylococci and streptococci with hemolytic properties (44.8%), enterobacteria (28.6%), sexually transmitted infections (ureaplasma (31.5%), chlamydia (13, 0%), cytomegalovirus (43.5%), herpes virus type 2 (44.5%) in a two-three component alliances (46.4%) and the absence or low concentration of normal microflora (26.9%).

UL is accompanied by significant disturbances in immune system function, which resulted in activation of specific and non-specific factors of humoral immunity, The steady increase in orbital concentrations of Ig G ( $12.38 \pm 0.41$  g/l and  $12.74 \pm 0.38$  g/l), Ig A ( $3.74 \pm 0.26$  g/l and  $3.15 \pm 0.18$  g/l) and lysozyme

( $0.042 \pm 0.009$  g/l and  $0.053 \pm 0.004$  g/l) compared to healthy females regardless of the group. The functional activity of neutrophil granulocytes was found to decrease markedly by twofold decrease of activity ( $31.4 \pm 2.8$  % and  $34.2 \pm 4.6$  %) and phagocytosis intensiveness ( $7.0 \pm 0.3$  w.o.b. and  $6.8 \pm 0.4$  w.o.b.), while physical activity of neutrophil granulocytes decreased by half) while preserving physiologic ability to intercept microorganisms, there was a significant decrease of neutrophils capacity to complete phagocytosis ( $31.5 \pm 2.1$  % and  $27.5 \pm 1.8$  % by the stimulated NST test), which is the evidence of deficiency of phagocytosis system as a whole.

The development of uterine leiomyoma in the majority of patients occurs in an abnormal hormonal background. The observed changes in hormonal homeostasis were manifested by the absence of preovulatory LH ( $11.9 \pm 2.1$  MO/L and  $12.3 \pm 1.5$  MO/L) and FSH ( $8.4 \pm 1.2$  MO/L and  $8.6 \pm 1.3$  MO/L), an increase in the concentration of natural gas during the folliculatory phase of the menstrual cycle ( $0.41 \pm 0.05$  nmol/L), The increased concentration of estradiol ( $41 \pm 0.05$  nmol/l and  $0.43 \pm 0.05$  nmol/l) and progesterone during the periovulatory period ( $4.4 \pm 0.9$  nmol/l and  $4.1 \pm 0.8$  nmol/l), resulting in disruption of the ovulation processes. An observed concomitant endocrine pathology (subclinical hypothyroidism in 23.3% of the women, mixed hyperandrogenism in 13.3% of the women) in some way determined the course of the disease and the choice of treatment methods. A significant increase in cortisol concentration in 21.7% of women indicates the presence of chronic stress as one of the trigger mechanisms of pathogenesis of hormonal disturbances in uterine leiomyoma.

Morphological examinations showed that simple uterine leiomyoma was found in 36.7% of patients, and signs of cellular leiomy were found in 56.7% of cases. Endometrial pathology was detected in 73.3% of the patients: Chronic endometritis (26.6%), lamellar-fibrotic and lamellar poliomyelitis (60.0%) simple or complex non-atypical hyperplasia (36.7%), non-adherence of the endometrium to the day of the menstrual cycle (23.3%).

The presence of uneven expression of estrogen receptors in nuclei of smooth muscle cells of leiomatous nodes (20-80%) and progesterone (40-90%) was found

to be more uniform after hormonal therapy (50-80%) with a greater amount of receptivity in leiomatous nodes of the cell type (up to 50-90%). The presence of fluctuations in the receptivity to both estrogen and progesterone, ranging from a decrease of up to 10% to an increase of up to 90%, indicates a dyschronosis of the receptivity in the leiomatous nodes. Following hormonal therapy, receptor availability was more evenly distributed, but still showed marked fluctuations of 20% to 80% in some patients, making conservative therapy ineffective.

The proliferative marker Ki-67 was expressed as a lignin (1-2-5) in women with UL, which is significantly lower after treatment, indicating a positive effect of the therapy in reducing the proliferative potential of leiomatous nodes. TNF- $\alpha$  expression was 2-3 points in the cytoplasm of leiomyoma cells with a nerve-like distribution of intensity during different phases of the menstrual cycle (highly (3 points) during the proliferative phase and moderate (2 points) during the secretory phase). Following antiseperation therapy, TNF- $\alpha$  expression decreased depending on the type of uterine leiomyoma: TNF- $\alpha$  expression was moderate (2 points) for simple uterine leiomyoma, and decreased to 1-2 points for cellulitis. A decrease in TNF- $\alpha$  expression was also observed in the cytoplasm of epithelial cells of the endometrium (1 point), with a more pronounced intensification of the invasion (1-2 points) in the membrane structures of the lobar lobules of the uterus. The level of expression of the oncogenic growth suppressor protein p53 depended on the proliferative potential of the plaque from nonexistent for simple uterine leiomyoma to a vognissant weak intensity (1 point) with a spread of 1-2 points in clotinous UL. Part of the nodes with confirmed elevated expression of the receptors of natural gas, p53 is highly expressed.

After hormonal treatment, the level of Ki-67 and p53 expression in the endometrium was close to normal, and no significant abnormalities were observed in the leiomatous nodes. Also, leiomyomas with signs of smooth muscle dystrophy, blistering and necrosis were revealed in some cases after hormonal treatment, which indicates impaired blood circulation in the vessels and trophic disturbances in the nodes and requires obligatory surgical treatment in the future.



This allows one to conclude that leiomatous nodes remain a source of impaired apoptosis, which insantly interferes with implantation and blastocyst development, and conservative mesomectomy is the treatment of choice in this group of women in order to create conditions for the onset and viability of pregnancy.

The incidence of disease among female patients with UL is characteristically decreased and thus protective effect of the 397TT genotypes ( $\chi^2=15.44$ ,  $p=0.0001$ , OR=0.21 (0.10-0.47)) and 351AA ( $\chi^2=5.77$ ,  $p=0.0163$ , OR=0.38 (0.19-0.85)), and increased risk in the presence of the 397CC genotype ( $\chi^2=6.49$ ,  $p=0.0109$ , OR=5.53 (1.51-20.32)), 351GG ( $\chi^2=9.87$ ,  $p=0.0017$ ) and alleles 397C ( $\chi^2=18.89$ ,  $p=0.0001$ , OR=3.47 (1.96-6.16)) and 351G ( $\chi^2=10.94$ ,  $p=0.0009$ , OR=2.81 (1.50-5.25)) polymorphic variants of *ESR1* gene. There was an observed increase in the frequency of T1/T1 genotype expression ( $\chi^2=5.49$ ,  $p=0.0191$ , OR=3.16 (1.18-8.47)) and T1 alleles ( $\chi^2=5.69$ ,  $p=0.0171$ , OR=2.63 (1.17-5.90)) and a significant decrease of the incidence of the heterozygous T1/T2 variant in the *PGR* gene ( $\chi^2=4.02$ ,  $p=0.045$ , OR=0.36 (0.13-0.99)) indicate a decreased risk of developing UL due to the presence of the *PGR* T1/T2 gene variant.

Carriers of the 397CC gene of *ESR1* showed significantly earlier ( $p<0,05$ ) beginning of the disease ( $34,5\pm 7,1$  years) in comparison with 397TC genotype (40, The presence of nodes of increased size ( $63,3\pm 48,5$  mm) in comparison to the genotype 397TT ( $31,7\pm 24,1$  mm). Similar, but insignificant differences were found for genotypes with polymorphic variant A351G of *ESR1* gene.

The 119CC genotype for the *TP53* gene causes patients to be more likely to develop the disease at a younger age than the 119GG genotype, but the size of the dominant node is smaller. Patients with the 119GG genotype, on the other hand, reported a more advanced initiation of the disease, but the size of the dominant node was larger. These features indicate a potentially differentiated effect of the gene on the development of the disease. The 13494GG genotype of *TP53* was significantly more frequent ( $\chi^2 = 5.12$ ,  $p = 0.02$ ) in patients with subserosaline UL (FIGO type VI – VII) than in women with intramural UL (FIGO type III – V). In contrast, the incidence of the heterozygous 13494GA genotype was significantly

elevated ( $\chi^2 = 4.29$ ,  $p = 0.04$ ) in women with intramural localization of lesions. The genetic studies therefore confirm the role of genetic factors in uterine leiomyoma development, and analysis of variants of the *ESR1*, *PGR*, and *TP53* genes is essential in predicting the development and progression of uterine leiomyoma and in selecting the optimal strategy for staff-centered treatment.

Based on the analysis of the findings, a system of treatment options was developed for women with uterine leiomyoma that included antisepsis therapy, taking into account the detected microflora at the first stage. The choice of therapy was based on the results of ultrasound examination, histological examination of the endometrium and determination of genetic status. Depending on the type of UL, leiomatous nodes size and revealed minor alleles of the *ESR1* gene of the estrogen receptor loci T397C and A351G and the progesterone receptor gene *PGR* Progens, surgeon-guaranteed organ removal treatment (conservative myomectomy) and/or hormone therapy with gonadotropin-relieving hormone agonists were indicated, rilizing hormone (AGN-RH), antiprogestins (mifepristone) or indole-3-carbinol (ITC). Hysteroscopic myomectomy is the gold standard of care for submucosal nodes. A subserosal node on the calf is an indication for minimally invasive surgery, irrespective of the size of the node, so laparoscopic access was preferred in this case.

If conservative therapy was effective (uterine size  $> 50\%$ ), node size was small, the uterus was not deformed, and menstrual function was normalized, prenatal preparation was performed. If there was no response to treatment and the leiomatous nodes was larger than 40 mm, a miomectomy was performed. Considering the high risk of recurrence of the disease in the postoperative period, antiretroviral therapy was prescribed.

As a result of this personalized approach after conservative therapy, the incidence of pain syndrome decreased sixfold to 7.8%, menstrual cycle disorders to 4.5 times, pelvic organ dysfunction and sexual dysfunction to three times. An ultrasound examination showed a 50% or greater decrease in the diameter of the domino node in more than half of the patients receiving mifepristone (47%), which

was twice as much as when the therapy was prescribed without taking into account genetic status. The use of mifepristone as medical treatment for small-sized UL is pathogenetically grounded with a clinical efficacy of up to 64.7%. The choice of drugs based on the T1/T2 polymorphism of the *PGR* gene and the condition of the receptor apparatus of the endometrium can improve the effectiveness of treatment by 2 times.

The frequency of pain syndrome unrelated to the menstrual cycle decreased from 52.1% to 9.6% ( $p < 0.05$ ), dyspareunia from 12.8% to 4.3%, and dysmenorrhea from 47.9% to 8.5% ( $p < 0.05$ ) in women in the surgical group. The menstrual cycle was normal in all the patients. A postoperative ultrasound examination showed a decrease in myometrial perfusion, which is a good predictor of recurrence of the disease.

Overall, treatment was evaluated as effective in 91.5 % of the women. Among them, 88.6% of the women treated with AGN-RH and 93.2% of those receiving mifepristone. Two-year follow-up of women receiving mifepristone revealed new nodes in 5.1% of patients and 11.4% of women after treatment with AGN-RH. No recurrence of uterine myoma symptoms was observed in the long-term period.

During the observation period, 69.1% of the patients became pregnant, among them 91.5% of the women were pregnant. Of these, 69.8 per cent of the patients had a Cesarean delivery and 30.2 per cent of the women had a natural delivery. The uterine scar was not altered or incomplete, confirming the validity of recurrent uterine suturing by laparotomy with vinyl as a suture material.

Thus, the use of hormonal preoperative preparation and a differentiated approach to medication selection leads to normalization of the patient's condition and reduction of node size, which makes it possible to perform organ-sparing surgical treatment with minimal uterine injury. Antigestagens should be preferred as they are equally as effective as AGN-RH, are more easily tolerated by patients and have a greater positive effect on process stabilization and recurrence of the disease.

Hysteroendoscopy is the treatment of choice for submucosal uterine leiomyoma, which allows the most efficient removal of nodes in the shortest time (one-stage removal in 82.8% of patients), to improve clinical parameters (menstrual function normalized in 70.6% of the patients, the frequency of pain syndrome decreased from 50% to 10.5%) and contributes to an increased frequency of pregnancy up to 50.3%.

The positive dynamics of regression of leiomatous node volume after ultrasound ablation depends on the correct and careful selection of patients for this type of treatment, node localization, node location, and node volume. A 1 or 3-month period after ultrasound ablation is insufficient for an objective prognostic assessment of treatment outcome, but is important for choosing further tactics for the monitoring and treatment of uterine leiomyomas.

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

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Особливості гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):27-31. (Особистий внесок: огляд літератури, аналіз даних, узагальнення результатів).
2. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Rossokha ZI. *PROGINS* (T2) variant of the *PGR* gene may reduce the *ESR1* gene-dependent risk of uterine leiomyoma development. *World of Medicine and Biology*. 2021;2(76):58-63. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовка матеріалів до друку).
3. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Rossokha ZI, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Vershyhora VO, Gorovenko NG. A variant of *TP53* gene (rs 1625895, 13494G>A) is associated with neoplasm localization in patients with uterine leiomyoma. *Exp Oncol*. 2021;43(2):155-8.

(Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

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

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

6. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Обухова ГЮ. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;4:82-5. (Особистий внесок: огляд літератури, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## ЗМІСТ

|  |     |
|--|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ  | 27  |
| ВСТУП  | 30  |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ<br>У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ   | 38  |
| 1.1. Дефініція, розповсюдженість та епідеміологія лейоміоми матки  | 38  |
| 1.2. Особливості клінічного перебігу, класифікація маткової лейоміоми.<br>Сучасні принципи діагностики   | 47  |
| 1.3. Сучасні погляди на патогенез лейоміоми матки  | 57  |
| 1.4. Консервативні методи лікування лейоміоми матки на сучасному етапі   | 68  |
| 1.5. Хірургічне лікування лейоміоми матки на сучасному етапі   | 80  |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ   | 92  |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК<br>РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ  | 112 |
| 3.1. Лейоміома матки та її поєднання з іншою патологією в структурі<br>гінекологічної захворюваності за даними ретроспективного аналізу  | 112 |
| 3.2. Клінічна характеристика обстежених хворих   | 127 |
| РОЗДІЛ 4. ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТА СТАН МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ<br>У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ   | 142 |
| 4.1. Психоемоційний стан жінок з лейоміомою матки  | 142 |
| 4.2. Стан молочних залоз у жінок з лейоміомою матки  | 146 |
| РОЗДІЛ 5. АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ<br>МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ЗА ДАНИМИ<br>УЛЬТРАЗВУКОВИХ, ДОППЛЕРОМЕТРИЧНИХ,<br>РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ І ЕНДОСКОПІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ | 151 |
| РОЗДІЛ 6. СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ, ІМУННИЙ<br>ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ<br>МАТКИ  | 165 |

|  |     |
|--|-----|
| 6.1. Особливості мікробіоценозу органів репродуктивної системи у жінок з лейоміомою матки                    | 165 |
| 6.2. Локальний та гуморальний імунітет у жінок з лейоміомою матки  | 171 |
| 6.3. Гормональний профіль жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки                                      | 175 |
| РОЗДІЛ 7. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОМЕТРІЯ ТА ВИДАЛЕНИХ ВУЗЛІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ                 | 182 |
| РОЗДІЛ 8. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ   | 199 |
| РОЗДІЛ 9. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ           | 214 |
| 9.1. Обґрунтування системи лікувальних заходів при лейоміомі матки у жінок репродуктивного віку              | 214 |
| 9.2. Оцінка ефективності консервативного лікування жінок з лейоміомою матки                                  | 224 |
| 9.3. Комбіноване лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку                                      | 225 |
| 9.4. Лікування субмукозної лейоміоми матки   | 229 |
| 9.5. Результати використання променевих методів діагностики в моніторингу динаміки лікування лейоміоми матки | 232 |
| АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ   | 239 |
| ВИСНОВКИ   | 287 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ   | 292 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ  | 294 |
| ДОДАТОК А  | 336 |
| ДОДАТОК Б  | 341 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

|       |   |  |
|-------|---|--|
| абс.ч | – | абсолютне число                          |
| аГнРГ | – | агоністи гонадотропін рилізінг гормону   |
| АМК   | – | аномальна маткова кровотеча              |
| ВМС   | – | внутрішньоматкова система                |
| ВООЗ  | – | Всесвітня організація охорони здоров'я   |
| ГМК   | – | гладком'язова клітина                    |
| ГРВЗ  | – | гостре респіраторне вірусне захворювання |
| ГРС   | – | гістерорезектоскопія                     |
| ГС    | – | гістероскопія                            |
| ДДМЗ  | – | доброякісна дисплазія молочних залоз     |
| ДЕАс  | – | дегідроепіандростерону сульфат           |
| ДНК   | – | дезоксірибонуклеїнова кислота            |
| ЕМА   | – | емболізація маткових артерій             |
| ЕФР   | – | епідермальний фактор росту               |
| ЗГЕ   | – | зовнішній генітальний ендометріоз        |
| ІПСШ  | – | інфекції, що передаються статевим шляхом |
| ІПФР  | – | інсуліноподібний фактор росту            |
| ІР    | – | індекс резистентності                    |
| ІТК   | – | індол-3-карбінолу                        |
| КДК   | – | колірне доплерівське картування          |
| КМ    | – | консервативна міомектомія                |
| КОК   | – | комбінований оральний контрацептив       |
| КУО   | – | колонієутворюючі одиниці                 |
| ЛГ    | – | лютеїнізуючий гормон                     |
| ЛМ    | – | лейоміома матки                          |
| ЛТ    | – | лапаротомія                              |
| МА    | – | маткова артерія                          |

|            |   |  |
|------------|---|--|
| МВ         | – | міоматозний вузол                                  |
| МЗ         | – | молочні залози                                     |
| МКАТ       | – | моноклональні антитіла                             |
| МКХ        | – | міжнародна класифікація хвороб                     |
| МОЗ        | – | Міністерство охорони здоров'я                      |
| МРТ        | – | магнітно-резонансна томографія                     |
| МР-тип     | – | магнітно-резонансний                               |
| МСГ        | – | метросальпінгографія                               |
| МЦ         | – | менструальний цикл                                 |
| НЛФ        | – | недостатність лютеїнової фази                      |
| НСТ-тест   | – | тест-відновлення нітросиньоготетразолію            |
| ОМТ        | – | органи малого таза                                 |
| ПЛР        | – | полімеразна ланцюгова реакція                      |
| ПМС        | – | передменструальний синдром                         |
| РНК        | – | рибонуклеїнова кислота                             |
| РП, PR     | – | рецептори до прогестерону                          |
| СПКЯ       | – | синдром полікістозних яєчників                     |
| ТТГ        | – | тиреотропного гормону                              |
| УЗД        | – | ультразвукове дослідження                          |
| ум.од.     | – | умовні одиниці                                     |
| УПА        | – | уліпристалу ацетат                                 |
| ФР         | – | фагоцитарний резерв                                |
| ФСГ        | – | фолікулостимулюючий гормон                         |
| ХЗЗОМТ     | – | хронічні запальні захворювання органів малого таза |
| ШКТ        | – | шлунково-кишковий тракт                            |
| $C_{\max}$ | – | максимальна систолічна швидкість                   |
| ERK        | – | кіназа, регульована позаклітинним сигналом         |
| FIGO       | – | міжнародна федерація акушерів-гінекологів          |
| HIFU       | – | фокусований ультразвук високої частоти             |

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| Ig A, Ig G, Ig M, | – | імуноглобуліни                                   |
| IL                | – | інтерлейкин                                      |
| Ki-67             | – | маркер апоптозу                                  |
| MEK               | – | активована мітогеном протеїнкіназа               |
| miR               | – | макрофагальний запальний білок                   |
| NPV               | – | зона некрозу                                     |
| OR                | – | відношення шансів                                |
| SPRM              | – | селективні модулятори прогестеронових рецепторів |
| TNF               | – | фактор некрозу пухлини                           |
| MMP               | – | металопротеїназа                                 |
| p53               | – | фактор транскрипції, що регулює клітинний цикл   |
| sIg A             |   | секреторний імуноглобулін А                      |

Локуси: TNF- $\alpha$  rs 1800629, ESR1 T397C, ESR1 A351G, PGR Progens, TP53 4ex, G199C, TP53 6 int G13494A

Генотипи: GG, GA, AA, TT, TC, CC, GC, T1/T1, T1/T2, T2/T2

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Захворюваність лейоміомою матки продовжує залишатися стабільно високою і не спостерігається тенденції до зниження. Дану патологію виявляють у 30-35% жінок репродуктивного віку, і у 1/3 з них це захворювання стає симптомним. Поява маткових кровотеч, больового синдрому, порушення фертильності, невиношування вагітності істотно знижують якість життя жінок. Звідси приходить розуміння масштабу проблеми, того, наскільки велике число жінок щорічно стикається з цим захворюванням [1-4].

Необхідно враховувати і той факт, що лейоміома матки в 50-70% випадків при захворюваннях матки є показом до гістеректомій. Важливо пам'ятати, що наявність швидкозростаючої лейоміоми матки у жінок фертильного віку, для яких життєво важливим є можливість органозберігаючого лікування [5, 6].

Незважаючи на пильну увагу вчених до вивчення аспектів етіології та патогенезу лейоміоми, ініціатор росту пухлини досі залишається невідомим, відсутня єдина, прийнята наукою теорія патогенезу лейоміоми матки [7-9].

У зв'язку з цим, до теперішнього часу не розроблено загальний алгоритм обстеження жінок з лейоміомою матки для виділення груп пацієнток, яким потенційно може загрозувати проведення гістеректомії [10, 11]. Ситуація, що склалася не дозволяє поліпшити якість життя і репродуктивне здоров'я значної частини жіночого населення. Тому впровадження простих за виконанням, неінвазивних (або малоінвазивних), але досить інформативних методів діагностики зазначеної патології, які можна було б широко використовувати з метою прогнозування виникнення та росту лейоміоми матки, має велике наукове і практичне значення.

Численними клініко-лабораторними дослідженнями доведено, що естрогени стимулюють ріст лейоміоми матки, виконуючи тригерну роль і створюючи сприятливий фон для прояву прогестеронової активності.

Естрогени та прогестерон, а також їх відповідні рецептори мають значний вплив на ріст лейоміоми матки, і їх дія опосередкована факторами росту, цитокінами, хемокінами [12, 13].

Прогрес в дослідженнях факторів навколишнього середовища, в тому числі способу життя та можливих соціально-економічних параметрів, генетики, епігенетики на перебіг лейоміоми матки поглибили наші знання про патобіологію матки, але її етіологія все ще залишається неповністю зрозумілою [14, 15]. Тому існує необхідність подальшого вивчення факторів ризику і патогенезу лейоміоми матки, визначення молекулярних механізмів виникнення пухлини з метою виявлення нових можливостей неінвазивної ефективної довгострокової терапії, розробки мінімально інвазивних методів лікування та профілактичних заходів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» (№ держреєстрації 01.14U003086), «Дослідити механізми впливу консервативного і хірургічного лікування лейоміоми матки на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку» (№ держреєстрації 01.17U004535).

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

**Завдання дослідження:**

1. Встановити питому вагу лейоміоми матки та її поєднання з іншою патологією в структурі гінекологічної захворюваності у жінок Хмельницького регіону з порушеннями репродуктивної функції.
2. Визначити стан репродуктивного здоров'я у жінок з лейоміомою матки.
3. Встановити особливості клінічного перебігу, зміни психоемоційного стану та якості життя жінок з лейоміомою матки.
4. Дослідити анатомо-функціональний стан та особливості кровотоку органів малого таза у жінок з лейоміомою матки за результатами ехографічних, ендоскопічних, променевих методів досліджень.
5. Визначити особливості мікробіоценозу статевих шляхів, стан системного та місцевого імунітету у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.
6. Провести комплексний аналіз гормонального профілю у жінок з лейоміомою матки (гіпофіз, яєчники, щитовидна залоза, наднирники).
7. Дослідити морфофункціональний стан органів-мішеней на основі аналізу імуногістохімічних маркерів проліферації та апоптозу з метою визначення тактики реабілітації репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.
8. Проаналізувати молекулярно-генетичні та епігенетичні фактори розвитку лейоміоми матки, вплив поліморфізмів генів рецепторів статевих гормонів та апоптозу на ризик виникнення захворювання і перебіг патологічного процесу.
9. На основі отриманих результатів розробити диференційовану поетапну систему діагностичних та лікувально-профілактичних заходів по збереженню і відновленню репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.

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

*Предмет дослідження* – клінічний перебіг захворювання, анатомо-функціональний стан органів малого таза, мікробіоценоз статевих шляхів,



гормональний та імунний статуси, морфо-функціональний стан ендометрія та лейоматозних вузлів, молекулярно-генетичні маркери розвитку лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

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

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

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

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

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

Уточнені зміни гормонального профілю пацієток з лейоміомою матки, які залежать від стану репродуктивної системи і супутньої ендокринної патології. Доведено, що лейоміома матки перебігає на тлі значних порушень

мікроекології статевих шляхів та імунної системи, що потрібно враховувати при побудові стратегії ведення пацієток.

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

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

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

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

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

Запропонований діагностичний алгоритм дозволяє виявити супутню патологію, вчасно корегувати зміни і підвищує ефективність лікування в цілому. Обґрунтовано необхідність генетичного обстеження і запропоновані схеми терапії для різних варіантів досліджуваних генів, що мінімізує неефективність консервативної терапії.

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

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертаційної роботи впроваджено в роботу установ: м. Києва, м. Хмельницького та Хмельницької області.

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб лікування пацієток з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки» № 363 в 2017 році.

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

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта,

клініка, наука» (Одеса, 2017); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); пленумі асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); III Міжнародному конгресі «Планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я нації» (Київ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, Яремче, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», присвяченій пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича (Чернівці, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гіперпроліферативних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку» (Київ, 2018); науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2020); науково-практичній конференції «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2021).

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

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

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

#### 1.1. Дефініція, розповсюдженість та епідеміологія лейоміоми матки

Лейоміома матки є однією з найбільш поширених доброякісних пухлин жіночих статевих органів, частота розповсюдження якої серед гінекологічних хворих сягає 20-77 % жінок [16-19].

За даними світової статистики, поширеність міоми матки коливається в широких межах. Захворювання виявляється у 15% жінок старше 30 років, у 50% старше 35 років і набагато частіше в старших вікових групах. На сьогодні відзначається тенденція до збільшення частоти розвитку міоми у жінок фертильного віку [20, 21].

Частота захворювання в основному залежить від віку: ранній репродуктивний період – 4-14,9% [22], пізній репродуктивний період – 30-40%, пери- та постменопауза – 40-65% [23, 24]. Зрідка міома матки виявляється в дитячому і підлітковому віці, хоча в останні роки має місце тенденція до «омолодження» – початок захворювання у більш ранньому віковому періоді [25]. Поряд з тенденцією більш раннього виникнення патології також відзначається зростання захворюваності на міому матки. Середній вік виявлення міоми матки складає 32-33 роки, при середньому періоді розвитку пухлини п'ять років [26].

Якщо в 1960-1970-і роки захворювання частіше реєструвалося в пізньому репродуктивному віці і пременопаузі, то в останні роки простежується тенденція до виявлення міоми матки і необхідності її лікування в більш молодому віці. За даними авторів, навіть у підлітків при маткових кровотечах вона виявляється в 5-7% випадків. Міома матки становить до 30% гінекологічних захворювань, займаючи друге місце після запальних процесів в органах репродуктивного тракту жінок [27].

Згідно з даними, представленим в клінічних рекомендаціях, при ретельному обстеженні міому можна виявити у 77% жінок в популяції. При цьому за останні 40 років захворювання неабияк «помолодшало»: його поширеність у жінок у віці до 30 років зросла з 2 до 12,5%. [28].

Автори протоколу роблять особливий акцент на тому, що симптоматику спостерігають лише у кожній четвертій пацієнтки з міомою матки; у решти хворих перебіг безсимптомний. Колеги з США в дослідженні 2013 року виявили, що поширеність безсимптомної міоми у жінок віком від 18 до 30 років становить 43-57% [23]. Між тим, безсимптомний перебіг процесу може бути критичним для фертильної функції. Доведено, що міому матки діагностують у кожній п'ятій жінки з безплідністю [29].

Лейоміома зустрічається у 77% жінок і має расову різницю. Майже 70% білих жінок і понад 80% чорношкірих мали хоча б одну фіброму. Деякі дослідження вважають, що ця різниця пов'язана з рівнем вітаміну D, який природньо є вищим у жінок з темною шкірою. Однак ця гіпотеза є дискусійною. Крім того, у чорношкірих жінок підвищений рівень ароматази та підвищений рівень естрогену в тканинах. Поширеність клінічно значущої міоми має пік у періоди перименопаузи та зменшується після менопаузи [30-33]. Цікаво, що темпи зростання також пов'язані з расою. У білих жінок були значно нижчі темпи зростання ЛМ, коли вони наближалися до менопаузи, тоді як темпи зростання у жінок Афро-Америци залишалися незмінними [34].

Дані літератури показали, що від 5,4 до 77% жінок мають міоми, залежно від досліджуваної популяції чи застосованих діагностичних методів [35]. Дослідження, проведені за допомогою ультразвуку, підтвердили, що поширеність міоми в Європі є нижчою, ніж у США, і це, ймовірно, пов'язано з расовими відмінностями [36]. Поширеність міоми значною мірою недооцінювалася в попередніх епідеміологічних дослідженнях, які зосереджувались переважно на симптоматичних міомах [37]. За допомогою використання більш досконалих неінвазивних методів візуалізації, таких як 3D-4D ультрасонографія (США), епідеміологічні дослідження стали більш

точними за останні два десятиліття [37, 38] повідомили про меншу поширеність міоми на 10,7% у жінок, які обстежувались у першому триместрі вагітності.

Дані про епідеміологічні фактори, пов'язані з ризиком міоми не повністю зрозумілі [37]. До таких факторів належать вік, раса, індекс маси тіла (ІМТ), спадковість, репродуктивні фактори, статеві гормони, ожиріння, спосіб життя (дієта, споживання кофеїну та алкоголю, куріння, фізичні навантаження та стрес), екологічні та інші впливи [39, 40].

**Вік.** Ризик розвитку міоми збільшується з віком. Міоми не виникають до статевого дозрівання, а частота їх зменшується в період менопаузи [41]. Міоми діагностуються у 20-25% жінок репродуктивного віку та 30-40% жінок старше 40 років [42]. Жінки з більш раннім віком менархе мають більший ризик розвитку міоми матки. Слід очікувати, що пізня менопауза збільшує ризик виникнення міоми через триваліший вплив гонадальних стероїдів. Однак епідеміологічних даних щодо цього все ще недостатньо [37]. Клінічна захворюваність міомою з точки зору симптоматичного захворювання, що потребує лікування, є найбільш частою в перименопаузі, тоді як після менопаузи вона швидко зменшується [43].

**Расова належність.** Міоми найчастіше зустрічаються у жінок чорної раси, а найрідкісніші – у жінок азіатської раси [24]. Дані щодо расових особливостей, відмінних від кавказьких та афроамериканських жінок, обмежені [37, 44]. Laughlin et al. [45] визначили таку поширеність: 18% у чорношкірих, 8% у білих жінок, 10% у латиноамериканських жінок та 13% у групі «інших», що складаються здебільшого з азіатських жінок. ЛМ у чорношкірих жінок діагностувалася в молодшому віці, часто є множинною, більшою та супроводжується більш важкими симптомами, ніж у інших етнічних груп [41]. Таким чином, чорношкірі жінки піддаються гістеректомії та міомектомії у більш ранньому віці, ніж білі жінки [24]. Регресія міоми після вагітності зустрічається частіше у білих жінок, ніж у чорних [38].



Точні причини расових варіацій міоми здебільшого невідомі. У літературі можливою причиною цього явища є расові відмінності біосинтезу та / або метаболізму естрогенів [41]. Аберрантна експресія мікро-РНК – ще один можливий молекулярний механізм, що бере участь у розвитку міоми [44]. Інші причини, проаналізовані в літературі, включають генетичну схильність, спосіб життя, харчові звички та стрес [40, 44, 46-49].

**Генетична схильність.** Генетичні фактори можуть відігравати значну роль у розвитку міоми [24]. Виникнення множинних міом в одній матці означає, що спадковість відіграє важливу роль у розвитку міоми, через що деякі жінки мають більшу схильність, ніж інші. Існування так званих «сімейних міом» [50], описаних у літературі, свідчить про родинну схильність. Uimari та ін. [50] у Фінляндії зауважили, що у випадках сімейних міом вони діагностувались у більш ранньому віці і частіше це були множинні міоми, тому вони, зазвичай, піддавалися гістеректомії в молодшому віці. Близнюкові дослідження виявили більший ризик утворення міоми у монозиготних, ніж у дизиготних близнюків [24]. Цитогенетичний аналіз клітин міоми довів наявність специфічних для пухлини хромосомних порушень приблизно у 40% зразків. Цитогенетичний аналіз множинних міом однієї матки може показати різні хромосомні зміни, що може означати, що кожна міома розвивається незалежно і що певні ділянки геному можуть бути залучені до патогенезу міоми [24].

Оскільки генетичні аналізи підтримали ідею генетичного компонента при схильності до міоми, Eggert et al. [51] провели генотипування та проаналізували панель з одноядерними нуклеотидними поліморфізмами (SNP) у 261 родинях сестер-пар, уражених міомами, у дослідженні Finding Gens for Fibroids.

**Стиль життя.** Спосіб життя, такі як дієта, вживання кофеїну та алкоголю, куріння, фізичне навантаження та стрес, мають потенційний вплив на формування міоми та їх зростання [52].

**Дієта.** Результати дослідження впливу дієти на розвиток ЛМ є непереконливими [37]. Відмінності в харчуванні могли частково пояснити расові відмінності. В афро-американських жінок міоми частіші, бо вони споживають менше фруктів, овочів, вітамінних та мінеральних добавок [46, 47]. Показано, що дієтичні фактори сприяють розвитку симптоматичної міоми [52]. Ризик формування міоми є трохи вищим у жінок, які вживають їжу з більш високим глікемічним індексом. Вітаміни А і D є потенційними захисними факторами.

**М'ясо.** Поточні дані демонструють позитивний зв'язок між дієтою, багатою на червоне м'ясо, та захворюваністю на міому [53]. Chiaffarino та ін. [54] провели дослідження в Італії, яке продемонструвало, що жінки з міомою більш часто вживали яловичину, інше червоне м'ясо та шинку та менше зелені овочі, фрукти та рибу. Wise та ін. [48] опублікував результати щодо співвідношення харчового жиру в їжі та ризику міоми у афроамериканських жінок, підтвердивши підвищений ризик, пов'язаний із прийомом омега-3 довголанцюгових жирних кислот, зокрема морських жирних кислот (MFA). Темно-м'ясна риба була основним джерелом харчування у цьому дослідженні. Тим не менш, загальний ризик виникнення міоми не був пов'язаний із загальним споживанням підтипів жиру та жиру в цьому дослідженні.

**Вітамін D.** Гіповітаміноз D постулюється як потенційний фактор ризику формування міоми [55]. Вітамін D – це жиророзчинний стероїд, що утворюється в шкірі з молекули-попередника після впливу сонячних променів або припускається в дієтичних продуктах (іноді штучно збагачених вітаміном D). Лабораторні та тваринні моделі свідчать, що 1,25-дигідроксिवітамін D3 пригнічує ріст міоми та індукує апоптоз [56]. Baird et al. [55] зробили висновок, що жінки з достатньою кількістю вітаміну D мають низький ризик виникнення міоми порівняно з жінками з дефіцитом вітаміну D, і це було показано подібним як для чорношкірих, так і для білих жінок.

Афро-американські жінки, які мають більшу частоту дефіциту вітаміну D, також мають більшу частоту міоми.

**Кофеїн та алкоголь.** Дані літератури свідчать, що і кофеїн, і алкоголь можуть змінювати рівень ендогенного гормону [37, 57]. Доведено, що споживання алкоголю збільшує ризик виникнення міоми [57, 58]. Позитивна асоціація між вживанням алкоголю та ризиком міоми була підтверджена у японських жінок [58]. Wise та ін. [57] визнали асоціацію сильнішою при споживанні пива, а не вина. Chiaffarino та ін. [54] в Італії не помітили жодної асоціації між ризиком міоми та вживанням кави, чаю або загального споживання алкоголю. Причиною відсутності такої асоціації може стати той факт, що вино складало понад 90% алкоголю в цьому дослідженні.

**Фізична активність.** Є небагато досліджень, що представили вплив фізичних навантажень на ризик розвитку міоми. Незважаючи на це, знижений ризик формування міоми визначався у жінок, які займаються фізичними вправами та мають нормальну масу тіла [53]. У жінок, які регулярно займаються фізичними вправами, ризик виникнення міоми нижчий порівняно з жінками, які не займаються фізичними вправами [37].

**Стрес.** Стрес також може бути потенційним фактором ризику формування міоми [59, 60]. Стрес може призвести до утворення міоми внаслідок підвищення рівня естрогену і прогестерону, завдяки впливу на активацію гіпоталамо-гіпофізарної системи вивільнення кортизолу [60]. Наприклад, у чорношкірих жінок, які пережили стрес внаслідок расової дискримінації, частіше виникають міоми. Потенційними причинами цієї асоціації є велике споживання алкоголю, неправильне харчування та ожиріння [59]. У азіатського населення не було зафіксовано зв'язку між міомою та стресом, депресією та почуттями тривоги [52].

Хоча, міому не розглядають як провідну причину порушення фертильності, вона може мати згубний вплив як на зачаття, так і на перебіг вагітності і пологів. Головна загроза цієї доброякісної (в переважній більшості випадків) пухлини полягає навіть не у впливі на фертильність —

діагноз міоми матки виступає основною причиною гістеректомії в світі. В нашій країні більше половини всіх гістеректомій виконують з приводу міоми.

Число оперованих з приводу міоми матки жінок в різних стаціонарах варіює від 41 до 74% [61, 62]. Наявність цього захворювання на сьогоднішній день у всьому світі залишається одним з провідних показань для гістеректомії [63, 64]. У той же час, в сучасній гінекологічній практиці в останнє десятиліття відзначається виражена спрямованість на проведення органозберігаючих і менш травматичних оперативних втручань у пацієнок з міомою матки [65, 66].

У США цей показник є нижчим, але не набагато — близько третини подібних органонезберігаючих втручань, близько 200 тис. операцій щороку. Особливо гостро питання про оперативне втручання стоїть у жінок, які ще не реалізували свою репродуктивну функцію. Міома матки також може бути чинником ризику зниження фертильності або навіть безплідності [67, 68]. Разом з тим, роль міоми матки в розвитку безплідності досі не визначена, так як відомі численні випадки вагітності з благополучним результатом при множинній міомі матки, навіть великих розмірів. Однак первинна безплідність у хворих з міомою матки відзначається в 18-24% випадків, вторинна – в 25-56% [9, 69, 70].

В епоху еколого-репродуктивного дисонансу жінки схильні свідомо відкладати дітонародження на більш пізній термін, ризикуючи при цьому «набрати багаж» гінекологічних захворювань — включаючи міому, — які згодом можуть негативним чином позначитися на фертильності. В цілому ж, незалежно від реалізації репродуктивних планів симптоми міоми матки серйозно знижують якість життя за рахунок маткових кровотеч, болю і проблем, пов'язаних з порушенням функцій сусідніх органів внаслідок їх здавлення.

Так, в ході дослідження проведеного в Канаді у 2539 пацієнок у вікових групах від 14 до 50 років, діагноз лейоміома був виставлений та верифікований лише в 5,9% випадків, причому більш ніж у 55% жінок, у

яких не був виставлений діагноз «міома матки», були діагностовані міоматозні вузли при ультразвуковому обстеженні, а в разі застосування гістоморфологічних методів вивчення матеріалу, отриманого в ході гістеректомії, виявлення міоми матки досягає 68% [71]. Автори припускають, що вплив фактора расової належності на поширення міоми матки пов'язаний: по-перше, з різними соціально-економічними факторами і відмінностями в менталітеті; по-друге, з генетичними характеристиками індивідуумів європеїдної раси і афроамериканців [72].

Близько 70% оперативних втручань проводиться з приводу ЛМ, причому на частку радикальних операцій припадає 75-91,3% [73], з них майже 31,4% в репродуктивному віці. Середній вік пацієток, яким проводиться гістеректомія з приводу ЛМ, становить  $(38 \pm 4,14)$  років.

Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США наводить наступні дані про те, що в Сполучених Штатах щорічно здійснюється в середньому 650 000 тотальних гістеректомій (більше 50 % припадає на ЛМ) і приблизно 50 000 органозберігаючих консервативних міомектомій у 75% випадків у пацієток репродуктивного віку. При всьому цьому, економічні витрати держави на радикальні операції, медикаментозне лікування і реабілітацію жінок з ЛМ варіюють від 6,1 млрд до 36,3 млрд доларів [74].

Незважаючи на високу поширеність лейоміоми, епідеміологічні дані щодо факторів ризику цього захворювання є обмеженими [75]. Ранній початок менархе (до 10-річного віку) згадується як фактор ризику, тоді як менархе старше 16 років, схоже, знижує той самий ризик [76, 77]. Жирова тканина є одним із джерел ароматази, де андрогени надниркових залоз та яєчників перетворюються на естрогени. Насправді в жировій тканині обидва ферменти, які перетворюють андрогени в естрогени (ароматаза CYP19 та 17- $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназа I типу), надмірно експресуються [78], тому ожиріння вважається вагомим фактором ризику розвитку лейоміоми. Воно може призводити до посилення вироблення естрогенів та зниження синтезу

глобуліну, що зв'язує статевий гормон [76]. Більше того, ризик лейоміоми збільшувався на 21% із кожним збільшенням маси тіла на 10 кг [79].

Протилежний ефект має паління. Кілька досліджень виявили, що нікотин пригнічує ароматазу. Куріння також впливає на шлях 2-гідроксилювання метаболізму естрадіолу, що може призводити до зниження біодоступності тканин-мішеней естрогену [80]. Під час вагітності лейоміома неминуче зростає. Проте, спонтанна редукція ЛМ виявлена майже у 80% жінок впродовж 6 місяців після пологів [19].

Неоднозначні дані співіснують про зв'язок між комбінованими оральними контрацептивами (КОК) та зростанням частоти ЛМ. Це можна пояснити різним вмістом естрогенів та типом прогестерону в кожному конкретному препараті КОК [81]. У багатьох дослідженнях доведено коморбідність ЛМ та інших захворювань. Є припущення, що ЛМ спричиняє гіпертонію як наслідок обструкції сечових шляхів великими пухлинами. Крім того, запальний процес або інфекційні захворювання можуть бути пов'язані з розвитком деяких новоутворень. Наприклад, у дітей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини, спостерігається збільшення захворюваності як лейоміомою, так і лейоміосаркомою в декількох органах. Гіперінсулінемія розглядається як фактор ризику, оскільки інсулін може впливати на розвиток ЛМ шляхом впливу на проліферацію клітин гладких м'язів міометрія або за рахунок підвищення рівня циркулюючих гормонів яєчників [82].

Тобто, наявність лейоміоми матки може призводити до порушень репродуктивного здоров'я жінок, стає причиною безплідності (як первинної, так і вторинної). Поряд із цим, її наявність може впливати на якість життя пацієнтки через появу надмірних маткових кровотеч, больового синдрому та порушень функції суміжних органів. З іншого боку, за наявності міоми матки відзначається ускладнений перебіг вагітності, високий ризик репродуктивних втрат, аномалій пологової діяльності та післяпологових ускладнень [83, 84].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню преморбідного фону, патогенезу, діагностики та лікування лейоміоми матки,

багато питань залишаються неурочненими, трактування отриманих результатів неоднозначним і навіть суперечливим. На сьогоднішній день немає чіткого уявлення про механізми розвитку доброякісного пухлинного процесу в міометрії. Також відсутні чіткі та надійні критерії, що дозволяють своєчасно діагностувати і прогнозувати темп і характер росту лейоміоми матки. Створення таких критеріїв дасть можливість правильно вибрати тактику ведення хворих [85, 86].

Всі вищенаведені дані щодо розповсюдженості серед жіночого населення різних вікових груп великої кількості частоти поєднання доброякісних гіперпроліферативних захворювань матки вказують на необхідність проведення подальших наукових пошуків.

## 1.2. Особливості клінічного перебігу, класифікація маткової лейоміоми. Сучасні принципи діагностики

ЛМ тривалий час може протікати практично безсимптомно [73]. Клінічна картина тісно корелює з локалізацією, розмірами та кількістю вузлів [87].

Найбільш часті симптоми – це ниючі болі внизу живота, часте сечовипускання, рясні тривалі менструації та інше [87].

А основні клінічні симптоми ЛМ, у вигляді аномальних маткових кровотеч, тазового болю, залізодефіцитної анемії, прискореного сечовипускання і диспареунії, істотно впливають на стан здоров'я і якість життя жінок [88-91].

За літературними даними, найбільш значимими факторами ризику розвитку ЛМ виступають: надмірна маса тіла, перенесені запальні захворювання органів малого таза, часті внутрішньоматкові втручання. Поєднання дисгормональних захворювань ендо- і міометрія, а також стромальної тканини (компонентів екстрацелюлярного комплексу) не випадкове, про що свідчать особливості преморбідного фону, схожість

клінічних проявів, а також патогенетичні особливості міоми матки, генітального ендометріозу і гіперпластичних процесів ендометрія, обумовлені ідентичністю факторів ризику їх розвитку.

**Класифікація.** Відсутність стандартизованої номенклатури та класифікації ускладнює стандартизацію клінічної допомоги та дослідження. Традиційно класифікація лейоміоми базується на типі росту та розташуванні всередині матки [75].

Існує чотири основні типи лейоміоми, класифікованих головним чином за місцем розташування в матці: 1) субсерозна (розташована безпосередньо під серозною поверхнею); 2) інтрамуральна (зустрічаються насамперед у межах товстого міометрія); 3) підслизова (розташована під ендометрієм); 4) педункульована (фіброми, що ростуть на невеликій ніжці, яка з'єднує їх із внутрішньою або зовнішньою стінкою матки).

Найбільш часто зустрічається інтрамуральна лейоміома матки. Більше того, пухлина може виникати в шийці матки (приблизно в 8% випадків), і рости вона може в напрямку між прошарками широкої зв'язки (інтралігаментарний варіант лейоміоми).

Лейоміоми можуть бути поодинокими і множинними. Якщо матка містить занадто багато утворень для підрахунку, це називається дифузним лейоміоматозом матки. Однак, при кожній локалізації множинні пухлини характеризуються наявністю внутрішньопухлинної перетинки [92]. Також у клінічній практиці існують окремі та деталізовані Європейським товариством гінекологічної ендоскопії (ESGE) субмокозні лейоміоми. Це може бути корисно при виборі терапевтичної тактики, включаючи хірургічний підхід.

Найбільш широко застосовується системна класифікація, яка розподіляє лейоміоми на три підтипи відповідно до пропорції діаметра ураження, що знаходиться в міометрії, як правило, визначається сонографією або гістероскопією. Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) використовує ту саму систему класифікації причин аномальних маткових кровотеч, але додає деякі додаткові категорії [93].



**Симптоми.** Більшість випадків лейоміоми є безсимптомними, отже, їм приділяється менше клінічної уваги, а пухлини часто залишаються недіагностованими [94]. Повідомлялося, що у скандинавських жінок безсимптомний перебіг сягає 7,8%, тоді як у США майже 40% у білих пацієнтів та понад 60% у жінок африканського походження в тій самій віковій групі [93].

Симптоми часто залежать від розміру, локалізації та кількості міом. Клінічний перебіг можна розділити на три основні групи симптомів: аномальні кровотечі, тиск/біль та репродуктивні проблеми.

Зазвичай лейоміоми сильно васкуляризовані (особливо в псевдокапсулі) і тому часто асоціюються з менорагією. Одне дослідження показало, що 30% пацієнтів мали це ускладнення. Діапазон коливався від 17 до 62%. Після менорагії найпоширенішим симптомом аномальної кровотечі є тривала вагінальна кровотеча. Зазвичай вона виникає при субмокозній лейоміомі, оскільки фіброми руйнують порожнину ендометрія [75].

Оскільки лейоміома є тканиною, яка росте назовні, вона може механічно тиснути на оточуючі органи і нерви, супроводжуючи суб'єктивне відчуття тяжкості, тиску або тупий біль. Часто ці симптоми поєднуються з іншими і створюють комплекс розладів. Розташування лейоміоми на передній стінці може викликати сечові симптоми, а на задній – запор.

Іноді гострі болі можуть бути пов'язані з лейоміоматозом. Окрім того, біль може бути симптомом дегенерації фіброми (зазвичай некрозу). Дані досліджень показують, що 42% жінок із хронічним болем, що потребує лапароскопії, мали лейоміоматоз [30, 75].

Лейоміома може бути причиною безплідності.

За оцінкою захворюваності на лейоміому частка жінок із незрозумілою безплідністю становить від 1 до 2,4%. Це може бути викликано викривленням порожнини матки, непрохідністю маткових труб або шийки матки, перебудовою ендометрію, судинними змінами, які перешкоджають імплантації.

Підслизова міома частіше є причиною безплідності. Вона супроводжується зниженням маркерів сприйнятливості ендометрія (НОХА10, НОХА11 та ВТЕВ1) та зниженням концентрації глікоделіну та інтерлейкіну-10 у фазі лютеїнізації в ендометрії [95]. Так само лейоміома може перешкоджати міграції сперми та транспорту ембріонів, змінюючи нормальну скоротливість матки [96].

Субсерозні міоми незначно підвищують ризик передчасних пологів. Більшість жінок, які мають маткову лейоміому, матимуть нормальний результат вагітності [97].

Саркоматозна трансформація лейоміоми рідкісна, і, як вважається, вона має місце не більше ніж у 0,1% хворих. Процес частіше зустрічається у жінок в постменопаузі і може представляти собою кровотечу або біль, пов'язаний зі збільшенням матки. Іноді публікуються поодинокі випадки з гіпотезою трансформації ЛМ у злоякісну пухлину, але вони все ще обговорюються [75].

При лейоміомах різної локалізації можливі такі процеси, як атрофія, крововилив, фіброз та кальцифікація. Вони відповідають процесам дегенерації: гіалінової (локальний чи генералізований гіаліноз (найбільш розповсюджений тип дегенерації, що зустрічається приблизно у 60% випадків), кістозної (5%), міксоїдної (загалом не розповсюдженої, хоча за даними деяких авторів поширеної більше ніж у 50%), геморагічної (геморагічний інфаркт), який може обумовлювати гострий живіт у жінок з ЛМ [98].

Міома матки може бути пов'язана з безплідністю, і деякі фахівці рекомендують жінкам з безплідністю видалення вузлів [99]. Однак, немає рандомізованих контрольованих досліджень, що підтверджують користь міомектомії для покращення фертильності [100]. Один метааналіз включав два дослідження, які показали поліпшення частоти спонтанного зачаття у жінок, які перенесли міомектомію з підслизовою міомою (відносний ризик [OR] = 2,034; 95% довірчий інтервал [CI], 1,081 до 3,826; P = 0,028). Однак, статистично значущої різниці у тривалості вагітності / народженні здорових

дітей не відмічено. Жінки з інтрамуральною міомою не мали відмінностей у частоті вагітності після перенесеної міомектомії. Хоча дослідження мали суперечливі результати щодо зміни розміру фіброми під час вагітності [101, 102], велике ретроспективне дослідження жінок з міомою матки виявило значне збільшення ризику кесарського розтину порівняно з контрольною групою (33,1% проти 24,2%), а також збільшувався ризик виникнення передлежання плаценти (5,3% проти 3,1%), передчасного відходження навколоплідних вод (3,3% проти 2,4%), пологів до гестації 37 тижнів (15,1% проти 10,5%) та внутрішньоутробної загибелі плода із обмеженням росту (3,9% проти 1,5%). Таким чином, міома у вагітних вимагає додаткового нагляду для матері та плода.

У післяпологовому періоді жінки з фібромою мають підвищений ризик післяпологової кровотечі, що є наслідком підвищеного ризику атонії матки [103].

Ризик малігнізації міоми матки дуже низький. Частота лейоміосаркоми спостерігається приблизно у однієї з 400 (0,25%) жінок, які перенесли операцію з приводу міоми. Оскільки природний перебіг міоми передбачає ріст і регресію, збільшення міоми не є показанням до її видалення [104, 105].

**Діагностика.** Оцінка міоми ґрунтується, головним чином, на наявних у пацієнтки симптомах: патологічні менструальні кровотечі, тазові болі або ознаки, що свідчать про анемію. Фіброми іноді виявляються у безсимптомних жінок під час рутинного тазового дослідження або випадково під час УЗД [105].

У Сполучених Штатах ультрасонографія є найкращою методикою для діагностики лейоміоми [106].

Трансвагінальна ультрасонографія має чутливість від 90% до 99% для виявлення міоми матки, однак вона є малочутливою для діагностики дрібних міом [107, 108].

Додавання соногістерографії або гістероскопії покращує чутливість виявлення підслизової міоми [109].

Не існує надійних засобів для диференціації доброякісних від злоякісних пухлин без патологічної оцінки. Деякі предиктори злоякісності при магнітно-резонансній томографії включають вік старше 45 років (OR = 20), внутрішньопухлинний крововилив (OR = 21), потовщення ендометрія (OR = 11), гетерогенність зваженого T2 (OR = 10), менопаузальний вік (OR = 9,7) та неміометріальне походження (OR = 4,9) [108, 110].

Факторами ризику лейоміосаркоми є збільшення віку та використання тамоксифену [111, 112], що має наслідки для хірургічного лікування міоми.

**Діагностика лейоміоми. Тазове дослідження.** При обстеженні таза виявляється збільшена матка або утворення. Якщо є підозра на ЛМ і жінка повідомляє про сильні менструальні кровотечі, оцінка гемоглобіну дозволить виявити залізодефіцитну анемію.

**Ультрасонографія.** Це золотий стандарт для виявлення ЛМ. Його широка доступність дозволяє легко та недорого підтвердити діагноз майже в усіх випадках. Більше того, ультрасонографія після інсталяції фізіологічного розчину в порожнину матки може окреслити субмукозні міоми і вказувати на близькість інтрамуральних міом до порожнини ендометрію, що підтверджено в роботі Seshadri et al. [113]. З появою технології 3D-візуалізації було значно покращено якість дослідження патології міометрія завдяки його здатності реконструювати корональну площину матки, як вважають Andreotti та Fleischer, а також Wong et al. в своїх дослідженнях [114, 115].

**Гістероскопія (ГС)** може знадобитися для диференціації внутрішньопорожнинної міоми та великих поліпів ендометрію [116, 117]. ГС зазвичай проводиться в амбулаторних умовах і не потребує анестезії.

Ультрасонографію із вливанням сольових розчинів та діагностичну ГС слід розглядати як додаткове обстеження, коли показана ГС міомектомія. Звичайно, у разі нерегулярної кровотечі або у пацієнта є фактори ризику гіперплазії ендометрія (ожиріння, хронічна ановуляція), ГС може поєднуватися з біопсією ендометрія.

*Магнітно-резонансна томографія* (МРТ) може надати інформацію про кількість лейоміоматозних вузлів, їх розмір, васкуляризацію, зв'язок з порожниною ендометрію та серозною поверхнею, межі нормального міометрію. Однак, слід підкреслити, що, як і ультрасонографія, МРТ не може діагностувати злоякісність утворення [118, 119].

Незважаючи на те, що шляхом МРТ доволі точно верифікується діагноз саркоми, на даний час не існує методу діагностики, який би дозволив виключити цей діагноз на 100% [120]. Можливо, в майбутньому нові види візуалізації дозволять підвищити точність виявлення саркоми, що залишається дуже рідкісним станом (1/1500 у жінок віком <40 років та 1/1100 у жінок віком 40 – 44 роки) [111].

Одним із тригерних факторів у виникненні ЛМ вважаються запальні захворювання статевих органів (бактеріального та вірусного походження), оскільки існує тісний взаємозв'язок між наявністю вогнища інфекції, імунними реакціями і продукцією цитокінів фагоцитами [121].

Донедавна вважалось, що колонізація верхніх відділів статевих шляхів мікробами зумовлена переміщенням мікроорганізмів з піхви через канал шийки матки. Порожнину матки розцінювали як стерильну, оскільки цервікальний слиз з високою концентрацією прозапальних цитокінів, імуноглобулінів і наявністю антимікробних пептидів забезпечує бар'єрний ефект [122].

Виявлення мікробів у порожнині матки пов'язували з контамінацією зразків мікрофлорою з піхви, але високий рівень колонізації мікроорганізмами ендометрію був виявлений в зразках, отриманих при гістеректомії у невагітних жінок [123, 124].

Сучасні наукові дані засвідчують, що у репродуктивному тракті існує висхідний транспорт. Дійсно, коли 1-2 мл радіоактивно мічених макроагрегатів людського сироваткового альбуміну розміром зі сперматозоїди людини поміщували в заднє склепіння піхви, в порожнині матки їх виявляли вже через 2 хв [125].

У дослідженні С. М. Mitchell [126] обстежено 58 жінок, яким виконано гістеректомію. Методом кількісної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у них досліджували 12 видів бактерій. Перед гістеректомією проводили відбір вагінальних проб, а після гістеректомії – проб з порожнини матки. Колонізація верхніх відділів статевих шляхів принаймні одним видом бактерій було підтверджено в 95% випадків. Найчастіше виявляли *Lactobacillus* spp. і *Prevotella* spp. Слід зазначити, що середня кількість бактерій у верхніх відділах статевих шляхів була нижчою, ніж у вагінальних відділах на 2-4 log. Ці дані свідчать про те, що шийка матки діє як частковий фільтр для висхідних мікроорганізмів, а імунна система зменшує висхідне бактеріальне навантаження.

На думку деяких науковців, присутність невеликої кількості бактерій в порожнині матки не є патологією [124, 126]. Патологічні процеси в ендометрії можуть виникати при високій концентрації бактерій в порожнині матки, у випадку змішаної бактеріальної мікрофлори та наявності вірулентних штамів.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок клінічних проявів гострих запальних захворювань додатків матки зі змінами складових компонентів природної резистентності, з наявністю мікроорганізмів в маткових трубах та зворотній зв'язок з нормальним станом вагінального мікробіоценозу [127].

Також цікаво, що при гістологічному дослідженні тканини ендометрію та гістроскопічному дослідженні картини слизової оболонки порожнини матки виявлено патологію ендометрію у 93,6% пацієнок з рецидивуючим бактеріальним вагінозом [128]. Спектр патології включав гіперплазію ендометрію (58% випадків), виражений хронічний ендометрит (47% випадків), поліпи ендометрію (42% випадків), хронічний ендометрит з гіпоплазією ендометрію (24% випадків).

Важливим відкриттям стала відсутність стерильності в порожнині матки як при первинному, так і при рецидивуючому бактеріальному вагінозі [129]. Визначення в складі мікрофлори порожнини матки таких асоційованих

з бактеріальним вагінозом представників як *Propionobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Gardnerella vaginalis* доводить їх участь у розвитку запальних змін в ендометрії [130].

У пацієнок з гострим запаленням та у період загострення хронічного запального захворювання додатків матки в біотопах репродуктивного тракту відмічено збільшення частки або поява коагулазопозитивних стафілококів, ентеробактерій, бактероїдів, фузобактерій, пептострептококів, пептококів і пропіонних бактерій [131-133]. Різноманітність таксонів мікроорганізмів зменшується у напрямку піхва > цервікальний канал > маткові труби. Під час дослідження у здорових жінок групи порівняння мікроорганізми з маткових труб не виділялися [134].

При запальних захворюваннях органів малого таза часто виявляють анаеробні грамнегативні палички та змішані спільноти бактерій в порожнині матки і маткових трубах. Майже у 75% пацієнок з діагнозом хронічного ендометриту при гістероскопії спостерігаються позитивні результати на наявність мікроорганізмів в порожнині матки, причому ці мікроорганізми відрізняються від мікроорганізмів, виявлених у піхві [135-137].

Сучасні дослідження охарактеризували мікробну спільноту в ендометрії та ендocerвіксі у жінок з менорагією і дисменореєю. Зразки парних ендocerвікальних та ендометріальних біопсій відібрано у пацієнок, яким виконано гістероскопію та/або лапароскопію. Матеріал досліджували на наявність мікробної ДНК. Отримані дані засвідчили наявність в ендocerвіксі та ендометрії у невеликій кількості мікробних популяцій, відмінних одна від одної. Найчастіше виявлялися *Lactobacillus* spp., які були присутніми у всіх ендocerвікальних зразках. Також, реєструвалися мікроорганізми родів *Prevotella*, *Fusobacterium* і *Jonquetella*. Науковці засвідчують, що верхні відділи жіночого статевого тракту не є стерильними.

Спостерігалися відмінності в профілях мікробної спільноти ендocerвіксу в порівнянні з ендометрієм, а також у жінок з менорагією у порівнянні з пацієнтками з дисменореєю [138].

Згідно сучасних уявлень, одним з фундаментальних імунопатологічних механізмів є дисбаланс між активністю різних субпопуляцій Т-хелперів (CD4+), які визначають як Th1-тип (клітинна) та Th2-тип (гуморальна) відповіді клітин і продукують різні цитокіни. Встановлено, що імунна клітинна відповідь Th1-типу в процесі росту лейоміоми матки відіграє стимулюючу роль. Проліферативний процес, що тривало існує в міометрії, викликає активацію імунної системи переважно по клітинному шляху (Th1-типу), на що вказує збільшення концентрації IL-6 та TNF- $\alpha$  у пацієток з лейоміомою матки. Відзначалися достовірно підвищені концентрації IL-6 та TNF- $\alpha$  у пацієток з тривалістю перебігу захворювання більше 5 років в порівнянні з пацієнтками з лейоміомою матки менше 5 років [139].

При дослідженнях на тваринах TNF- $\alpha$  проявив себе, як промотор пухлинних уражень, які вказують на можливу роль TNF- $\alpha$  у патогенезі міоми матки. Інтерлейкіни 1, 6, TNF- $\alpha$  були підвищені в перитонеальній рідині жінок з пухлинними ураженнями матки [140].

При вивченні молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих з лейоміомою матки, виявлено, що, поліморфізми генів TNF- $\alpha$  та його рецепторів асоційовані з розмірами вузлів за лейоміоми матки, поєднанням субмукозної локалізації вузлів та поліпів ендометрію за наявності обтяженої спадковості і можуть бути використані в якості маркерів розвитку лейоміом матки великих розмірів [141].

Інші дослідження показали, що рівні експресії IL-6 та TNF- $\alpha$  за лейоміоми матки були значно вищими ніж у здорових жінок і не залежали ані від розмірів вузлів, ані від віку жінок. Виявлена кореляція діапазонів концентрацій TNF- $\alpha$  та його рецепторів, визначених в сироватці пацієток з лейоміомою матки, з типом пухлини, ступенем її диференціювання, з гістологічними та клінічними характеристиками. Висока концентрація цитокінів



в сироватці крові та виражена експресія в тканинах пов'язана з досить несприятливим прогнозом захворювання [142].

### 1.3. Сучасні погляди на патогенез лейоміоми матки

Патогенез ЛМ на сьогодні є вкрай складною і не до кінця вивченою проблемою гінекології. Достеменно відомо, що ЛМ має моноклональне походження і, на думку експертів, саме пул моноклональних клітин, власне, ініціює неопластичні процеси в міометрії, проте більшість механізмів поки не до кінця вивчені [72].

До тригерних факторів, які залучені в подальше формування і розвиток пухлиноподібних новоутворень, відносять генетичні мутації, а також вплив статевих гормонів в консолідованому комплексі з біохімічними процесами в позаклітинному матриксі міом [143].

На сьогоднішній день опубліковано величезну кількість досліджень, присвячених вивченню причин і механізмів утворення і зростання міоматозних вузлів. Серед теорій патогенезу ЛМ виділені: мезенхімальна, ендокринна, генетична, інфекційна та імунологічна [74, 144-149].

Мезенхімальна теорія заснована на можливості тривалої проліферації в антенатальному періоді (з 14 по 30-й тиждень ембріонального розвитку) гладком'язових клітин мезодермального походження. Вплив несприятливих факторів на ці недиференційовані клітини призводить до їх мутацій і, надалі, з настанням статевого дозрівання, дані клітини найбільш схильні до туморогенезу під впливом естрогенів і прогестерону [74, 146, 147, 150].

Чисельні дослідження показали важливу роль статевих гормонів, естрогенових і прогестеронових рецепторів в розвитку ЛМ. З одного боку, вірогідне значення статевих гормонів у патогенезі ЛМ підтверджується рядом добре відомих фактів: ЛМ досить рідко виникає та прогресує в препубертатному періоді; розміри пухлини можуть значно збільшуватися під час вагітності, а під час менопаузи ЛМ, зазвичай, підлягає спонтанному

регресу, як і при лікуванні міоми аналогами рилізінг-гормонів, коли виникає зменшення розмірів пухлини [84, 151].

В умовах сьогодення, завдяки успіхам в галузі ендокринології та широкому впровадженню в практику радіоімунологічних методів визначення рівня гормонів і їх рецепторів, були вивчені питання відносно ролі порушень продукції гормонів та їх рецептивності в тканинах матки в генезі лейоміоми [84].

Як показали дослідження, за умов міоми матки у жінок, які мають регулярний менструальний цикл, концентрація білкових гормонів (лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), пролактин) та стероїдних гормонів (естрадіол, прогестерон, тестостерон, кортизол) впродовж менструального циклу може суттєво не відрізнятися від нормативних показників [152].

Проте, у хворих з міомою матки мають місце зміни у співвідношенні рівнів естрадіолу і прогестерону в сторону відносної гіперестрогенії, що свідчить про необхідність проведення гормональної протирецидивної корекції за умов міоми матки.

Згідно попередніх уявлень, головним індуктором росту міоми матки традиційно вважався саме естрадіол. Як показали імуногістохімічні дослідження, кількість рецепторів естрадіолу в тканині пухлини з ознаками проліферації є достовірно вищим, ніж в незміненому міометрії тієї ж матки і в її вузлах без вираженої тенденції до зростання. Було встановлено пряму залежність між кількістю рецепторів естрадіолу та вмістом в міоматозному вузлі гладком'язевих волокон. У тих випадках, коли кількість гладком'язевих волокон в тканині вузла була вищою, ніж в навколишньому міометрії, також виявлялося зростання кількості рецепторів естрадіолу у вузлі пухлини і навпаки. В результаті вивчення рецепторного апарату у вузлах і нормальному міометрії було доведено різну кількість рецепторів естрогенів залежно від величини міоматозних вузлів. Достовірно підвищену кількість

рецепторів естрогенів в центрі великих міоматозних вузлів можна розглядати як один з важливих потенційних чинників зростання пухлини [153, 154].

Окрім того, результати останніх досліджень вказують на провідну роль прогестерону в реалізації автокринних і паракринних впливів на розвиток міоми матки. Відомі чисельні приклади прискорення росту міоми, зростання її клітинної і мітотичної активності на тлі лікування препаратами прогестерону. Це, можливо, зумовлено тим, що за присутності прогестерону естрогени здатні посилювати свій вплив на мітотичну активність міоми та міометрію. Поряд із цим, з'являється все більше фактів щодо центральної ролі прогестерону в прогресуванні лейоміоми матки [155, 156].

В інших дослідженнях було встановлено, що понад 90% клітин міоми матки містять рецептори прогестерону. Це вказує на те, що прогестерон бере активну участь у периферійному зростанні міоми, але, ймовірно, за допомогою естрогенів, так як вони в свою чергу здатні підвищувати експресію рецепторів прогестерону як в міометрії, так і в лейоматозних вузлах. Відзначено також, що прогестерон пригнічує експресію рецепторів естрогенів в міометрії [157].

Таким чином, прогестерон може мати подвійний вплив на розвиток лейоміоми матки: по-перше, блокуючи дію естрогенів, пригнічувати експресію їх рецепторів; по-друге, здійснювати свою дію безпосередньо через власні рецептори.

Проведені клінічні та біохімічні дослідження підтверджують справедливність гіпотези щодо здатності прогестерону підвищувати частоту соматичних мутацій у клітинах міометрію і, таким чином, сприяти розвитку міоми матки. Це доводять дані про прискорення росту міоми в лютеїнову фазу менструального циклу, а також збільшення експресії маркера проліферації (Ki-67) в нормальному міометрії в ту ж фазу циклу.

В роботі T. Iwabe et al. при імуногістохімічному дослідженні біоптатів пацієнток з ЛМ і безплідністю відзначається дисбаланс між рецепторами до стероїдних гормонів в ендометрії за рахунок підвищення рівня прогесте-

ронових рецепторів і зниження рівня естрогенових рецепторів і, як наслідок, порушення індексу співвідношення прогестеронових і естрогенових рецепторів, а також зниження експресії лейкоз-інгібуючого фактору. Це призводить як до порушення рецептивності ендометрію, так і до зростання міоматозних вузлів (МВ), що може свідчити про спільність механізмів патогенезу цих захворювань [155].

Слід зауважити, що прогестерон має стимулюючий вплив не лише на інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1), але і на інший не менш важливий фактор, такий як епідермальний фактор росту (ЕФР), що стимулює проліферацію клітин міоми. Прогестерон (на відміну від естрогенів) відіграє важливу роль в експресії антиапоптотичного протеїну (Bcl-2) в тканині міоми, значно перевищуючи експресію цього онкопротеїну в інтактному міометрії, де він практично не виявляється. За даними ряду авторів, в клітинах нормального міометрію експресуються в рівній кількості типи (А) і (В) рецепторів прогестерону, в той час як в 40% досліджень на поверхні міоматозних вузлів виявляється більше рецепторів типу В, а прогестерон, як відомо, зв'язується переважно з рецепторами типу В [154].

Збільшення експресії маркерів проліферації (Ki-67) в міометрії під час лютеїнової фази свідчить про прямий вплив прогестерону на ріст пухлини на клітинному рівні. Окрім того, прогестерон бере активну участь в стимуляції синтезу епідермального фактора росту (ЕФР), інсуліноподібного фактору росту-1 (ІПФР-1) та антиапоптотичного протоонкогену (Bcl-2) [158].

Також вченими було встановлено, що ЛМ може формуватися у відповідь на пошкодження міометрію запальними, механічними та іншими факторами. При цьому, проміжок часу від моменту впливу можливого етіологічного чинника до першого виявлення пухлини становить, в середньому, 6-10 років [159, 160].

Іншим механізмом формування ЛМ може бути травма рецепторного апарату гладком'язових клітин (ГМК), і спотворена реакція на прогестерон. Локальна ішемізація і/або травма запускає метаплазію фібробластів в ГМК,

що здатні до активного поділу, з неповноцінним рецепторним апаратом. Ряд дослідників проводять паралелі між формуванням атеросклеротичної бляшки в стінці артеріальної судини і міоматозного вузла в матці [161].

Згідно думки інших авторів, основна роль у виникненні і прогресуванні ЛМ належить синергічному впливу на міометрій естрогенів, факторів росту й імунореактивного інсуліну [162-164].

Через дію ростових факторів, що спричиняють локальну дію і забезпечують міжклітинні взаємодії, відбувається гормональна стимуляція зростання міоматозних вузлів.

У результаті порушення балансу процесів проліферації та апоптозу в міометрії виникає вогнищева (локальна) гіперплазія міометрію. Підтвердженням цьому є підвищення експресії в лейоміомі протоонкогену Bcl-2 (інгібітор апоптозу) і Ki-67 (регулятор клітинної проліферації). Доведено, що основними, регулюючими системами проліферації та апоптозу є ендокринна та імунна системи [163, 164].

Гормональна стимуляція зростання міоматозних вузлів відбувається через дію ростових факторів. Ростові фактори (ЕФР, ППФР-1) мають локальну дію і забезпечують міжклітинну взаємодію. Як показали проведені *in vitro* дослідження, додавання прогестерону до оброблених естрадіолом клітин міоми викликає значне збільшення експресії ППФР-1, який стимулює проліферацію клітин міоми, і навпаки, зменшення рівня інсуліноподібного фактору зв'язуючого протеїн (ППФРЗП-3).

За даними Ігнатова В. Е. [165], пухлинний вузол повторює в своєму розвитку паренхиматозно-стромальні особливості того шару міометрія, з якого він розвивається.

Зарубіжні автори стверджують, що клінічно це проявляється тим, що множинні міоматозні вузли в одній матці розвиваються незалежно один від одного (їх різний темп зростання обумовлений поділом клітин, клонально не пов'язаних між собою) [166].

В організмі існує суворий імунологічний контроль над двома основними процесами життєдіяльності клітин: проліферацією та апоптозом. В результаті порушення балансу процесів проліферації та апоптозу в міометрії виникає вогнищева (локальна) гіперплазія міометрію.

Серед інших гормонів, що можуть впливати на розвиток і ріст міоми матки, слід виділити пролактин і гормон росту. Пролактин має мітотичну активність щодо клітин лейоміоми і міометрію. Окрім того, він синтезується в міометрії і лейоматозних вузлах. При розвитку патологічного процесу, що характеризується проліферативною активністю, такий мітоген, як пролактин, ймовірно, відіграє не останню роль [151].

Також, згідно з літературними даними, у формуванні міоми матки задіяно більш ніж 100 генів, багато з яких беруть участь у регуляції клітинного росту, диференціюванні та проліферації. Певні комбінації генів, кожен з яких окремо характеризується незначним проявом на рівні фенотипу, часто володіють сумарним ефектом, який в сукупності з факторами зовнішнього середовища здатний викликати захворювання або зумовити його більш важкий перебіг [167].

Наукові дослідження показали, що біля 50% лейоміом матки містять хромосомні (каріотипні, цитогенетичні) аномалії. Генетичні зміни деяких хромосом (2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14 і 22) з певними генами-кандидатами (MED12, HMGA2, HMGA1, FH, VHD, TSC2, PCOLCE, ORC5L і LHFPL3) були ідентифіковані в лейоміомах матки. В доповнення до генетичних факторів нещодавно встановлені також епігенетичні механізми (метилювання ДНК, модифікація гістонів і мікро-РНК) розвитку та росту лейоміоми матки. Дослідження показали, що деякі мікро-РНК, такі як let7, miR-21, miR-93, miR-106b, miR-200, а також гени-предиктори відіграють значну роль в дисрегуляції росту міоми матки порівняно зі здоровими жінками [168].

Регулювання апоптозу на генно-молекулярному рівні дозволяє зберігати генетично запрограмовану для кожної тканини сталість числа

клітин впродовж життя людини. Індукторами апоптозу є фактори некрозу пухлини та їх рецептори, які здатні проявляти цитотоксичний вплив на пухлинні клітини *in vivo*, а також викликати геморагічний некроз, не пошкоджуючи при цьому здорові клітини. Деякі дослідники показали у своїх роботах зв'язок даних цитокінів з ризиком виникнення міоми матки [169].

Вважають, що естрогени є основним фактором, який контролює розвиток і ріст лейоміоми матки. Тим не менш, результати досліджень *in vitro*, направлені на виявлення доказів прямого впливу гормонів на стимуляцію росту міоми матки, показали сумнівні результати. Це дозволяє припустити існування проміжних елементів, таких як цитокіни або фактори росту, через які гормони яєчників можуть проявляти свою стимулюючу дію на проліферацію клітин ЛМ. Естрогени і прогестерон можуть контролювати експресію генів, що кодують цитокіни та фактори росту, які, у свою чергу, модифікують транскрипцію інших генів. Модифіковане вивільнення цитокінів і факторів росту може призводити до клітинної проліферації і накопичення позаклітинного матриксу [170].

За даними Zimmermann A. et al. [94] ризик захворюваності ЛМ генетично детермінований, що підтверджує важливість генетичних факторів у розвитку ЛМ.

На даний час основними молекулярно-генетичними детермінантами виникнення міоми матки вважаються безпосередньо цитогенетичні порушення, а також зміни гормональної чутливості тканини пухлини, ендокринного статусу та ангіогенезу.

Проведений комплексний молекулярно-генетичний аналіз поліморфізмів гена естрогенового рецептора альфа, лімфотоксинів альфа, фактора некрозу пухлини альфа і рецептора фактора некрозу пухлини I і II типів довів зв'язок генних варіантів AA, AG, GG поліморфізму +36 A/G рецептора фактора некрозу пухлини 1-го типу і GG поліморфізму +250 G/A лімфотоксинів альфа з ризиком розвитку міоми матки і аденоміозу. Визначено взаємозв'язки генотипів TT, CC (-397 T / C), GG (-351 A / G)

ESR $\alpha$ , GA (+250 G / A) L $\alpha$ , GA (-308 G / A) TNF $\alpha$ , AG (+36 A / G) TNFR1 і 2/2 (-322VNTR) TNFR2 з характером ураження матки міоматозним вузлами, темпами росту пухлини, локалізацією вузлів [169].

Встановлено також значну роль генетичних поліморфізмів IL-5 (rs2069812), IL-1 $\alpha$  (rs1800587), IL-4 (rs2243250), MIP-1 $\beta$  (rs1719153), SDF-1 (rs1801157) у виникненні та розвитку лейоміоми матки. Генетичні варіанти CC IL-5, CT і TT IL-1 $\alpha$ , CT і TT IL-4, AA MIP-1, GG SDF-1 пов'язані з великими розмірами вузлів у пацієток з ЛМ матки [142].

Як бачимо, естрогени та прогестерон, а також їх відповідні рецептори мають значний вплив на ріст ЛМ матки, а їх дія опосередкована факторами росту, цитокінами, хемокінами. Встановлено певну роль факторів росту (епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, фактор росту ендотелію судин, фактори росту фібробластів, активін, міостатин), цитокінів (IL-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, еритропоетин), а також хемокінів та їх рецепторів (MIP [макрофагальний запальний білок]-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, еотаксин, еотаксин-2, IL-8, CCR1 [хемокін (CC-motif) ресептор 1], CCR3, CCR5, CXCR1, CXCR2, і MCP [білок хемотаксису моноцитів]1) у розвитку ЛМ [168].

В той же час, цитогенетичні порушення (зміни каріотипу) при ЛМ зустрічаються у 40–50% пацієнтів, а пухлини однієї матки часто демонструють різні хромосомні зміни [30]. Найпоширеніші аномалії – це транслокації на хромосомі 12, делеція на хромосомах 3q і 7q, трисомія 12 і перегрупування на хромосомах 6, 10 та 13. Ці хромосомні аномалії можуть сприяти порушенню генів, які виражаються в ЛМ, включаючи *HGMA2*, *ESR2* та *RAD5*. Останнім часом дослідження соматичної мутації (131G>A) в медіаторному комплексі-12 (*MED12*) привернули увагу дослідників, оскільки це є важливим фактором етіології ЛМ. Мутації в екзоні 2 *MED12* присутні приблизно в 70% ЛМ, проте не в оточуючій тканині міометрію. *MED12* – це висококонсервований білок масою 250 кДа, який бере участь у регуляції



транскрипції комплексу РНК-полімерази II. MED12 є частиною модуля CDK8, який при активації цикліном С фосфорилує С-кінцевий домен великої субодиниці РНК-полімерази II і гальмує формування комплексу ініціації транскрипції [171]. У мишей з експресією 131G>A та мутацією MED12 в матці, продемонстровано наявність гіперплазії матки та розвиток утворень, подібні до ЛМ, пухлинних утворень та геномну нестабільність, що є доказом важливості цієї мутації в етіології ЛМ. Однак, механізми, що призводять до мутацій MED12 в тканині міометрія, досі невідомі. На додаток до MED12, невеликий відсоток ЛМ обумовлений сімейними генетичними мутаціями генів фумарат-гідрази (HLRCC). Проте, мутації HLRCC присутні лише у приблизно 100 сім'ях по всьому світу [172].

Кілька мікро-РНК виявляють диференційовану експресію між нормальним міометрієм та тканиною ЛМ. В дослідженні Wang et al. у 2007 р. виявлено, що 45 мікро-РНК, включаючи родини let-7, miR-21, miR-23b, miR-29b та miR-197, значно частіше експресуються в ЛМ, порівняно зі здоровою тканиною міометрію. Окрім того, було виявлено суттєву расову різницю в експресії miRNA між ЛМ жінок кавказької та афроамериканської рас, зокрема miR-21, miR-23b та miR-197 [173]. У дослідженні Marsh et al. Було встановлено, що 46 мікро-РНК, диференційовано розподіляються між ЛМ та міометрієм, багато з яких також є присутніми в інших пухлинах [174].

Оскільки ЛМ є пухлиною, чутливою до стероїдних гормонів, особливий інтерес викликають мікро-РНК, асоційовані із статевими стероїдними гормонами раку молочної залози та передміхурової залози, підвищення яких також виявлено в тканині ЛМ, включаючи miR-21, miR-34a, miR-125b та miR-150. В роботі Luo X, Chegini N. виявлено 91 мікро-РНК, що відрізняються експресією в ЛМ [175]. Доведено, що 27 з них були аналогічними тим, що представлені принаймні в одному з двох досліджень, описаних раніше Marsh et al. або Wang et al. Важливі дані *in vivo* для пухлинної супресорної функції miR29b були нещодавно представлені Qiang et al. на моделі трансплантації капсули ЛМ [176].

Шлях PI3K/AKT-mTOR був визначений як один з найбільш важливих клітинних сигнальних шляхів в ЛМ, заснований на даних про білковий та транскрипційний профілі ЛМ людини, а також на тваринній моделі [177]. Підвищена активація білків та мішеней на шляху PI3K/AKT, включаючи білки PTEN, p-AKT, p-GSK3 та CD2, у порівнянні з міометрієм, свідчить про залучення PI3K/AKT сигналів до патогенезу ЛМ [178, 179]. Окрім того, є дані, що PI3K і mTOR необхідні для естроген-залежного росту в клітинних культурах ЛМ та міометрію [180]. Інші дослідження показали, що втрата пухлинного супресору NRSF/REST та наступна експресія GPR10, рецептора, пов'язаного зі специфічним для нейрона G-білком, активує шлях PI3K/AKT-mTOR в ЛМ [181].

В ряді лабораторій досліджено можливість використання шляху PI3K/AKT-mTOR як терапевтичної моделі для ЛМ [182, 183]. AKT-інгібітор, МК-2206, в лабораторній моделі демонстрував обмеження росту ЛМ та збільшення загибелі пухлинних клітин [183]. Однак, побічні ефекти у вигляді висипу, діареї, втоми та мукозиту у пацієнтів, які отримували МК-2206, були досить поширеними, що обмежує використання AKT-інгібіторів для лікування ЛМ [182].

Шлях Ras/Raf/MEK (активована мітогеном протеїнкіназа)/ERK (кіназа, регульована позаклітинним сигналом) бере участь у регуляції клітинної проліферації, диференціації та виживанні клітин [183]. Два представника фактора транскрипції сімейства AP-1, активовані шляхом Ras/Raf/MEK/ERK, c-Fos та c-Jun, продемонстрували більш низькі рівні мікро-РНК в ЛМ порівняно зі здоровим міометрієм [184]. Однак, роль сигналу Ras/Raf/MEK/ERK для збільшення експресії в ЛМ, ймовірно, ґрунтується на перенапруженні в ЛМ кількох білків, що беруть участь у шляху. Shc, Grb2 та ERK та 15 різних мікро-РНК більш виражено експресувалися в ЛМ порівняно зі здоровим міометрієм [185]. Окрім того, дослідження Nierth-Simpson et al. показали, що підвищена активація ERK після лікування естрогенами відбувається в ЛМ, проте не в клітинах міометрію, що знову

дозволяє припустити можливу роль сигнального шляху Ras/Ref/MEK/ERK в патогенезі ЛМ [186].

Є деякі дані відносно ролі WNT-сигналу в розвитку ЛМ. В класичному варіанті WNT-сигналізації  $\beta$ -катенін накопичується в ядрі і призводить до активації специфічних факторів транскрипції [187] WNT-сигнальних генів, включаючи *Wnt5b*, надмірно виражений у ЛМ [188]. За даними Borahay M. A. et al., експресія WNT11 і WNT16 збільшується в клітинах ЛМ [183] після лікування естрогеном. Дослідження Ono та співавт. показали, що інгібітори WNT та  $\beta$ -катеніну можуть блокувати ріст та проліферацію ЛМ, а також припустили, що класична сигналізація WNT може відігравати роль у патогенезі ЛМ [187]. Нарешті, дослідження Tanwar та ін. показали, що конституційно активний  $\beta$ -катенін стимулює ЛМ-подібні клітини в матці миші і може сприяти активації сигналів TGF- $\beta$  та mTOR в цих пухлинах [189].

Аналіз мікро-РНК та білків тканини ЛМ показав, що близько в третині зразків пацієнтів з ЛМ підвищений рівень IGF-1, який, як було показано в дослідженнях, стимулює мітогенез шляхом активації сигналу MAPK [53, 183]. Peng et al. виявили кореляцію між підвищеним IGF-1 та підвищеною активацією p-AKT в тканині ЛМ, рівні якого також корелювали зі збільшенням розміру ЛМ [190]. Дослідження Burroughs et al. показало семикратне підвищення рівня IGF-1 в лейоміомі щурів, а також значне підвищення білка нижче родини IGF-1, субстрату рецептора інсуліну-1 (IRS-1) в ЛМ [191]. Нарешті, показано, що IGF-1 збільшується в культурі UL-клітин після лікування естрогенами [192]. Тобто, зміна експресії IGF-1 може відігравати роль при значній кількості випадків ЛМ.

Таким чином, отримані різними дослідниками результати є суперечливими і не дають однозначної відповіді про роль молекулярно-генетичних детермінант в патогенезі лейоміоми матки. Не визначені фактори, що сприяють швидкому і множинному росту міоматозних вузлів. Тому подальші дослідження дозволять: виявити генетичну схильність, уточнити системні

механізми, що визначають розвиток захворювання, можливість прогнозування швидких темпів росту пухлини і розробити нові підходи до лікування хворих.

Також, незважаючи на наявність широкої доказової бази, до цієї пори не визначено значення конкретного фактора, що має першорядне значення в етіопатогенезі ЛМ та зумовлює актуальність обраного дослідження.

#### 1.4. Консервативні методи лікування лейоміоми матки на сучасному етапі

Основним завданням терапії лейоміоми матки є або видалення пухлини (хірургічне лікування), або гальмування пухлинного росту і регрес новоутворення (консервативне лікування). В умовах сьогодення, з метою консервативного лікування міоми матки застосовують різні групи препаратів: агоністи гонадотропін-релізинг гормону, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, антагоністи прогестеронових рецепторів.

Гіперпластичні зміни в органах жіночої репродуктивної системи мають спільність генезу, вимагають індивідуального підбору гормональної терапії. Консервативна терапія лейоміоми у жінок репродуктивного віку заснована на концепції гормонально-залежного характеру міоми. Застосування препаратів, механізм дії яких направлений на гіпогормонемію, призводить до зменшення розмірів пухлини на 30-50%. Традиційно, терапевтичне лікування базується на ефекті медикаментозної псевдоменопаузи або індукції гіпоестрогенії внаслідок пригнічення функції яєчників. Ефективність гормональної терапії різниться в залежності від характеру гормональних порушень та щільності і чутливості відповідних рецепторів в міоматозних вузлах і міометрії [193].

Базовими препаратами для лікування лейоміоми матки є антигонадотропіни і агоністи гонадотропних релізінг-гормонів, дія яких полягає у пригніченні гонадотропної функції гіпофіза, зниженні рівня естрадіолу, блокаді продукції прогестерону. Представниками таких препаратів є трипторелін, гозерелін, лейпрорелін, бусерелін [194].

Для консервативного лікування лейоміоми використовують антипрогестеронові препарати міфепристон, гестринон, які пригнічують преовуляторні піки лутеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів. Для блокування овуляторної функції яєчників застосовують комбіновані оральні контрацептиви та похідні андрогенів [195]. Антифібротична терапія негормональними препаратами, які містять пірфенідон, що впливає на процес апоптозу, проліферацію і міграцію ендотеліоцитів, а відтак – блокує фактори росту лейоміоми, що призводить до регресії міоматозних вузлів [193].

Доведено сприятливий вплив антагоністів гонадотропінів і агоністів-рилізінг-гормонів на всі форми гіперпластичних процесів жіночої статеві сфери. При їх використанні знижується активність проліферативних процесів як залозистого, так і фіброзного компонентів на тлі інволюції цих структур [196].

Безумовно, призначення перерахованих препаратів є обґрунтованим і направлене на різні ланки патологічного процесу формування лейоміоми матки. Але, враховуючи гормональну залежність міоми, патогенетичною терапією є також гормональна корекція порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Найбільше вивченими в цьому відношенні є комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Історія їх використання бере свій початок з 1960 рр., коли було доведено, що застосування естроген-гестагенних препаратів пригнічує овуляцію у 100% жінок [197, 198]. Правильно підібрана оральна контрацепція забезпечує постійне пригнічення стероїдогенезу, овуляції, синтезу оваріальних андрогенів.

Сучасні оральні контрацептиви – це низькодозовані препарати з концентрацією етінілестрадіолу не більше 35 мкг. Встановлено, що гестагени третього покоління – гестоден і дезогестрел, знижують проліферативну активність пухлинних клітин лейоміоми, отже є домінуючими [199].

Не дивлячись на те, що застосування КОК і гестагенів призводить до позитивних результатів, ці препарати можуть давати побічні ефекти у вигляді набряку, пірогенних реакцій, парастезій, психоемоційних порушень. Як

відомо, їх прийом протипоказаний при значних порушеннях функції печінки, тромбофлебітах, важких серцево-судинних захворюваннях. Прогестерон і його аналоги не лише підтримують циклічну проліферацію маткової тканини, але також сприяють диференціації і апоптозу гормонзалежних клітин [200].

Головними критеріями ефективності проведеного медикаментозного лікування гіперпроліферативних захворювань статевих органів є: усунення симптомів захворювання, нормалізація показників крові, відсутність рецидивів і відновлення генеративної функції у пацієток репродуктивного віку, оптимізація співвідношення профілів ефективності, безпеки та переносимості, підвищення комплаєнсу. Обґрунтованим є застосування препаратів прогестеронового ряду для лікування жінок з лейоміомою [27, 201-206].

У якості терапії першої лінії слід розглядати монотерапію одним з традиційних прогестинів, таких як медроксіпрогестерон, норетистерон, дієногест в режимах та дозуваннях, передбачених інструкцією для медичного застосування [207-210].

Прогестини безпосередньо впливають на гіперпроліферативні осередки, викликаючи децидуалізацію клітин. Дієногест має потужну антипроліферативну дію, а також антиангіогенний, протизапальний та імуномодулюючий ефект. До переваг цього прогестину відносять особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин зростаючого фолікула, слабкий центральний ефект (інгібування рівня ФСГ і ЛГ) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту [210, 211].

Дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) полягає у пригніченні синтезу гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) внаслідок циклічної та, меншою мірою, базальної секреції ФСГ та ЛГ. Позитивний вплив КОК полягає у нормалізації міоцитів, зниженні об'єму менструальної крововтрати, попередженні розвитку гіперпластичних процесів в матці, усуненні синдрому передменструального напруження та явищ альгодисменореї [207, 211, 212].

Також комбіновані оральні контрацептиви застосовуються для лікування больового синдрому. Практичними перевагами КОК є контрацептивний захист, безпечність тривалого застосування та контроль менструального циклу. Більш доцільним є застосування курсів безперервного прийому комбінованих оральних контрацептивів тривалістю 3-6 місяців [27, 211-213].

Існує припущення щодо потенційної стимуляції розвитку та прогресування гіперпластичних процесів під впливом екзогенних естрогенів, так як відомо, що лейоміома є естрогензалежним процесом. З іншого боку, сучасні комбіновані гормональні контрацептиви містять надто низькі дози етинілестрадіолу для того, щоб спричиняти активацію хвороби [211, 214].

Антипрогестини – стероїдні сполуки, які пригнічують дію прогестерону на рівні рецепторів. Конкуренція препаратів з ендогенним гормоном на рівні клітин-мішеней викликає «неефективну» конформацію рецепторів і попереджує, таким чином, їх зв'язування з прогестероном [27, 215, 216].

В останні роки предметом активних наукових досліджень, в аспекті лікування ЛМ, стали селективні модулятори рецепторів до прогестерону (РП). Механізм дії цих препаратів остаточно не встановлений, але зменшення об'єму пухлини і пов'язаних із міомою клінічних проявів було продемонстровано в ряді клінічних досліджень [216-218].

Селективний модулятор РП уліпристалу ацетат (УПА) впливає на рецептори прогестерону в міометрії, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію без значущого впливу на рівень продукції естрогенів і глюкокортикоїдів. Пригнічуючи процеси проліферації і посилюючи апоптоз клітин лейоміоми матки, УПА не діє на навколишній міометрій. Взаємодія УПА з рецепторами прогестерону в аденогіпофізі не впливає на продукцію пролактину і адренкортикотропного гормону, разом з тим пригнічує продукцію фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів. Наявні на сьогодні дані рандомізованих контрольованих досліджень дозволяють стверджувати, що уліпристалу ацетат є ефективним лікарським засобом для лікування міоми матки [217, 218].

Агоністи гонадотропін-релізінг-гормону є аналогами гонадотропін-релізінг-гормону гіпоталамусу. Механізм їх дії обумовлений конкуруванням з ендогенним ГнРГ за рецептори клітин гіпофізу, що секретують гонадотропіни. Препарати мають високу клінічну ефективність, однак вартість лікування і наявність побічних ефектів (припливи, остеопороз та інші) обмежують їхнє довгострокове використання [78, 215, 219, 220].

Відтак, фізіологічні основи збереження гомеостазу організму, в тому числі і захист від гіперпроліферативних та неопластичних захворювань, базуються на ефективному та багатогранному контролі множинних молекулярних та клітинних регуляторних процесів. Експресія ростових факторів, активізація процесів неоангіогенезу, пригнічення процесів апоптозу на тлі гормонального дисбалансу та запального процесу є універсальними механізмами розвитку гіперпроліферативної патології органів малого таза – процесів, котрі обумовлюють системне ураження репродуктивної системи жінки.

Базовим механізмом гіперпроліферації та неоплазії є накопичення генетичних змін. Поряд з цим, патологічні зміни біохімічного поліморфізму білків людини можуть бути обумовлені не тільки генетичними, а й епігенетичними чинниками. На сьогоднішній день генетичні та епігенетичні фактори, статеві стероїди, фактори росту, цитокіни, хемокіни та компоненти екстрацелюлярного матриксу були визначені як фактори патогенезу лейоміоми [30, 221-224]. Багато факторів росту, а також активін та міостатин відіграють певну роль у механізмах розвитку лейоміоми [223, 225]. Дослідження *in vitro* також показали, що розвиток ЛМ залежить від регулювання мікро-РНК генних мішеней, які впливають на клітинні процеси [226]. Проте, подія, яка запускає перші стадії пухлинного генезу, все ж включає соматичні мутації [227].

У минулому естроген вважався головним фактором росту розвитку міоми. Однак уже в 90-х роках у ряді досліджень було повідомлено про підвищення експресії рецептора прогестерону А (PR-A) та прогестеронового



рецептора В (PR-B) в тканині лейоміоми [228] відносно нормального міометрію. Tsigkou et al. показали, що мікро-РНК PR-B та білки PR-A та PR-B були більш сконцентровані у лейоміомах, ніж у здоровому міометрії [229]. Рівні мікро-РНК PR-B в тканині лейоміоми були безпосередньо пов'язані з величиною міоми, але обернено корелювали з інтенсивністю симптомів.

Окрім того, є дані доклінічних та клінічних випробувань, а також гістологічних та фармакологічних досліджень, що прогестерон та його рецептори відіграють ключову роль у транскрипції генів, що відповідають за ріст ЛМ [78, 230-232]. Kim J. та Sefton E. C. детально описали активацію сигнальних шляхів у лейоміомах як естрогеном, так і прогестероном. Прогестерон здатний викликати швидкі, ініційовані мембраною ефекти, незалежні від транскрипції генів, які змінюють продукцію другого месенджера, що бере участь у шляхах трансдукції клітинної сигналізації. Шлях РІЗК/АКТ опосередковується прогестероном, який все частіше вважається потенційним промотором росту лейоміоми [227]. Сигнальні шляхи прогестерону та фактора росту взаємопов'язані і регулюють численні фізіологічні процеси, такі як проліферація, апоптоз та диференціювання.

Прогестерон може модулювати експресію сигнальних білків фактора росту, впливає на регуляцію генів, пов'язаних з проліферацією та апоптозом, але ці гени ще не були повністю ідентифіковані або детально вивчені [78, 233]. Отже, є дані про те, що прогестерон відіграє вирішальну роль, але механізм, за допомогою якого він сприяє проліферації, репертуар залучених генів, і те, як він перехрещується з сигнальними шляхами фактора росту, потрібно більш глибоко досліджувати. Нещодавнє відкриття стовбурових клітин та їх паракринних взаємодій з більш диференційованою популяцією клітин у тканині лейоміоми може призвести до розробки терапевтичних засобів, які стимулюють ріст лейоміоми, а також тих, що його пригнічують [78].

Встановивши вирішальну роль прогестерону у зростанні та розвитку міоми, можна модулювати шлях прогестерону за допомогою селективних

модуляторів рецепторів прогестерону (SPRM) [230, 231, 234]. SPRM – це синтетичні сполуки, які чинять агоністичну чи антагоністичну дію на ПР. Їх зв'язування дозволяє цим рецепторам взаємодіяти з коактиваторами та/або прискорювачами, і це додатково впливає на наявність регуляторів ядер у конкретному типі клітин, що буде диктувати, чи SPRM виступає більше як агоніст або антагоніст [235]. Отже, механізм дії SPRM на ПР залежить від їх структури та того, як вони змінюють конформацію ПР, призводячи до впливу або інактивації конкретних доменів зв'язування [78, 227].

Застосування агоністів гонадотропін рилізінг гормону (аГнРГ) показане в передопераційному періоді з метою зменшення розмірів лейоміоми та анемії, пов'язаної з матковими кровотечами. Як показали дослідження, впродовж 3 місяців лікування аГнРГ розміри вузлів можуть зменшитися на 50% від початкового об'єму. Проте, застосування аГнРГ з метою лікування обмежується інтервалом від 3 міс. до 6 міс., після чого повернення до вихідних розмірів ЛМ зазвичай відбувається впродовж 12 тижнів [236, 237].

Четверо представників родини SPRM були досліджені у клінічних випробуваннях II фази: міфепристон, асприсніл, уліпристалу ацетат і телапристон ацетат [230, 238, 239]. Було показано, що всі препарати зменшують розміри ЛМ та маткову кровотечу залежно від дози. Однак, хоча три дослідження Tristan et al. не знайшли чітких доказів цього, в інших дослідженнях показано естрогенну активність та гепатотоксичність цих препаратів [240].

Уліпристалу ацетат є селективним модулятором рецепторів прогестерону з антипроліферативною дією на клітини міоми та ендометрія. Клінічні дослідження, показали зменшення симптомів кровотечі у 90 % пацієток при застосуванні 5 мг УПА і у 98 % пацієток зниження об'єму вузлів на 21,2 % і 12,3 % при використанні 5 мг і 10 мг УПА, відповідно, у той час як у групі плацебо в 3 % пацієток було відмічено не зростання об'єму міоми ( $p < 0,01$ ) [241, 242].

Міфепристон (RU-486) є модулятором рецепторів прогестерону, який має майже чисті антагоністичні властивості і може безпосередньо знизити прогестеронові рецептори в міометрії і лейоміомі матки. Клінічні дослідження встановили, що міфепристон значно зменшує об'єм матки і вузлів та полегшує, пов'язані з лейоміомою матки, симптоми. Рекомендована тривалість лікування міфепристоном від 3 до 6 місяців. У той час як міфепристон має майже чисто антагоністичні властивості, інші селективні модулятори рецепторів прогестерону, такі як уліпристалу ацетат, демонструють змішані властивості агоністів і антагоністів [243, 244].

У всьому світі міфепристон відноситься до SPRM, в пострдянських країнах це антигестаген, і викликає багато питань по відношенню його впливу на МЗ, враховуючи той факт, що прогестерон є щонайпотужнішим протектором МЗ (але це останнім часом ставиться під великий сумнів).

Через стійкий ефект SPRMs, який доведено у кількох випробуваннях [245, 246], переривчасті (12-тижневі) курси SPRM можуть стати альтернативою довготривалого лікування ЛМ. Результати іншого тривалого дослідження з періодичним введенням SPRMs довели, що більше одного курсу SPRMs може збільшити потенційні переваги з точки зору контролю кровотечі та зменшення обсягу ЛМ [247].

Останнє клінічне випробування було розпочато з метою вивчення ефективності та безпеки чотирьох повторних 12-тижневих курсів по 5 або 10 мг УПА щодня для переривчастого лікування симптоматичних ЛМ [234]. Це дослідження продемонструвало аналогічну ефективність в обох групах лікування. Тому ми зупинимось на результатах ефективності та безпеки цього дослідження в дозі 5 мг УПА з повторною періодичною терапією (чотири курси). Відсоток аменореї після повторних курсів лікування (1, 2, 3 та 4), склав 75,8%, 84,1%, 86,4% та 87,5% у групі 5 мг. Також від 1 до 4 курсу відмічено зменшення обсягу міоми на 50% (з 62,3% до 78,1%). Отже, дані цього дослідження демонструють ефективність лікування 5 мг УПА та

додатково підтверджують безпеку повторного періодичного введення УПА при симптоматичних міомах [234].

Профіль безпеки УПА під час проведення декількох курсів лікування був ретельно вивчений в цьому ж дослідженні [234]. Оцінка безпеки включала життєво важливі показники, фізикальне обстеження та лабораторні аналізи, а також повідомлення про побічні явища як при лікуванні, так і після нього, показали, що повторне періодичне введення УПА добре переноситься. Переважна більшість побічних явищ (97,6%) мали легку або середню тяжкість. Головні болі та приплив були найбільш частими побічними симптомами (менше 11% осіб у будь-якому курсі лікування), проте частота цих симптомів зменшувалася з кожним додатковим курсом лікування. Біль у грудях або дискомфорт спостерігалися у 3% осіб. У цій серії серед 451 жінок [234] серйозні побічні ефекти, пов'язані з медикаментозними препаратами, включали в себе кілька випадків менорагії, один біполярний розлад, по одному випадку болю в животі та болю в спині. Жодних проблем щодо безпеки не було виявлено за допомогою фізикального обстеження, УЗД або електрокардіограми (ЕКГ).

В роботі Courtoy et al. вивчено важливу роль УПА в деградації колагену, індукованою матричною металопротеїназою 2 (ММР-2) [248]. В цій роботі вказано на багатофакторний механізм дії, що включає: (1) стабільно низький рівень смертності клітин; (2) обмежений період загибелі клітин та (3) ремоделювання екстрацелюлярного матриксу.

На сьогодні міфепристон отримав широке використання, кількість публікацій по його застосуванню є переконливим і постійно збільшується. Загальні висновки, які можна зробити – це поліпшення якості життя пацієнток за рахунок зменшення крововтрати, зменшення об'єму матки і міоматозних вузлів, безпека препарату в антирецидивному лікуванні ЛМ. Можливий ризик збільшення товщини ендометрію. У нормальному ендометрії рівень ізоформ ПР прогресивно підвищується впродовж проліферативної фази, досягаючи піку безпосередньо перед овуляцією, а потім

знижується після неї. Це свідчить про те, що естрадіол стимулює їх рівень, тобто зміни є очікуваними. Було проведено дослідження, яке показало, що дисбаланс рівнів різних ізоформ ПР може вплинути на проліферативні або секреторні зміни. Є дані про те, що у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) присутня прогестеронова резистентність, обумовлена зокрема дисбалансом вироблення і активності цих ПР. Також, очікувані й зміни зі сторони ендометрію на тлі прийому міфепрестону. У 2016 році була опублікована стаття, в якій потовщення ендометрію при прийомі міфепрестона, отримало назву «Зміни ендометрія, асоційовані з прийомом модуляторів ПР». Ці морфологічні зміни зворотні, але природа їх не до кінця вивчена. Дилатація ендометрію на тлі міфепрестона не гарантована, розвивається у 15-30% жінок та її наявність не знижує ефективність лікування.

Вважається, що стероїдні гормони здатні впливати на ядерну рецепцію, тобто вони можуть проникати в ядро і впливати на процеси транскрипції і трансляції.

З точки зору впливу на ендометрій, можливо, більш перспективно призначити уліпристал, однак, ті зміни, які відбуваються в ендометрії на тлі міфепрестону, є повністю зворотними.

Будь-яке лікування ЛМ регламентовано, передусім, локалізацією та розмірами вузлів. Фармакотерапія може бути призначена при розмірі вузлів не більш ніж 5 см. В клінічних рекомендаціях міфепрестон вказаний як препарат для фармакотерапії міоми матки. Анемія при ЛМ в більшості своїй зв'язана саме з міомою і призначення міфепрестону тільки покращить стан пацієнтки. При гіперплазії ендометрію, призначення міфепрестону не є бажаним.

Призначення міфепрестону може бути не тільки антирецидивним або передопераційним. Препарат може призначатись в якості самостійної фармакотерапії. Подальша тактика залежить від планів жінки. Наприклад, при плануванні вагітності, позитивний вплив матиме призначення КОК для

нормалізації функції ендометрію. Цей пункт відсутній у рекомендаціях і лікування міфепростоном не є протипоказанням для настання вагітності. Однак, був відмічений позитивний ефект при такому підході.

Для вирішення питання, яку терапію слід призначати, потрібно враховувати ключові фактори, що визначають тактику лікування ЛМ матки: вік пацієнтки, вираженість симптомів (біль, кровотеча та безплідність), бажання зберегти матку та/або фертильну функцію, локалізацію міоми відповідно до класифікації FIGO. Описані нижче підходи відповідають класифікації FIGO [249].

При міомах типу 0 показано розрізання плодоніжки шляхом гістероскопії. У більшості випадків гістероскопічна міомектомія міоми першого типу є досить простою для досвідчених хірургів, особливо у випадку міоми 1 типу розміром менше 3 см. Якщо ЛМ типу 1, але більша за 3 см, або якщо у пацієнта анемія, показана догістероскопічна медикаментозна терапія (SPRM або аГн-РГ). Медикаментозна терапія може призначатися в один або два курси три місяці. У переважній більшості випадків міоми типу 1 реагують на цю передопераційну терапію та регресують за розмірами, що дає можливість легшого гістероскопічного підходу в кращих умовах (відновлення гемоглобіну). Слід зазначити, що в деяких випадках міоми так сильно регресують, що можна уникнути операції.

Хворим з міомами 2 типу, поодинокими або множинними, що деформують порожнину матки, показане хірургічне лікування з тривалою медикаментозною терапією.

Якщо ж пацієнтками є молоді безплідні жінки репродуктивного віку, які бажають завагітніти, то тут може бути запропонована медикаментозна терапія (SPRM). Міоми часто реагують на цю передопераційну терапію і регресують в розмірах. Це зменшення також дозволяє застосувати гістероскопічний підхід, який можна запланувати після першої менструальної кровотечі [247]. У деяких випадках (якщо міоми регресують настільки, що вони більше не спотворюють порожнину матки), хірургічна операція може не

знадобитися. Якщо міоми множинні ( $\geq 2$ ) або різних типів, як це часто спостерігається, медикаментозна терапія (SPRM) може бути призначена двома курсами впродовж трьох місяців, як це описано в клінічних випробуваннях УПА [247]. Після цих двох курсів три місяці можливі три клінічних наслідки.

Найбільш позитивним результатом буде те, що регресія міоми буде значною ( $>50\%$  зменшення об'єму). Порожнина матки більше не викривлена, і пацієнтка може спробувати завагітніти природним шляхом або скористатися допоміжними репродуктивними методиками, якщо вони показані. Зокрема, була описана серія вагітностей після лікування УПА, в якій продемонстровано, що в деяких випадках хірургічне лікування не потрібно, і пацієнти можуть завагітніти та виносити здорове потомство [250]. Були опубліковані й інші звіти [251]. В цій серії вагітностей пацієнти мали незахищені статеві стосунки або починали стимуляцію яєчників після другої менструальної кровотечі. Для тих, кому показане екстракорпоральне запліднення, з 3-го дня другої менструальної кровотечі проводили вагінальне УЗД для оцінки відсутності товстого ендометрію. Результатом роботи було те, що спостерігалась значна регресія міоми ( $\geq 25\%$ , але  $<50\%$ ). Однак у деяких випадках, якщо порожнина матки залишалась викривленою або якщо міома залишалася великою через великий об'єм на початковому рівні, було показане оперативне втручання. У цьому випадку медикаментозне лікування дозволяло проводити операцію лапароскопічним доступом, як тільки нормалізувався рівень гемоглобіну, уникаючи лапаротомії.

Найменшим сприятливим результатом було те, що реакція на медикаментозну терапію була неадекватною. У цьому випадку операція залишалася першим вибором.

Іншою категорією пацієнток є молоді жінки репродуктивного віку з симптоматичними міомами, які бажають зберегти фертильність, але не мають негайного бажання завагітніти. В цих випадках також може бути запропонована медикаментозна терапія. В клінічних випробуваннях з SPRM

показано, що чотири курси впродовж трьох місяців викликають значне покращення від курсу до курсу (зменшення розміру міоми) [252]. У переважній більшості випадків регресія розміру міоми ( $\geq 25\%$  у 80% пацієнтів) та контроль кровотечі (у  $> 90\%$  пацієнтів) дозволять уникнути хірургічного втручання та відновити рівень гемоглобіну.

Тобто визначення алгоритму ведення пацієток фертильного віку з ЛМ матки займає важливе місце у дослідженнях останніх десятиліть. На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо оптимального вибору консервативних підходів у лікуванні ЛМ. Також дискусійними залишаються питання безпеки застосування тривалої гормональної терапії у даного контингенту жінок.

### 1.5. Хірургічне лікування лейоміоми матки на сучасному етапі

Вибір тактики лікування міоми матки має бути індивідуалізований, оскільки кожен метод має своє місце у клінічній практиці і не існує універсальної методики, яка б підходила усім пацієнткам. Тактика лікувальних заходів при ЛМ повинна базуватись на аналізі клініко-анамнестичних даних (вік, стан оваріального резерву, репродуктивні плани, наявність інших причин безплідності), топографо-анатомічних особливостях (локалізація міоми, розмір, кількість вузлів), а також можливих ризиках і наслідках втручання (інтра- та післяопераційні ускладнення, ускладнення вагітності та пологів) [253-255].

Як підкреслював Stewart, є багато дискусійних питань щодо лікування міоми оскільки лише в кількох рандомізованих дослідженнях співставлено різні методи терапії. Більше того, даних про їх порівняльну ефективність з точки зору збереження фертильності недостатньо. Також недостатньо даних відносно довгострокових результатів у жінок, які перенесли гістеректомію [119]. Перспективні дослідження мають важливе значення для порівняння різних варіантів лікування та оцінки довгострокових результатів щодо якості



життя, рецидиву симптомів (кровотеча, об'ємні симптоми), фертильності та ускладнень.

Дійсно, в когортному дослідженні 30117 жінок, які пройшли гістеректомію при доброякісному захворюванні, було виявлено, що двостороння оофоректомія асоціюється із збільшенням смертності у пацієнтів до 50 років, які ніколи не застосовували естрогенну терапію [256].

Хоча в літературі існують клінічні рекомендації (ACOG, 2008; ASRM, 2008; Marret et al., 2012; Stewart, 2015), ризики та переваги кожного варіанту повинні обговорюватися з пацієнткою. Слід також підкреслити, що необхідно враховувати багато інших факторів, включаючи майстерність хірургів, а також досвід різних центрів [119, 257, 258].

Поточні стратегії лікування включають, в основному, хірургічні втручання, але вибір методу лікування залежить від віку пацієнтки, бажання зберегти фертильність, щоб уникнути «радикальних» операцій, таких як гістеректомія [104, 118].

Інші хірургічні та нехірургічні підходи включають міомектомію за допомогою гістероскопії, міомектомію за допомогою лапаротомії або лапароскопії, емболізацію маткових артерій (ЕМА) та інші втручання, які проводяться під рентгенологічним або ультразвуковим контролем [104, 118, 259].

*Гістероскопічна міомектомія.* Впродовж останніх 30 років розвиток інструментів та методики втручання підвищили гістероскопічну міомектомію до рівня стандартної малоінвазивної хірургічної процедури субмукозної міоми. Зараз невеликі ЛМ (<2 см) звичайно видаляються в амбулаторних умовах згідно з технікою, описаною Bettocchi [106, 116, 260-262].

Залежно від особистого досвіду та наявного обладнання, гінеколог має на вибір декілька альтернативних процедур. Перше передбачає вирізання основи ЛМ, яка має ніжку, за допомогою резектоскопічної петлі або лазерного волокна [263]. Основа ніжки вирізається, утворення витягується щипцями або може залишатися на місці.

Друга альтернатива – це повне висічення ЛМ одномоментною процедурою [264]. Найчастіше застосовується наступний підхід – «техніка нарізки». Повторне і прогресивне проходження ріжучої петлі дозволяє хірургу розрізати міому дрібними смужками. Операція вважається завершеною, коли візуалізуються фасцикулярні волокна міометрія [262, 264, 265]. Гістероскопічна резекція є ефективною та безпечною, і її слід вважати методом вибору міоми 1 типу. Розробка внутрішньоматкових морцеляторів сприяла розвитку гістероскопічної міомектомії [266, 267]. Якщо міома велика (більше 3 см у діаметрі), існує підвищений ризик оперативних ускладнень (перфорація, кровотеча та рідина інтравазація), пошкодження навколишнього міометрію через використання електрохірургії. Casadio et al. [261] продемонстрували, що під час операції товщина міометрія збільшується при видаленні зрізів міоми – це призводить до випинання інтрамурального компонента в порожнину матки.

Третьою альтернативою є двоступенева міомектомія (для великої міоми типу 1 – 3 відповідно до класифікації FIGO) [249]. Після резекції або абляції виступаючої частини міоми під час першої стадії гістероскопії залишковий інтрамуральний компонент швидко мігрує до порожнини матки з паралельним збільшенням товщини міометрія, що дозволяє повне і безпечно висічення міоми другого ступеня під час гістероскопії [264].

При всіх наведених методах існує ризик поглинання рідини (глюкози) при використанні монополярної енергії. Цього ризику можна уникнути використанням біполярної або лазерної енергії з фізіологічним розчином. Гістероскопічна міомектомія ефективна для боротьби з кровотечею, проте є повідомлення про негативні наслідки, які часто пов'язані із паралельним ростом ЛМ в інших ділянках, асоціацією ЛМ з аденоміозом та неповним лікуванням великих інтрамуральних (частково субмукозних) міом [117].

Що стосується репродуктивних результатів, більшість досліджень є ретроспективними [268, 269]. Вони повідомляють, що частота вагітності після операції становить від 16,7% до 76,9%, із середнім показником 45%.

Доказовість цих досліджень може бути піддана критиці [100], але інші автори [270] визнають, що перевагою гістероскопічного видалення підслизових міом є покращення шансів на вагітність.

*Лапароскопічна міомектомія.* Більшість гінекологів сприймають лапароскопічну міомектомію як більш складну операцію, але її переваги є суттєвими: менша тривалість післяопераційного періоду, швидше одужання і відсутність вірогідної різниці між репродуктивними результатами після лапароскопічної або черевної міомектомії [97, 271]. Однак, є повідомлення про розрив матки після лапароскопічної міомектомії, тим самим підкреслюється важливість адекватного закриття дефекту міометрію [272]. В огляді дев'яти клінічних досліджень, що включало 808 пацієнтів [271], не було виявлено жодної різниці ризику рецидиву між лапароскопією та відкритою міомектомією.

Зазвичай використовують 10 мм лапароскоп та два-три допоміжні порти, хоча деякі гінекологи віддають перевагу п'ятиміліметровим лапароскопам. Залежно від локалізації міоми проводиться вертикальний (поздовжній) або поперечний розріз. У більшості випадків застосовується однополярний гачковий зонд, але в деяких відділеннях проводиться також лазерна міомектомія. Перев'язка маткової артерії, за даними авторів, зменшує внутрішньоопераційну кровотечу [272, 273]. Роботизована лапароскопічна міомектомія була оцінена в кількох ретроспективних серіях [274-276], однак не було опубліковано жодного проспективного дослідження, і досі існує значний скептицизм щодо реальних переваг даної методики [277].

Лейоміоми, зазвичай, видаляють за допомогою морцелятора, хоча деякі гінекологи пропонують видалення через вагінальний розріз Дугласа або мінілапаротомією, щоб уникнути ризику розпорошення фрагментів тканини під час морцеляції саркоми. Ризик дисперсії фрагментів матки з подальшою появою аденоміотичних мас таза та паразитарних лейоміом був описаний у 2007 р. [278] і викликає занепокоєння. Цього ускладнення можна уникнути широким перитонеальним промиванням та ретельним видаленням усіх

фрагментів [278], проте у деяких авторів все ще виникають сумніви [279]. Дійсно, з часу їх першої публікації, Donnez та ін. більше не стикалися з цим ускладненням у наступній серії з 400 лапароскопічних гістеректомій, коли проявляли обережність і приділяли увагу обстеженню всіх ділянок черевної порожнини, поміщаючи пацієнта в положення Тренделенбурга та анти-Тренделенбурга з великим промиванням [280]. Небезпека морцеляції лейоміосаркоми матки останнім часом стала «гарячою» темою, оскільки Управління з контролю за продуктами харчування та лікарських засобів (FDA) попередило про даний ефект при використанні електромеханічної енергетичної морцеляції [281-283]. Однак, слід підкреслити, що поширеність саркоми при лейоміомах становить  $< 0,3\%$ , і упередженість щодо використання електричної морцеляції, ймовірно, завишена не лише через страх медико-правових питань, але й через емоційні причини [281]. У дослідженні *Vojahr B. et al.* [284] поширеність саркоми становила всього  $0,06\%$  з 10731 маток. Звичайно, потрібно робити все можливе для покращення діагностики саркоми, але це захворювання має низьку розповсюдженість –  $1:2000$ , що доведено в недавньому метааналізі *Pritts et al.* [285] та в ретроспективному дослідженні 4791 жінок в Норвегії [286].

В іншому метааналізі *Brohl et al.* [287] доведено, що лейоміосаркоми діагностуються безпосередньо після операції, оскільки вони, як вважається, є доброякісними пухлинами у 1 з 340 жінок, але ризик збільшується з віком – менше як один випадок на 500 жінок віком до 30 років до 1 із 98 жінок віком 75-79 років.

Нещодавно запропоновано техніку морцеляції «в мішку», щоб мінімізувати ризик випадкового поширення тканин [288-290], проте немає доказів того, що ця методика не збільшить частоту післяопераційних ускладнень [291, 292].

Протипоказаннями до лапароскопічної міомектомії, зазвичай, є наявність внутрішньом'язової міоми розміром 10 – 12 см або множинні міоми ( $\geq 4$  см) в різних ділянках матки, що вимагає численних розрізів.

Розміри та локалізація основної міоми є основними критеріями вибору лапароскопічного підходу [97, 117]. Таким чином, залежно від майстерності хірурга та його здатності вшивати дефект міометрія, може бути обрана або лапароскопія, або мінілапаротомія.

Щодо безплідності, кілька нерандомізованих досліджень припустили, що міомектомія призводить до зниження частоти викиднів у жінок з міомами, що деформують порожнину матки [117]. В огляді перспективних та ретроспективних досліджень, Donnez та Jadoul повідомили про настання вагітності у 49% (95% ДІ 46-52%) пацієнтів, які перенесли лапароскопічну міомектомію [293]. Ці показники вагітності після міомектомії були підтверджені в інших роботах, але відсутність рандомізованих досліджень є серйозним недоліком [294].

Однак, слід зазначити, що при порівнянні лапароскопічної та абдомінальної міомектомії немає суттєвих відмінностей у кумулятивних показниках вагітності, акушерських або перинатальних результатах [295, 296].

*Лапароскопічна гістеректомія.* Гістеректомія здавна вважається стандартним хірургічним методом лікування симптоматичних інтрамуральних та субмукозних ЛМ, особливо для жінок, які не бажають завагітніти, або у тих, які перебувають у передменопаузальному віці (40 – 50 років). У США щороку проводять понад 600000 гістеректомій [297]. У Данії загальний рівень гістеректомії становив близько 180/100 000 жінок за період 1977 – 2011 рр. [298].

Фіброміома є головним показанням до гістеректомії, і в останнє десятиліття лапароскопічна гістеректомія (ЛГ) стала ідеальним хірургічним підходом до заміни лапаротомії. У деяких відділах показник ЛГ перевищує 90%. Вагінальна гістеректомія (ВГ) все ще залишається показаною в деяких випадках, залежно від майстерності та навичок хірурга [299].

Деякі дослідження повідомляють про підвищений ризик ускладнень після ЛГ [299], але у дуже великій серії Donnez et al. [300] виявили подібний рівень ускладнень після ЛГ, ВГ та черевної гістеректомії (0,44% основних

ускладнень). В іншій проспективній серії з 400 випадків жодних великих ускладнень не було [252]. Звичайно, як наголошували автори, обсяг матки  $\geq$  13 – 14 тижнів є відносним протипоказанням. Інше дослідження показало, що в деяких умовах госпіталізація при ЛГ може бути меншою за 5 год [292].

Деякі методи морцеляції «в мішку», один з яких називається методикою Сіднея, були розроблені для вирішення проблем з видаленням великих міоматозних маток після тотальної або субтотальної гістеректомії [301], але, як підкреслювалося раніше, великих досліджень, які б продемонстрували реальну користь з точки зору загальної безпеки не було. Більше того, ризик морцеляції лейоміосаркомі під час ЛГ прирівнювався з процедурними ускладненнями, пов'язаними з лапаротомією, включаючи смертність [302].

*Лапароскопічний кріоміоліз і термокоагуляція.* Як лапароскопічний кріоміоліз, так термокоагуляція мають одну і ту ж мету: зменшення або пригнічення первинного кровопостачання та лізис ЛМ за рахунок склерогіалінового переродження (за дуже низьких або дуже високих температур).

Для кріоміолізу кріопроби вставляють у міому і охолоджують до температури  $-90^{\circ}\text{C}$  [303]. Для лапароскопічної термокоагуляції міоми перед подачею електричного струму вводять монополярний або біполярний зонд. У деяких дослідженнях також використовували лазерні волокна (YAG). Обмеженням усіх цих методів є відсутність гістологічної оцінки ЛМ [259].

### **Альтернативи хірургічному втручання**

*Лапароскопічна емболізація маткових артерій.* Лапароскопічна оклюзія маткових артерій (ЛОМЕ) не має певної переваги перед вагінальною оклюзією, оскільки вимагає лапароскопічного підходу. Більше того, порівняно з ЛОМЕ, результати виявились недостовірними щодо зменшення розміру міоми та деваскуляризації [304].

Незважаючи на ентузіазм, швидкість впровадження методики емболізації маткових артерій (ЕМА) значно відрізняється по всьому світу [305]. Цей метод вперше застосували у 1995 р. [306] для лікування маткових ЛМ у жінок, які бажають зберегти матку.

ЕМА є ефективним лікуванням ЛМ, оскільки більшість вузлів постачаються матковими артеріями. В ЕМА застосовують черезшкірну абляцію міоматозної матки, щоб викликати ішемічний некроз ЛМ, в той час як міометрій реваскуляризується. Більшість ЛМ розсмоктуються одночасно. В рандомізованих дослідженнях показано, що ЕМА призводить до підвищення якості життя, подібного до того, який досягається хірургічним втручанням, але з меншим терміном перебування в стаціонарі та більш раннім відновленням нормальної життєдіяльності [307].

Хоча ЕМА є високоефективним для лікування симптомів (зменшення кровотечі та розміру ЛМ), ризик повторної операції є реальністю: 15 – 20% після успішної емболізації та до 50% у випадках неповного інфаркту [106, 307-309]. Серед можливих ускладнень не слід випускати з уваги біль у животі через ішемічний некроз ЛМ та ризик інфікування [310]. Вплив ЕМА на оваріальний резерв яєчників також викликає занепокоєння [307], проте систематичний огляд 15 рандомізованих досліджень та перспективних когортних досліджень показав, що втрата функції яєчників відбулася насамперед у жінок старше 45 років [311]. В огляді Zupi et al. [259] чітко деталізували результати та ускладнення ЕМА. Підкреслюється, що бажання завагітніти є відносним протипоказанням. У рандомізованому контрольованому дослідженні, яке порівнювало ЕМА з міомектомією, хірургічне видалення мало більш сприятливіший результат, ніж ЕМА, щодо частоти настання вагітності (78% проти 50%) та частоти переривання вагітності (23% проти 64%) [312].

В огляді Gupta J. K. et al. Кокранівської бази [307] було проведено оцінку семи рандомізованих досліджень зі співставленням ЕМА та хірургічного методу (абдомінальної гістеректомії та міомектомії). Автори чітко заявили, що в доказах існують обмеження. Основними обмеженнями досліджень були серйозні неточності через великі довірчі інтервали, нечіткий опис методик та відсутність сліпих досліджень. Вони також підраховали, що

від 15 до 32% випробовуваних потребують подальшого оперативного втручання впродовж двох років після ЕМА.

Наразі триває випробування, в якому порівнюються ЕМА, міомектомія та ЕМА з ультразвуковою абляцією, результати якого очікуються найближчим часом [119].

Високочастотна магнітно-резонансна ультразвукова хірургія (MRgFUS) – це термічна абляція з використанням МРТ для візуалізації міоми та визначення точки прикладання. Ультразвукова енергія спрямована в точку всередині ЛМ, де індукується некроз тканини.

Теоретично пошкодження навколишньої тканини мінімальні [313, 314], але насправді вплив на сусідні ділянки не можна виключити [315-317]. Як наголошували Zuri та ін. в своєму огляді [259], гіперінтенсивні зображення МРТ асоціюються зі зниженим успіхом лікування порівняно з гіпоінтенсивними зображеннями ЛМ. Основні обмеження використання MRgFUS полягають у тому, що лише частина пацієнтів з ЛМ відповідає критеріям включення; можливість збереження фертильною функції у майбутньому та занадто велика вартість.

На цю тему робіт поки що недостатньо, і для оцінки рівня безпеки необхідні додаткові дослідження [259]. У недавньому дослідженні 30% жінок перенесли оперативне втручання через два роки після MRgFUS [318]. Моделі прогнозування на основі МРТ для оцінки подальших перспектив можуть знизити ризик відмови від лікування [317]. В кількох нерандомізованих клінічних дослідженнях [319] повідомляється про збереження фертильної функції після MRgFUS, але в роботі Clark et al. [313] виявлено високий рівень ускладнень серед 34 задокументованих вагітностей.

*Вагінальна оклюзія маткових артерій.* Оклюзія маткових артерій затискачем, який залишається на місці впродовж 6 год, призводить до ішемії міоми через втручання в кровопостачання матки [304]. Однак ця методика не рекомендується жінкам, які бажають завагітніти в майбутньому.



Е дослідженні Vilos et al. [106] об'єм ЛМ зменшився на 24%, а вираженість кровотеч – на 51%. І тут потрібні додаткові роботи з великою вибіркою для підтвердження ефективності методики.

Ультразвукова абляція (high intensity focused ultrasound (HIFU), абляція фокусованим ультразвуком високої інтенсивності, фокусована ультразвукова абляція) – термін, що описує використання з терапевтичною метою фокусованих ультразвукових хвиль високої інтенсивності. Ця новітня методика є повністю неінвазивною, що вигідно вирізняє її з поміж інших видів лікування міоми матки та пояснює інтерес наукової спільноти до її дослідження та широкого впровадження в різних галузях медичної практики [255, 319].

З моменту появи перших промислових установок, методом ультразвукової абляції було проліковано сотні тисяч пацієнтів з новоутвореннями передміхурової залози, печінки, підшлункової залози, молочних залоз, мозку, міомами тіла матки. За даними фундації фокусованого ультразвуку (The Focused Ultrasound Foundation), на даний час в усьому світі налічується понад 200 дослідницьких центрів з високою інтенсивністю фокусування ультразвуку (HIFU). Основним показом (41 % від всіх випадків; 89353 втручань) до застосування фокусованого ультразвуку є міома матки [320].

Фундаментальний фізичний механізм абляції фокусованим ультразвуком високої інтенсивності – абсорбцію ультразвукових хвиль та їх конверсію у тепло – вперше було описано у 1972 р. Ультразвук – механічна форма енергії. Її абсорбція тканинами відрізняється від такої для електромагнітних хвиль (наприклад, світлових чи радіочастотних) та у спрощеному варіанті може бути пояснена наступним чином. Тканини можна представити як в'язку рідину, яка містить мембрани. При хвилеподібній зміні тиску у тканинах відбувається відносне зміщення її шарів, виникають так звані мікропотоки рідини. Тертя шарів в'язкої рідини між собою призводить до нагрівання [321].

Важливою умовою для досягнення лікувального ефекту у визначеному об'ємі тканин є наявність акустичного вікна. Кістки, стенти (як пластикові, так і металеві), скупчення газу в постфокальному регіоні можуть потенційно призводити до термічного ураження тканин через зростання енергії, яка проходить через м'які тканини, що межують з ними. Незначна доля енергії проходить через них. Лікувальний ефект досягається за рахунок трьох основних механізмів ушкоджуючої дії фокусованого ультразвуку: термічної абляції, акустичної кавітації та пошкодження найдрібніших судин. Успішність ультразвукової абляції напряму залежить від точності проведення ехографічних обстежень жінок перед процедурою. Комплексна променева діагностика включає в себе оцінку локалізації, розмірів, кількості, структури та особливостей васкуляризації міом тіла матки, з подальшою розробкою детального лікувального плану. Саме тому існує необхідність вдосконалити підхід до сонографії та магнітно-резонансної діагностики міом тіла матки [255, 320].

За аналізу результатів досліджень різноманітних авторських колективів привертає увагу відсутність єдиних поглядів у світовій науковій спільноті щодо критеріїв ефективності (оваріальна функція, сексуальна функція, якість життя і т. д.), кратності повторних обстежень та їх методології. Для прикладу, ряд публікацій ґрунтується на оцінці динаміки лікування за допомогою ультразвукового дослідження (хоча частині хворих було виконано також і МРТ). Даний метод характеризується значною операторозалежністю, тому його точність та інформативність дещо поступається магнітно-резонансній томографії (МРТ). Окрім цього, така ситуація не дає об'єктивних даних для оцінки динаміки лікування. У світовій науковій літературі, на жаль, наразі відсутні публікації, що порівнювали б інформативність цих двох методів для динамічного спостереження [322-326].

Наведені літературні дані вказують на актуальність дослідження особливостей ультразвукової абляції міом матки. Зважаючи на поширеність патології, особливо серед жінок репродуктивного віку, дана методика

органозберігаючого неінвазивного лікування потенційно може бути показана багатьом пацієнткам. Індивідуалізація показань та визначення місця і ролі ультразвукової абляції як самостійного методу, так і в комбінованому лікуванні міом матки, потребують подальших досліджень.

Тобто лейоміома є поширеним захворюванням серед жінок фертильного віку і спричиняє значне навантаження на здоров'я. Дійсно, близько 30% жінок із лейоміомою потребують лікування через симптоматику захворювання, таку як сильна менструальна кровотеча, біль у животі, симптоми стиснення органів малого тазу та/або безплідності. Сучасні методи лікування в основному хірургічні та дорогі. Немає сумніву, що ЛМ має значний економічний вплив [327, 328], але навантаження на систему охорони здоров'я, а також на жінок, які мають ЛМ, повинна бути збалансована з витратами на постійні або повторні дослідження та способи лікування [106]. Незважаючи на відсутність відповідних медико-економічних оцінок різних терапевтичних препаратів, цілком ймовірно, що зменшення кількості гістеректомій та інших хірургічних процедур зменшить витрати та захворюваність. Тому необхідно розробити та оцінити комплексні підходи, особливо коли метою є збереження фертильності.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно методології і дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась в декілька етапів. На першому етапі для ретроспективної оцінки існуючих у клінічній практиці діагностично-лікувальних підходів було опрацьовано медичну документацію 12241 пацієнтки, які проходили лікування протягом 2012-2016 років у відділенні гінекології (ВГ) з малоінвазивними технологіями, ліжками медицини плода та патології ранніх термінів вагітності Хмельницького обласного перинатального центру, як відділення загального гінекологічного напрямлення, а також спеціалізованого відділення надання допомоги жінкам, зацікавленим у збереженні та відновленні репродуктивної функції, а саме відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

На другому етапі з метою вивчення впливу ЛМ на репродуктивну функцію та виношування вагітності додатково проведено детальний клініко-статистичний аналіз 336 історій хвороб жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, із них 63 хворих з первинною безплідністю (1-а група), 52 жінки з вторинною безплідністю (2-га група), 24 пацієнтки з репродуктивними втратами (3-я група). Отримані результати порівнювали даними 197 хворих без репродуктивних втрат і безплідності (4-а група).

На третьому етапі проведено комплексне обстеження 308 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, яких розподілено на дві групи в залежності від методу лікування. 192 жінки з лейоміомою матки, які потребували хірургічного втручання, склали хірургічну групу (ХГ), 116 хворих, які отримували консервативну терапію, – консервативну групу (КГ). Отримані результати дослідження порівнювали з даними 30 здорових жінок

репродуктивного віку без лейоміоми матки і збереженою фертильною функцією.

Загальноклінічні методи дослідження проводились згідно рекомендацій ВООЗ (1995), протоколів МОЗ України і включали вивчення характеру скарг, анамнезу хвороби, репродуктивного анамнезу (вік менархе, характер становлення менструальної функції, стан генеративної функції, наявність гінекологічних захворювань), терапії, що проводилась. Гінекологічне обстеження проводились за загальними схемами. Результати обстеження фіксувались у спеціально розробленій формалізованій історії хвороби для подальшого введення та обробки інформації.

З метою вивчення психоемоційного стану обстежених жінок були використані опитники – САН (самопочуття, активність, настрій) для з'ясування стану досліджуваних жінок на час обстеження та в динаміці лікування. Для виявлення більш значних змін в психоемоційній сфері, що можуть ускладнювати перебіг і лікування ЛМ були застосовані критерії психічних розладів ВООЗ [329-331]. Для виявлення та вивчення рівнів тривожності та диференційованої діагностики депресивних станів були використані методики Зунге, К. Хека і І.Х. Хесса [332-334].

Для виявлення патології молочних залоз всім пацієнткам з ЛМ проводилося мамологічне обстеження, яке включало огляд і мануальне дослідження МЗ, при якому вивчався ступінь розвитку, форма, розміри, стан шкіряних покривів, соска і регіональних лімфатичних вузлів. Визначалась наявність виділень із соска з наступним цитологічним дослідженням. Сонографічне дослідження (УЗ скринінг) МЗ проводилося на 6-11 день менструального циклу (МЦ) за допомогою ультразвукового апарату Esaote MyLabSeven MOD 6400 лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц. Визначали наявність патологічних утворень, їх розмір, ехогенність, ширину молочних протоків, розмір та локалізацію лімфатичних вузлів. Ультразвуковими ознаками мастопатії була гіпертрофія строми у вигляді нерівних пластів, розширення та деформація молочних протоків, неоднорідність структури МЗ.

Для визначення стану молочних залоз була використана класифікація МКХ-10. Розрізняли наступні доброякісні зміни молочних залоз не пухлинного походження, а також не пов'язаних з пологами: п 60 доброякісна дисплазія молочної залози (ДДМЗ) (що включали фіброзно-кістозну мастопатію); п 60.0 кіста молочної залози; п 60.1 дифузна кістозна мастопатія; п 60.2 фіброаденоз молочної залози; п 60.3 фібросклероз молочної залози.

Для оцінки сонографічного стану МЗ (користувалися найбільш поширеною класифікацією, за якою розрізняють наступні форми мастопатії:

- а) дифузна залозисто-фіброзна мастопатія з перевагою залозистого компоненту;
- б) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою фіброзного компоненту;
- в) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія з перевагою кістозного компоненту;
- г) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної мастопатії;
- д) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія.

З метою одержання більш повної інформації щодо розмірів матки, структури і топографії міоматозних вузлів, особливостей їх васкуляризації пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження. Оцінювали розміри та локалізацію пухлини, її відношення до стінок матки, васкуляризацію матки та МВ. Були застосовані 2 класифікації (МКХ 10, 1990 та FIGO, 2011).

Ультрасонографічне та доплерометричне обстеження проводилось на апараті Esaote MyLabSeven MOD 6400 трансабдомінальним 4-8 Гц та транспіхвальним датчиком з частотою сканування 4-9 Гц. Стан органів малого тазу (ОМТ) вивчали в В-режимі, а також з застосуванням кольорового доплерівського картування (КДК), імпульсної поточковоспектральної доплерографії (PW), а також комбінованих методик: дуплексного (В-режим+КДК) та триплексного (В-режим+КДК+PW) сканування.

Для оцінки гемодинаміки ОМТ нами були використані такі показники, як максимальна систолічна швидкість (Смах) та кутонезалежні індекси периферичного опору (індекс резистентності (IP)) [335, 336].

Визначення показників кровотоку проводилось всім пацієнткам в маткових артеріях з обох боків, також в судинах МВ. Візуалізацію маткової артерії проводили в повздовжній площині на рівні перешийка матки, використовуючи для кількісної оцінки параметрів кровотока значення, отримані при куті сканування менше  $60^{\circ}$ .

Кровообіг в вузлах відбувається з термінальних гілок маткових артерій з формуванням зони активного ангиогенезу по периферії вузла (периферичний, або перинодулярний, кровообіг). При активізації проліферативного процесу внутрішньопухлинних клітин запускається процес неангіогенезу в центрі вузла та визначається центральний кровообіг. Тому при кольоровому доплерівському картуванні оцінювали інтенсивність усіх типів кровообігу по кількості кольорових локусів, що виходять від судин МВ. Оцінювалася топографія домінуючого МВ, а також тип його ангиоархітекtonіки.

Генетичні дослідження проводили на базі ДЗ «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» та лабораторії генетичних та цитометричних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України. Для проведення генетичних досліджень геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “*Quick-DNA<sup>TM</sup> Universal Kit*” (Zymo Research, USA) відповідно інструкції до набору. У центрифужну пробірку, що містила 200 мкл периферійної крові, додавали 200 мкл *BioFluid&Cell Buffer (Red)* та 20 мкл *Proteinase K*. Інкубували матеріал протягом 10 хв при  $55^{\circ}\text{C}$ , періодично вортескуючи 10-15 с. Після інкубації до зразків додавали 420 мкл *Genomic Binding Buffer* та вортескували 10-15 с. Лізат з центрифужних пробірок переносили до колонки *Zymo-Spin<sup>TM</sup> IC-XL Column*, що знаходилася у колекторній пробірці та центрифугували 1 хв при 12000 g. Додавали 400 мкл *DNA Pre-Wash Buffer* у колонку з новою колекторною пробіркою, центрифугували 1 хв при 12000 g та відбирали рідину з колекторної пробірки. На колонку наносили 700 мкл *g-DNA Wash*

*Buffer* та центрифугували 1 хв при 12000 g, з колекторної пробірки відбирали відцентрифуговану рідину. Ще раз наносили на колонку 200 мкл *g-DNA Wash Buffer* та центрифугували на 14000 g протягом 1 хв. До чистої мікропробірки переносили колонку та наносили безпосередньо на фільтр колонки 60 мкл *DNA Elution Buffer*, після чого інкубували 5 хв при кімнатній температурі. Встановлені у центрифужні мікропробірки колонки центрифугували 1 хвилину при 14000 g для елюції ДНК. Супернатант, що містив очищену ДНК, використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфних варіантів *A-351G* (rs9340799) та *T-397C* (rs2234693) в першому інтроні гену *ESR1* [337], *G119C* (rs1042522) в четвертому екзоні, що призводить до заміни аргініну на пролін в амінокислотній послідовності (Arg72Pro), [338] та *G13494A* (rs1625895) в шостому інтроні гену *TP53* [339] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), а для визначення інсерційного поліморфізму *Progens* гену *PGR* (гаплотип включає інсерцію Alu-повторів розміром 306 п.о. у сьомому інтроні, що спадкується зчеплено з заміною *G/T* в четвертому екзоні, rs10895068, та заміною *C/T* в п'ятому екзоні, rs1042839) [340] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу алельспецифічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Визначені фрагменти генів *ESR1*, *TP53* і *PGR* ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix («Thermo Scientific», США) (табл.2.1).

Готували загальні робочі суміші з відповідними праймерами для постановки реакції ампліфікації фрагментів генів *ESR1*, *TP53* і *PGR* та розносили її по окремим пробіркам, а потім додавали ДНК. Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в ампліфікатор FlexCycler BU («Analytik Jena», Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл. 2.2).



Таблиця 2.1

## Склад ампліфикаційних сумішей

| Ген<br>(поліморфізм)               | Реагенти   | Кількість           |
|------------------------------------|--|---------------------|
| <i>ESR1</i><br>(A-351G,<br>T-397C) | DreamTaq Green Master Mix                        | 12,5 µl             |
|                                    | праймер F: <i>GATATCCAGGGTTATGTGGCA</i>          | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | праймер R:<br><i>AGGTGTTGCCTATTATATTAACCTTGA</i> | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | Вода   | 9,9 µl              |
|                                    | ДНК  | 2 µl                |
| Загальний об'єм суміші:            |  | 25µl                |
| <i>TP53</i><br>(G119C)             | DreamTaq Green Master Mix                        | 12,5 µl             |
|                                    | праймер F: <i>CTGGTAAGGACAAGGGTTGG</i>           | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | праймер R: <i>ACTGACCGTGCAAGTCACAG</i>           | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | Вода   | 9,9 µl              |
|                                    | ДНК  | 2 µl                |
| Загальний об'єм суміші:            |  | 25µl                |
| <i>TP53</i><br>(G13494A)           | DreamTaq Green Master Mix                        | 12,5 µl             |
|                                    | праймер F: <i>TGGCCATCTACAAGCAGTCA</i>           | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | праймер R: <i>TTGCACATCTCATGGGGTTA</i>           | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | Вода   | 9,9 µl              |
|                                    | ДНК  | 2 µl                |
| Загальний об'єм суміші:            |  | 25µl                |
| <i>PGR</i><br>( <i>Progens</i> )   | DreamTaq Green Master Mix                        | 12,5 µl             |
|                                    | праймер F:<br><i>TATGAGCTATTTGAGTAAAGCCT</i>     | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | праймер R:<br><i>TTCTTGCTAAATGTCTGTTTTAA</i>     | 30 pmol<br>(0,3 µl) |
|                                    | Вода   | 9,9 µl              |
|                                    | ДНК  | 2 µl                |
| Загальний об'єм суміші:            |  | 25µl                |

Продукти ампліфикації фрагментів ДНК (амплікони) генів *ESR1* та *TP53* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США).

Таблиця 2.2

## Режими ампліфікації фрагментів ДНК

| Ген<br>(поліморфізм)                                | Етап                | Температура       | Час  | Кількість<br>циклів |
|---|---------------------|-------------------|------|---------------------|
| <i>ESR1</i><br>( <i>A-351G</i> ,<br><i>T-397C</i> ) | Передплавлення      | 94 <sup>0</sup> С | 2 хв | } X 35              |
|   | Плавлення           | 94 <sup>0</sup> С | 30 с |                     |
|   | Відпал              | 61 <sup>0</sup> С | 30 с |                     |
|   | Синтез              | 72 <sup>0</sup> С | 30 с |                     |
|   | Пролонгація синтезу | 72 <sup>0</sup> С | 2 хв |                     |
| <i>TP53</i><br>( <i>G119C</i> )                     | Передплавлення      | 94 <sup>0</sup> С | 2 хв | } X 35              |
|   | Плавлення           | 94 <sup>0</sup> С | 40 с |                     |
|   | Відпал              | 55 <sup>0</sup> С | 40 с |                     |
|   | Синтез              | 72 <sup>0</sup> С | 40 с |                     |
|   | Пролонгація синтезу | 72 <sup>0</sup> С | 2 хв |                     |
| <i>TP53</i><br>( <i>G13494A</i> )                   | Передплавлення      | 94 <sup>0</sup> С | 2 хв | } X 35              |
|   | Плавлення           | 94 <sup>0</sup> С | 40 с |                     |
|   | Відпал              | 55 <sup>0</sup> С | 40 с |                     |
|   | Синтез              | 72 <sup>0</sup> С | 40 с |                     |
|   | Пролонгація синтезу | 72 <sup>0</sup> С | 2 хв |                     |
| <i>PGR</i><br>( <i>Progins</i> )                    | Передплавлення      | 94 <sup>0</sup> С | 2 хв | } X 35              |
|   | Плавлення           | 94 <sup>0</sup> С | 30 с |                     |
|   | Відпал              | 57 <sup>0</sup> С | 30 с |                     |
|   | Синтез              | 72 <sup>0</sup> С | 30 с |                     |
|   | Пролонгація синтезу | 72 <sup>0</sup> С | 2 хв |                     |

Для цього готували суміші для проведення рестрикційного аналізу та розносили по попередньо промаркованим пробіркам, після чого додавалися амплікони. Пропорційний склад компонентів реакції наведено в табл.2.3.

Реакцію рестрикції генів *ESR1* та *TP53* проводили згідно рекомендацій виробника у твердотільному мікротермостаті за температури 37<sup>0</sup>С протягом 16 годин. Після чого ендонуклеази інактивували підвищенням температури для поліморфізмів *A-351G* гену *ESR1* та *G119C* гену *TP53* до 65<sup>0</sup>С, а для поліморфізму *G13494A* гену *TP53* – до 80<sup>0</sup>С протягом 20 хв в усіх випадках.

Фермент *PvuII* термоінактивації не потребував відповідно до інструкції виробника.

Таблиця 2.3.

## Склад рестрикційних сумішей для ПДРФ аналізу

| Ген<br>(поліморфізм)              | Реагенти             | Об'єм | Розмір рестрикційних<br>фрагментів      |
|-----------------------------------|----------------------|-------|---|
| <i>ESR1</i><br>( <i>A-351G</i> )  | 10xБуфер <i>T</i>    | 1 µl  | Генотип <i>AA</i> : 196 та 150 п.н.     |
|                                   | Фермент <i>XbaI</i>  | 1 µl  | Генотип <i>AG</i> : 346, 196 та 150     |
|                                   | Вода                 | 8 µl  | п.н.                                    |
|                                   | Амплікони            | 5 µl  | Генотип <i>GG</i> : 346 п.н.            |
| <i>ESR1</i><br>( <i>T-397C</i> )  | 10xБуфер <i>G</i>    | 1 µl  | Генотип <i>TT</i> : 241 та 105 п.н.     |
|                                   | Фермент <i>PvuII</i> | 1 µl  | Генотип <i>TC</i> : 346, 241 та 105     |
|                                   | Вода                 | 8 µl  | п.н.                                    |
|                                   | Амплікони            | 5 µl  | Генотип <i>CC</i> : 346 п.н.            |
| <i>TP53</i><br>( <i>G119C</i> )   | 10xБуфер <i>R</i>    | 1 µl  | Генотип <i>GG</i> : 231 та 165 п.н.     |
|                                   | Фермент <i>BstUI</i> | 1 µl  | Генотип <i>GC</i> : 396, 231 та 165     |
|                                   | Вода                 | 8 µl  | п.н.                                    |
|                                   | Амплікони            | 5 µl  | Генотип <i>CC</i> : 396 п.н.            |
| <i>TP53</i><br>( <i>G13494A</i> ) | 10xБуфер <i>T</i>    | 1 µl  | Генотип <i>GG</i> : 336 та 68 п.н.      |
|                                   | Фермент <i>MspI</i>  | 1 µl  | Генотип <i>GA</i> : 404, 336 та 68 п.н. |
|                                   | Вода                 | 8 µl  | Генотип <i>AA</i> : 404 п.н.            |
|                                   | Амплікони            | 5 µl  |   |

Стан рестрикційних фрагментів генів *ESR1* та *TP53*, а також ампліфікованих фрагментів *PGR (Progins)* аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію в якості барвника. Для оцінки розміру фрагментів вносили маркер молекулярної ваги GeneRuler 25 або 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США), візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою транслюмінатора. Обробка отриманого зображення проводилася в комп'ютерній програмі Vitran (рис.2.1-2.5).

В результаті гідролітичного розщеплення ампліконів для визначення поліморфного варіанту *A-351G* гену *ESR1* за наявним сайтом рестрикції 5'-

$T\downarrow CTAGA -3'$  (ендонуклеаза *XbaI*) утворювалися фрагменти з молекулярною вагою 196 п.н. та 150 п.н., що відповідало генотипу *AA*. Якщо в нуклеотидній послідовності була присутня заміна *A* на *G*, то розмір фрагменту ампліфікованої ділянки ДНК після взаємодії з рестриктазою залишався незмінним (346 п.н.), відповідно реєструвався генотип *GG*. У гетерозигот (генотип *AG*) спостерігалися всі три типи фрагментів одночасно: 346 п.н., 196 п.н. та 150 п.н. (рис. 2.1).

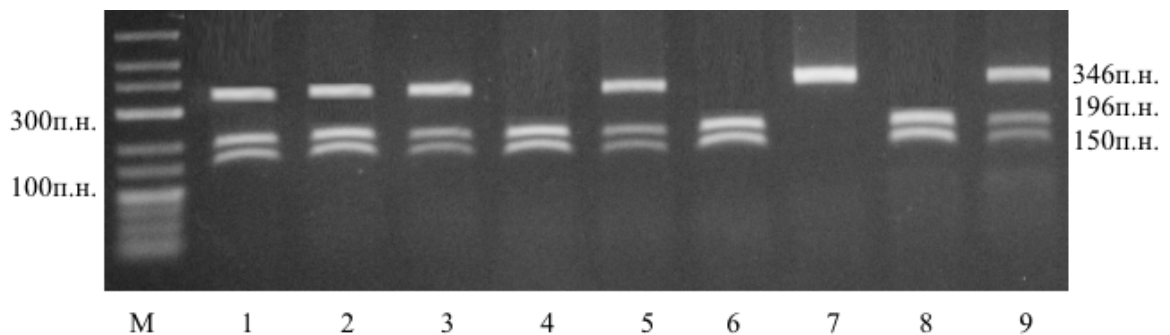


Рис.2.1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *A-351G* гену *ESR1*

М – маркер молекулярної ваги,  
зразки 4, 6, 8 – генотип *AA*,  
зразки 1, 2, 3, 5, 9 – генотип *AG*,  
зразок 7 – генотип *GG*.

Для визначення поліморфного варіанту *T-397C* гену *ESR1* амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за специфічним сайтом рестрикції  $5' -CAG\downarrow CTG-3'$  (ендонуклеаза *PvuII*), утворюючи фрагменти з молекулярною вагою 241 п.н. та 105 п.н. – генотип *TT*. В результаті заміни в нуклеотидній послідовності *T* на *C* зникав сайт рестрикції, тому при генотипі *CC* ампліфікований фрагмент залишався незмінним (346 п.н.). У гетерозигот (генотип *TC*) спостерігалися всі види фрагментів: 346 п.н., 241 п.н. та 105 п.н. одночасно (рис. 2.2). Аналіз поліморфізму *G119C* гену *Trp53* проводився після проходження реакції рестрикції за сайтом  $5' -CG\downarrow CG -3'$  (ендонуклеаза *BstUI*). Якщо під дією ферменту утворювалися фрагменти з молекулярною вагою 231 п.н. та 165 п.н., то реєструвався генотип *GG*. Сайт рестрикції

знижав при нуклеотидній заміні *G* на *C*, тому розмір ампліфікованої ділянки ДНК після взаємодії з рестриктазою залишався незмінним – 396 п.н. і фіксувався генотип *CC*.

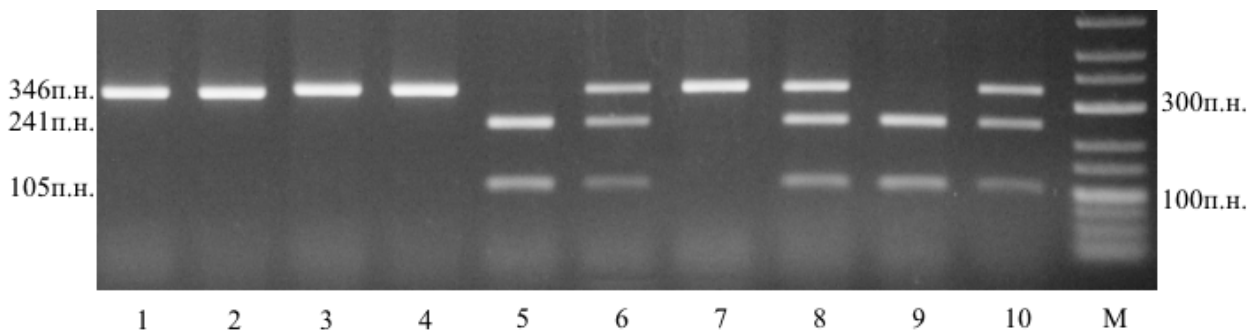


Рис. 2.2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *T-397C* гену *ESR1*

зразки 5, 9 – генотип *TT*,  
зразки 6, 8, 10 – генотип *TC*,  
зразки 1, 2, 3, 4, 7 – генотип *CC*,  
М – маркер молекулярної ваги.

Відповідно у гетерозигот (генотип *GC*) спостерігалися всі три типи фрагментів одночасно: 396 п.н., 231 п.н. та 165 п.н.

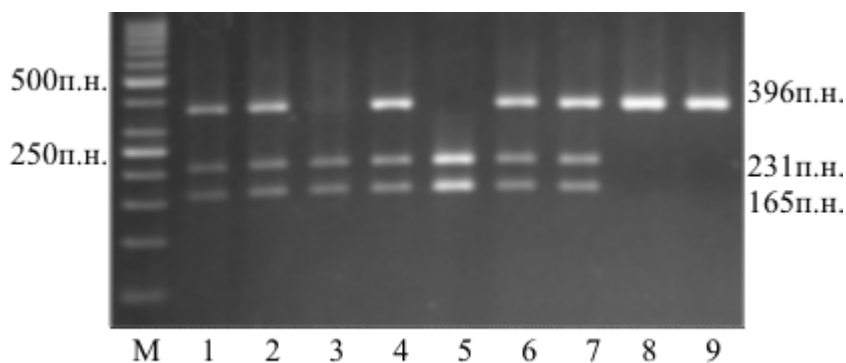


Рис.2.3. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу поліморфізму *G119C* гену *Trp53*

М – маркер молекулярної ваги,  
зразки 3, 5 – генотип *GG*,  
зразки 1, 2, 4, 6, 7 – генотип *GC*,  
зразки 8, 9 – генотип *CC*.

Для визначення поліморфного варіанту *G13494A* гену *Trp53* амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за сайтом 5' – C↓CGG – 3' (ендонуклеаза *MspI*).

Якщо утворювались рестрикційні фрагменти з молекулярною вагою 336 п.н. та 68 п.н., то це свідчило про генотип *GG*. У разі заміни *G* на *A* сайт рестрикції зникав і під дією ендонуклеази рестрикції фрагмент залишався незмінним (404 п.н.). Рестрикційні фрагменти ДНК з молекулярною вагою 404 п.н., 336 п.н. та 68 п.н., що спостерігалися одночасно, вказували на генотип *GA* (рис.2.4).

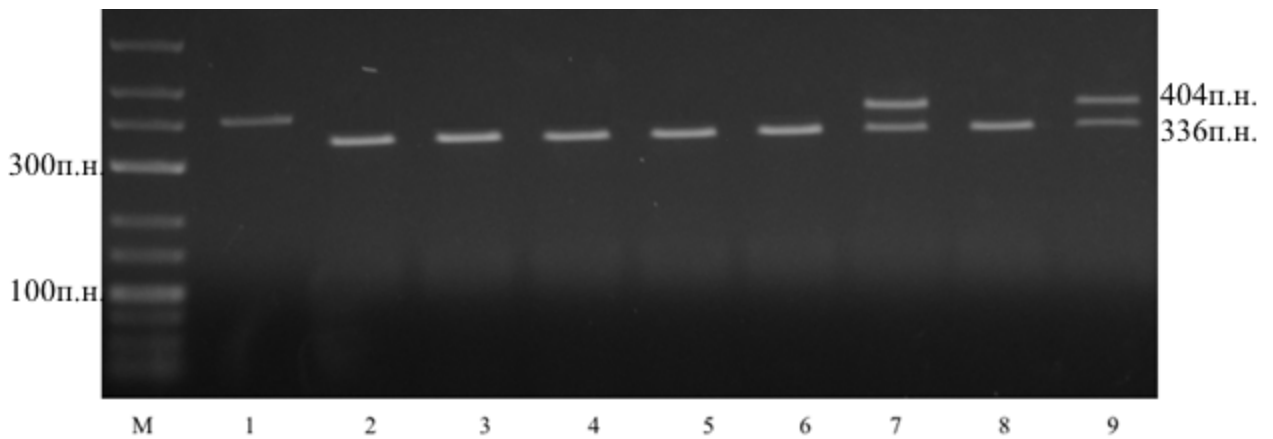


Рис.2.4. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу поліморфізму *G13494A* гену *Trp53*

М – маркер молекулярної ваги,  
зразок 1 – амплікон,  
зразки 2-6, 8 – генотип *GG*,  
зразки 7, 9 – генотип *GA*.

Результати алельспецифічної ПЛР поліморфізму *Progrins* гену *PGR* враховували в залежності від молекулярної ваги ампліфікованих фрагментів. Наявність одного ампліфікованого фрагменту ДНК розміром 185 п.н. свідчила про відсутність інерційного поліморфізму і відповідно варіант гену *PGR T1/T1*, фрагменти 485 п.н. та 185 п.н. одночасно вказували на гетерозиготний стан – *T1/T2*, а при розмірі єдиного фрагменту 485 п.н. фіксували гомозиготу за поліморфним варіантом – *T2/T2* (рис. 2.5).

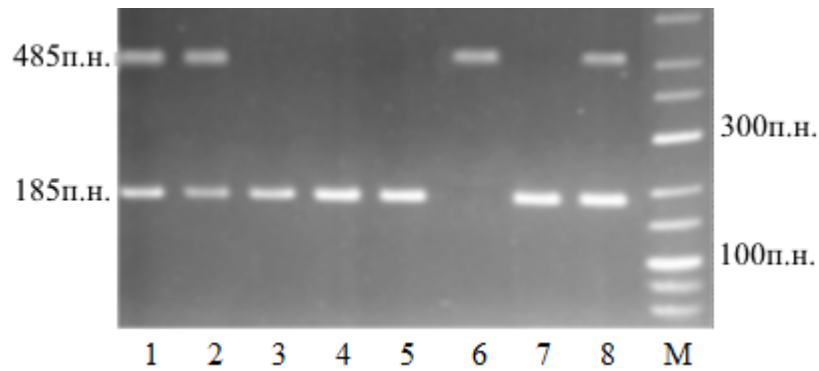


Рис. 2.5. Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів поліморфізму *Progrins* гену *PGR*  
зразки 3-5, 7 – генотип *T1/T1*,  
зразки 1, 2, 8 – генотип *T1/T2*,  
зразок 6 – генотип *T2/T2*,  
М – маркер молекулярної ваги.

Для визначення однонуклеотидного поліморфізму rs 1800629 гену *TNF- $\alpha$*  в стерильних умовах забирали венозну кров у систему «VACUmed», об'ємом 2 мл, з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцетової кислоти в якості антикоагулянта (FLmedical, Італія). ДНК виділяли з цільної крові комерційним набором InnuPREP Blood DNA Master Kit (Analytik Jena AG, Німеччина). Генотипування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на обладнанні Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems Inc., США) із застосуванням набору TaqMan SNP Genotyping Assay C\_\_7514879\_10. Референтний (зустрічається частіше) алель був представлений гуаніном (G), а мінорний – аденіном (A).

Тотальну РНК, включаючи і мікроРНК, виділяли з цільної крові за допомогою набору innuPREP Micro RNA Kit (Analytik Jena AG, Німеччина). Виділення проводили відповідно до запропонованої виробником інструкції.

Концентрацію водного розчину РНК визначали за допомогою флуориметра Qubit 3.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Для зразків тотальної мікроРНК із концентраціями більше 25 нг/мкл проводили зворотню транскрипцію на обладнанні 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems Inc., США) для отримання комплементарної ДНК (кДНК) із застосуванням набору

реагентів TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems Inc., США) згідно з запропонованою виробником інструкцією. Після цього проводили полімеразну ланцюгову реакцію в режимі реального часу відповідно до стандартного протоколу, запропонованого виробником, за допомогою набору TaqMan miRNA Assays (Applied Biosystems Inc., США) із застосуванням отриманої кДНК і праймерів miR-1 та RNU6B. Останній слугував ендogenous контролем, результати ампліфікації якого використовували для нормування (Lamba V., 2014; Song J., 2012).

Для обрахунку кількісних змін мікроРНК (рівня експресії) використовували метод  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , запропонований К.Ж. Livak и Т.Д. Schmittgen (Livak K., 2001).

$\Delta\Delta Ct$  обраховується за формулою:

$$\Delta\Delta Ct = (Ct_{miR} - Ct_{RNU6B})_{\text{дослідний зразок}} - (Ct_{miR} - Ct_{RNU6B})_{\text{контрольний зразок}}, \text{ де}$$

$Ct$  – порогове значення циклу, отримане при проведенні полімеразної ланцюгової реакції, коли флюорисценція вперше фіксується достовірно вище порогового рівня (Liu Z.R., 2009; Navidshad B., 2012).

Бактеріологічні дослідження проводились з метою оцінки видового та кількісного складу мікрофлори піхви. Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно наказу № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року та іншим нормативним документам. Для інтегральної оцінки біоценозу використовували класифікацію Е.Ф. Кіри (метод бактеріоскопії).

Для висіву слизу піхви використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори.

Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до “Визначника бактерій Берджі”. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їх культуральними та морфологічними ознаками.



Визначення кількості молочнокислих бактерій на середовищі MRS проводили через 24-48 годин інкубації при температурі  $37\pm 1^\circ\text{C}$ . В мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грампозитивних паличок.

Для визначення стафілококів використовували жовточно-сольовий агар (ЖСА), на якому стафілококи виростили у вигляді жовтих або білих опуклих колоній. При дослідженні враховували пігментацію колоній та наявність лецитиназної активності.

Для ідентифікації дріжджеподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували в термостаті при температурі  $37\pm 1^\circ\text{C}$  на протязі трьох днів, потім характерні за морфологією колонії – щільні, непрозорі, молочного кольору мікроскопіювали в 40% розчині їдкового натру. В мазках дріжджеподібні гриби мають вигляд великих овальних грам-позитивних клітин, розташованих поодинокі, в скупченнях чи ланцюжками. Для подальшої ідентифікації виділених дріжджеподібних грибів використовували набори MIKPOLA-TEST «Кандідатест 21» (Erba Lachema s.r.o. (Чехія)).

Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків по Романовському з подальшим підрахуванням “ключових” клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Діагностику хламідіозу, уреоплазмозу, мікоплазмозу, герпесу та цитомегаловірусу здійснювали люмінісцентним методом за допомогою наборів «Хламіді-Скан», «Уреа-Скан», «Міко-Скан», «Герпес-Скан» та «ЦМВ-Скан».

Дослідження імунного статусу проводили у венозній крові та цервікальному слизі. Оцінку киснезалежної метаболічної активності фагоцитарних клітин проводили із застосуванням тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у мікромодифікації за методикою [341]. Для визначення резервних можливостей системи крові реакцію ставили в двох варіантах – спонтанний (СП) і стимульований (СТ) НСТ-тест з розрахунком показника фагоцитарного резерву (ФР) як різниці між СТ НСТ

та СП НСТ [342]. Активність та інтенсивність фагоцитозу нейтрофільних лейкоцитів визначали в лабораторних умовах за методикою [343]. Концентрацію імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові та цервікальному слизу визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini (1965 р.). Концентрацію лізоцима в сироватці крові та цервікальному слизу визначали за методикою Мотавкиної Н.С. (1979) [344].

Оцінка функції гіпофізу проведена за визначенням концентрації гонадотропних гормонів: лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) та пролактину імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем фірми ХЕМА (Росія) на імуноферментному аналізаторі MSR 1000.

Функціональний стан яєчників та наднирників оцінювався за концентрацією стероїдних статевих гормонів: естрадіолу, прогестерону, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфат (ДЕАс), 17-оксипрогестерону (17-ОПГ) та кортизолу (К).

З метою оцінки функціонального стану щитовидної залози проведено визначення сироваткових концентрацій тиреотропного гормону (ТТГ).

Визначення концентрації гормонів в сироватці крові проведено імуноферментним методом з використанням тест-системи ХЕМА (Росія).

З метою вивчення морфофункціональних та імуногістохімічних особливостей лейоміоматозних вузлів та ендометрія у жінок із лейоміомою матки було досліджено 95 зразків лейоміоматозних вузлів та ендометрія, серед яких 30 препаратів отримано від жінок, яким проводилося хірургічне втручання без передопераційної підготовки, 35 хворих перед операцією отримували протизапальну терапію і 30 пацієнок з метою підготовки до хірургічного втручання отримували гормональну терапію, серед яких 15 жінкам призначали агоністи Гн-РГ, а 15 хворим антипрогестин міфепристон. Такий розподіл дозволив визначити вплив антибактеріальної терапії і різних видів гормональних препаратів на тканину МВ та ендометрія.

Під час дослідження був застосований загальногістологічний метод із пофарбуванням препаратів гематоксилін-еозіном та пікрофуксином за ван Гізон, а також проведені імуногістохімічні методи.

Гістологічне дослідження ендометрія було проведене згідно загально-прийнятого протоколу із урахуванням дня менструального циклу та критеріїв Noyes R.W.:

- а) мітози в клітинах епітелія залоз та строми ендометрія;
- б) наявність вакуолів в епітелії залоз;
- в) секреція в залозах ендометрія;
- г) діаметр прозору залоз;
- д) псевдостратифікація епітелія залоз;
- е) характер епітелія залоз;
- ж) наявність та характеристика спіралеподібних артерій;
- к) набряк строми ендометрія;
- л) наявність чи відсутність лімфоцитів в стромі ендометрія.

При трактуванні гіперпластичних процесів ендометрія нами було використано другу редакцію класифікації пухлин жіночої статеві системи ВООЗ 1994 року затвердження, згідно якої гіперплазія ендометрія поділяється на просту та комплексну (складну) неатипову гіперплазію, а також просту та комплексну (складну) гіперплазію із атипією.

Імуногістохімічне дослідження проводили із використанням непрямого стрептавідин-пероксидазного методу виявлення експресії моноклональних антитіл до TNF- $\alpha$ , p53, естрогенових та прогестеронових рецепторів, проліферативного фактору (Ki-67).

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах (від 0 до 3 балів):

- а) розповсюдженість :
  - 1) 0 – немає забарвлення;
  - 2) 1 – менше 10 % позитивно забарвлених клітин;

- 3) 2 – більше 10 % та менше 50 % позитивно забарвлених клітин;
- 4) 3 – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин

б) інтенсивність :

- 1) 0 – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 – слабе забарвлення;
- 3) 2 – помірне забарвлення;
- 4) 3 – виразне забарвлення.

З метою оцінки ефективності органозберігаючого лікування лейоміоми тіла матки шляхом використання методу високоінтенсивної фокусованої ультразвукової абляції, обґрунтування діагностичного алгоритму первинного обстеження та моніторингу цих пацієток, оцінки ефективності лікувальних заходів було обстежено 72 жінки репродуктивного віку з діагнозом лейоміома тіла матки. Середній вік жінок, яким проводили процедуру склав  $34 \pm 4$  роки. Критеріями включення в дослідження були: встановлений діагноз міома матки; бажання пацієнтки зберегти матку; високий ризик хірургічного лікування; розмір 2-8 см в діаметрі – для міоматозних вузлів по передній стінці; 3-8 см в діаметрі по задній стінці; відсутність екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації.

Критерії виключення: субсерозні міоматозні вузли на тонкій ніжці; вузли шийки матки; відсутність можливості обрати безпечний акустичний шлях; фіброзно-рубцеві зміни передньої черевної стінки; ожиріння III-IV ступеня; вагітність, ВМК; анестезіологічні протипоказання.

Всім пацієнткам на доопераційному етапі виконували УЗД та МРТ для визначення стану органів малого тазу, оцінки структури, локалізації, кількості міоматозних вузлів, а також оцінки акустичного шляху. Ультразвукове дослідження виконували з використанням конвексного датчика з частотою 3,7МГц (С5-2) та трансвагінального датчика з частотою 7,5МГц (С8-4V) на апараті Philips HD11. Для виконання трансабдомінальних досліджень обов'язковим було достатнє наповнення сечового міхура (об'єм сечового міхура не менше 300 мл). Оптимальним вважали таке наповнення,

коли сечовий міхур перекривав дно тіла матки. Умовою виконання трансвагінального дослідження був випорожнений сечовий міхур.

Магнітно-резонансне дослідження виконували на томографі з високою напруженістю магнітного поля (1,5Т). Протокол МРТ включав наступні послідовності: T2-33 в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах, T1-33 в аксіальній площині, T2-33 fet set в аксіальній та фронтальній площинах, DWI (b-50,1000), T1-33 fet set у сагітальній площині, T1-33 fet set в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах. В моніторингу для визначення зони некрозу використовували динамічне контрастування.

Залежно від інтенсивності переважаючого МР-сигналу на T2-33 по відношенню до міометрію і скелетних м'язів, виділяли наступні МР-типи міом: I тип – переважає сигнал низької інтенсивності на T2-33, вузли у вигляді чорних однорідних утворень. II тип – переважає сигнал середньої або змішаної інтенсивності на T2-33, вузли у вигляді сірих утворень. III тип – переважає сигнал високої інтенсивності на T2WI, вузли у вигляді білих утворень.

Вимірювання розмірів матки та міоматозних вузлів виконували в трьох ортогональних площинах (довжина – передньо-задній розмір – ширина) з подальшим апаратним обчисленням відповідних обсягів за формулою:  $V = 0,52 \times L \times AP \times W$ , де V – об'єм, см<sup>3</sup>; L – довжина, см; AP – передньо-задній розмір, см; W – ширина, см; 0,52 – поправочний коефіцієнт для об'єктів овальної форми, зокрема, міоматозних вузлів.

В моніторингу для визначення зони некрозу вузла використовували динамічне контрастування. Методи контролю в післяопераційному періоді – УЗД, МРТ органів малого тазу із використанням парамагнетика виконували через 1, 3, 6 місяців.

Ультразвукову абляцію міом тіла матки виконували за допомогою системи екстракорпорального лікування JS (Чунцин HAIFU (HIFU) TechnologyCo. Ltd., Китай) з вбудованою ультразвуковою системою (Esaote, Генуя, Італія), рис. 2.6.



Рис 2.6. Загальний вигляд системи HIFU

Особливостями анестезіологічного забезпечення методу ультразвукової абляції було повне знерухомлення пацієнтки, адекватна седація із доступністю елементарного контакту в умовах загальної гіпотермії та нефізіологічного положення пацієнтки протягом тривалого часу. Зважаючи на вищезгадане, використовувалась багатокомпонентна седація.

Контроль безпосереднього результату ґрунтувався на сірошкальних змінах при ультразвуковому дослідженні в режимі реального часу на моніторі апарату JS. Оскільки HIFU є неінвазивним методом лікування, то і в подальшому, діагностика зводилась тільки до застосування УЗД та МРТ з використанням парамагнетика. Для об'єктивізації ефекту впливу були обрані терміни моніторингу 1, 3 і 6 місяців після абляції. В якості показників, що характеризують результативність лікування, розглядалися такі показники як: розмір тіла матки; питомий об'єм міоматозного вузла; регресія розміру тіла матки; регресія міоматозного вузла; регресія вузла, розрахована на його питомий об'єм, оскільки у однієї пацієнтки могло бути декілька вузлів [19].

Розробка та удосконалення алгоритму лікування та реабілітації жінок з лейоміомою матки з врахуванням репродуктивних намірів проводилась на підставі результатів проведених бактеріологічних, вірусологічних

імунологічних методів обстеження, даних ультрасонографії, генетичних, морфологічних та імуногістохімічних методів дослідження.

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

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

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

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

3.1. Лейоміома матки та її поєднання з іншою патологією в структурі гінекологічної захворюваності за даними ретроспективного аналізу

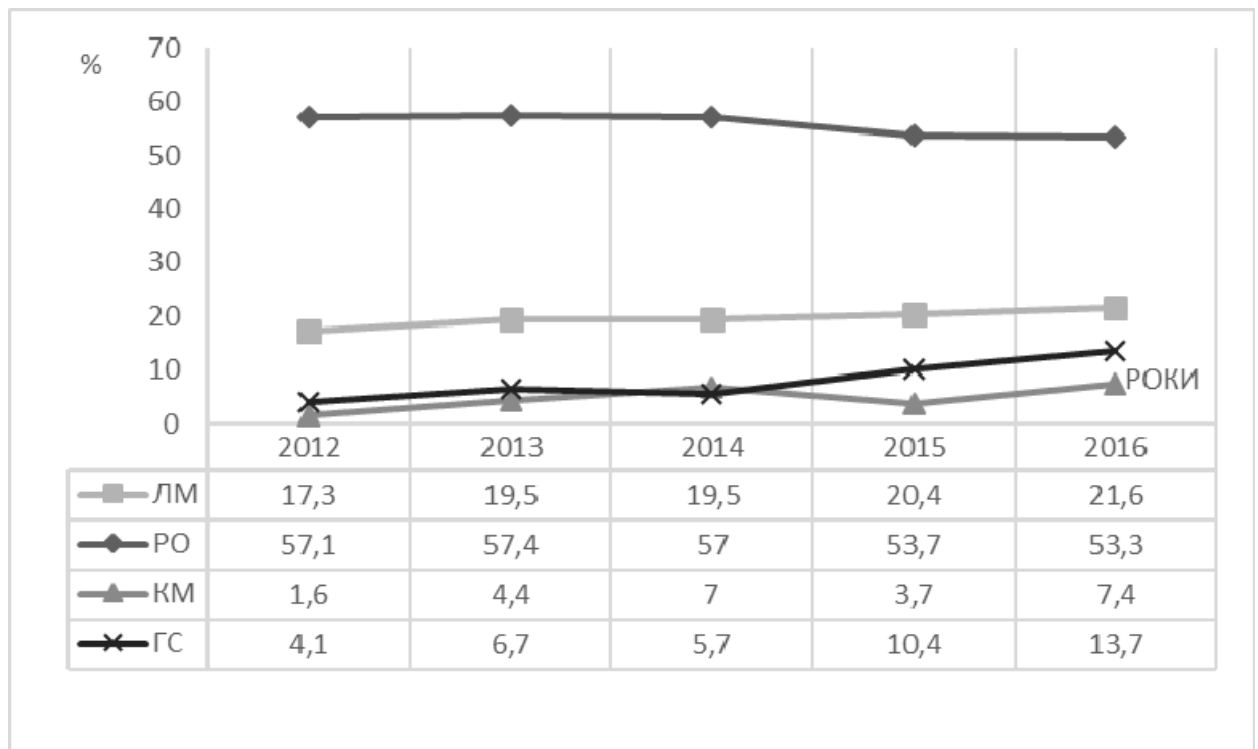
В результаті аналізу 7731 історії хвороби жінок, що лікувалися у ВГ Хмельницького обласного перинатального центру ЛМ було діагностовано у 1523 хворих, що склало 19,7 %. Частота ЛМ по роках коливалася від 17,3% в 2012 році до 21,6% в 2016 році з поступовим зростанням, що відображено на рисунку 3.1.

Більше ніж половині жінок проводилися радикальні втручання (846 жінок або 55,5 %) без тенденції до зниження, що негативно впливало на якість життя, призводило до ранньої менопаузи і не залишало шансів на можливість народити дитину тим, хто не реалізував репродуктивну функцію. І тільки 76 хворим, що склало 5 %, проведено органозберігаюче втручання. При цьому слід звернути увагу на дуже низький відсоток використання гістероскопії (ГС), як методу діагностики, що у поєднанні з УЗД дозволяє ретельно та індивідуалізовано підійти до вибору тактики. Так, ГС була проведена всього у 128 хворих або 8,4 %. Проте відзначається позитивна тенденція до збільшення частоти як КМ, так і ГС по роках, що відображено на рисунку 3.1.

Звичайно, у даному відділенні проводиться лікування всім жінкам з гінекологічними проблемами незалежно від віку, що і сприяє такому великому відсотку радикальних операцій. Але враховуючи, що на сьогоднішній день жінки часто відкладають реалізацію репродуктивної функції на більш пізній вік і «помолодшання» даної патології, все більшої актуальності набуває питання розробки підходів до лікування ЛМ з урахуванням репро-



дуктивних намірів пацієнок, бажання мати високу якість життя, залишитися якомога довше здоровою і активною.



Примітки: ЛМ – лейоміома матки,  
 РО – радикальна операція,  
 КМ – консервативна міомектомія,  
 ГС – гістероскопія.

Рисунок 3.1. Захворюваність ЛМ та розподіл за видом втручання по роках за даними Хмельницького обласного перинатального центру.

Серед 4510 госпіталізованих пацієнок відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» ЛМ зустрічалася у 824 хворих, що склало 18,3 %. Як видно з рисунка 3.2, визначається постійна тенденція зростання частоти лейоміоми матки серед пацієнок, що лікувалися у відділенні планування сім'ї та оперативної реабілітації.

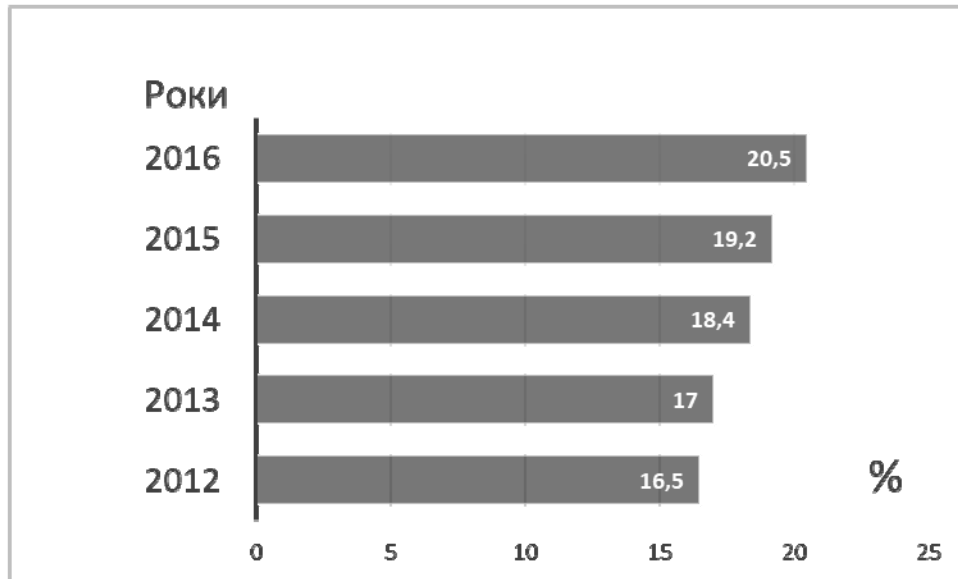


Рисунок 3.2. Питома частка лейоміоми матки у структурі захворюваності відділення планування сім'ї і оперативної реабілітації по роках.

Серед цих хворих 305 (37 %) пацієнткам були проведені оперативні втручання (хірургічна група, ХГ), такі як консервативна міомектомія або радикальна операція різними доступами. Решта 519 (63 %) жінок отримували консервативну терапію (консервативна група, КГ).

Якщо проаналізувати дані щодо питомої частки жінок з лейоміомою матки в залежності від виду лікування по роках, то тут спостерігаються коливання в межах від 5 % до 8,5 % в ХГ та від 9,5 % до 13 % в КГ без направлених тенденцій, що відображено в таблиці 3.1.

Середній вік обстежених хворих складав  $(38,3 \pm 0,4)$  років у жінок хірургічної групи та  $(39,2 \pm 0,3)$  років в консервативній групі. Розподіл хворих по групах за роками відображено у таблиці 3.2. Як видно з таблиці, ЛМ до 25 років зустрічалася рідко, менше 1 % випадків, проте в хірургічній групі в чотири рази частіше. Це підтверджує той факт, що незалежно від віку, симптомний перебіг захворювання змушує жінок звертатися по допомогу і це вже ЛМ, яка потребує хірургічного видалення вузлів.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих з ЛМ по роках в залежності від виду лікування, абс.ч. (%)

| Група хворих | Всього, n  | Роки       |            |            |            |            |
|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|              |            | 2012       | 2013       | 2014       | 2015       | 2016       |
| ХГ           | 305 (6,8)  | 49 (5,0)   | 68 (7,0)   | 49 (5,3)   | 76 (8,5)   | 63 (7,6)   |
| КГ           | 519 (11,5) | 112 (11,5) | 85 (9,5)   | 120 (13,0) | 95 (10,7)  | 107 (12,9) |
| ЛМ           | 824 (18,3) | 161 (16,5) | 153 (17,0) | 169 (18,4) | 171 (19,2) | 170 (20,5) |
| Всього       | 4510       | 976        | 896        | 920        | 889        | 829        |

Починаючи з 26 років частота ЛМ починає зростати в обох групах до 8,5 % з різким збільшенням після 30 років, в 3 рази. Досягає піку у віці 36-40 років в хірургічній групі та в 41-45 в консервативній групі, з поступовим зниженням після 45 років.

Таблиця 3.2

Розподіл жінок з лейоміомою матки за віком, абс.ч. (%)

| Група хворих | Всього n | Вік, роки |          |            |            |            |            |
|--------------|----------|-----------|----------|------------|------------|------------|------------|
|              |          | до 25     | 26-30    | 31-35      | 36-40      | 41-45      | 46-49      |
| ХГ           | 305      | 5 (1,6)   | 26 (8,5) | 72 (23,6)  | 83 (27,2)  | 80 (26,2)  | 39 (12,8)  |
| КГ           | 519      | 2 (0,4)   | 44 (8,5) | 113 (21,8) | 129 (24,9) | 138 (26,6) | 93 (17,9)  |
| ЛМ           | 824      | 7 (0,8)   | 70 (8,5) | 185 (22,5) | 212 (25,7) | 218 (26,5) | 132 (16,0) |

ЛМ, що потребувала оперативного лікування, не тільки розвивалася в більш молодому віці, але й жінки даної групи достовірно частіше потребували повторної госпіталізації в стаціонар, а саме 161 хвора, що склало 19,5 %, проти 51 жінка або 9,8 % в КГ,  $p < 0,05$ . Розподіл пацієнток за видами діагностичних та хірургічних втручань відображено у таблиці 3.3. Як видно з таблиці, у жінок консервативної групи достовірно частіше використовувалися діагностичні методи, що є закономірним для визначення

подальшої тактики ведення пацієток. Так, метросальпінгографію (МСГ) за даними проведеного ретроспективного аналізу проведено у 75 хворих (15,2 %) КГ проти 21 жінки (6,9 %) ХГ,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.3

Розподіл жінок з ЛМ за видами хірургічних втручань по групах,  
абс.ч. (%)

| Група хворих | Всього, n | Діагностичні |             | Органозберігаючі |           |            | Ради кальні |
|--------------|-----------|--------------|-------------|------------------|-----------|------------|-------------|
|              |           | МСГ          | ГС          | ГРС              | ЛС        | ЛТ         |             |
| ХГ           | 305       | 21 (6,9)     | 118 (38,7)  | 41 (13,4)        | 60 (19,7) | 130 (42,6) | 72 (23,6)   |
| КГ           | 519       | 79 (15,2)*   | 368 (70,9)* | 28 (5,4)*        | -         | -          | -           |
| ЛМ           | 824       | 100 (12,1)   | 486 (59,0)  | 69 (8,4)         | 60 (7,3)  | 130 (15,8) | 72 (8,7)    |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з ХГ,  $p < 0,05$ .

Гістероскопію (ГС), як метод діагностики стану порожнини матки, визначення розміщення вузлів відносно порожнини матки та з метою отримання матеріалу для гістологічного дослідження і лікування супутньої патології ендометрія, також достовірно використовували у групі жінок, що отримували консервативну терапію, а саме у 368 жінок (70,9 %) проти 118 пацієток (38,7 %) ХГ,  $p < 0,05$ .

Серед хірургічних втручань переважали органозберігаючі операції (262 пацієтки або 85,9 %) проти 72 жінок (23,6 %), яким проведено радикальне втручання.

Найчастіше консервативну міомектомію проводили лапаротомічним (ЛТ) доступом (130 хворих або 42,6 %), що дозволяє максимально видалити вузли, ретельно вшити матку і попередити її розрив при наступленні вагітності. В два рази рідше використовували лапароскопію (ЛС), здебільшого у жінок з безплідністю для видалення невеликих лейоматозних вузлів з переважно субсерозним розташуванням (60 пацієток або 19,7 %) У

41 жінки (13,4 %) субмукозні вузли видалено шляхом гістерорезектоскопії (ГРС).

З метою визначення причин, що можуть сприяти розвитку лейоміоми матки і необхідності хірургічного лікування вивчено структуру супутньої гінекологічної патології (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Супутня патологія у жінок з лейоміомою матки, абс.ч. (%)

| Супутня патологія                 | Значення показника по групах пацієнток, (n) |             |            |
|-----------------------------------|---|-------------|------------|
|                                   | ХГ, 305                                     | КГ, 519     | ЛМ, 824    |
| Тазові спайки                     | 54 (17,7)                                   | 82 (15,8)   | 136 (16,5) |
| ХЗЗОМТ                            | 92 (30,2)                                   | 207 (39,9)* | 299 (36,3) |
| Зовнішній генітальний ендометріоз | 40 (13,1)                                   | 31 (6,0)*   | 71 (8,6)   |
| Аденоміоз                         | 49 (16,1)                                   | 90 (17,3)   | 139 (16,9) |
| Патологія ендометрія              | 48 (15,7)                                   | 228 (43,9)* | 276 (33,5) |
| Патологія придатків               | 53 (17,4)                                   | 31 (6,0)*   | 84 (10,2)  |
| Патологія шийки матки             | 27 (8,9)                                    | 104 (20,0)* | 131 (15,9) |
| Анемія                            | 47 (15,4)                                   | 48 (9,2)*   | 95 (11,5)  |
| Безплідність I                    | 43 (14,1)                                   | 70 (13,5)   | 113 (13,7) |
| Безплідність II                   | 40 (13,1)                                   | 54 (10,4)   | 94 (11,4)  |
| Безплідність                      | 83 (27,2)                                   | 124 (23,9)  | 207 (25,1) |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з ХГ,  $p < 0,05$ .

Як бачимо, між хірургічною та консервативною групою існують певні відмінності щодо супутньої патології. Так, у жінок КГ достовірно частіше ЛМ протікала на фоні хронічних запальних захворювань органів малого тазу (ХЗЗОМТ), у 207 хворих (39,9 %) проти 92 жінок (30,2 %) в ХГ,  $p < 0,05$ . Тоді як тазові спайки діагностували в обох групах з однаковою частотою (54 жінки (17,7 %) в ХГ та 82 хворих (15,8 %) в КГ). Що стосується

ендометріозу, то зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) достовірно частіше виявляли у жінок ХГ, а саме у 40 пацієток (13,1 %) проти 31 жінки (6,0 %) в КГ,  $p < 0,05$ . Тоді як внутрішній ендометріоз (аденоміоз) в обох групах виявляли з однаковою частотою (49 хворих (16,1 %) в ХГ та 90 пацієток (17,3 %) в КГ).

Патологія придатків, така як доброякісні новоутворення або полікістоз, достовірно частіше була встановлена, у жінок ХГ в 53 випадках (17,4 %) проти всього у 31 жінки або 6 % в КГ,  $p < 0,05$ . При цьому супутню патологію ендометрія, що включала поліпи та гіперплазію, достовірно частіше констатували в КГ майже у кожної другої жінки (228 хворих або 43,9 %) проти менше ніж у кожної п'ятої в ХГ (48 пацієток, 15,7 %,  $p < 0,05$ ). Також патологія шийки матки достовірно частіше супроводжувала ЛМ в консервативній групі (104 жінки (20 %) проти 27 хворих (8,9 %) в ХГ,  $p < 0,05$ ).

Слід також зазначити, що анемію достовірно частіше виявляли у жінок з ЛМ, які потребували хірургічного втручання (47 хворих (15,4 %) в ХГ проти 48 пацієток (9,2 %) в КГ,  $p < 0,05$ ).

Безплідність при ЛМ зустрічалася у кожної четвертої пацієтки, дещо частіше в ХГ (83 жінки (27,2 %) проти 124 хворих (23,9 %) в КГ). Без відмінностей по групах частота первинної безплідності була дещо вищою в КГ (у 70 хворих (13,5 %) – первинна безплідність, а у 54 жінок (10,4 %) – вторинна). Тоді як в ХГ первинна і вторинна безплідність були встановлені з однаковою частотою (43 жінки (14,1 %) – первинна і у 40 хворих (13,1 %) – вторинна).

Таким чином, нами виявлено певні відмінності в супутній патології по групах і вони швидше залежали від самої групи. Так, саме наявність супутніх ХЗЗОМТ, патології ендометрія і шийки матки у консервативній групі були причиною звернення за допомогою. А ЛМ в даній групі виявлялася при УЗД і протікала безсимптомно. Тоді як в ХГ саме ЛМ мала симптомний перебіг і була причиною звернення по допомогу. Великі розміри вузлів або їх

розташування відносно порожнини матки, зокрема деформація, обумовлювали клінічний перебіг, частіше призводили до анемії і потребували хірургічного видалення ЛМ. Вища частота ЗГЕ у жінок ХГ пояснюється тим, що саме операція є золотим стандартом встановлення даного діагнозу. А наявність більшої частоти доброякісних новоутворень яєчників залежала від того, що часто під час операції констатували функціональні ураження, які не фіксували в КГ.

Самою частою супутньою патологією органів малого тазу були запальні процеси геніталій, що обумовлено в першу чергу високою частотою даної групи захворювань. З іншого боку ХЗЗОМТ є одним із чинників розвитку ЛМ, тому доцільним був аналіз історій хвороб також з точки зору взаємного впливу даних захворювань. Як видно з таблиці 3.4, ХЗЗОМТ встановлено у 299 хворих, що склало 36,3 %. При більш детальному аналізі виявлено, що лейоміома матки у жінок з супутніми запальними процесами геніталій розвивається на 5 років раніше і найчастіше виявляється в активному репродуктивному віці 31-35 років, тоді як при відсутності ХЗЗОМТ пік захворюваності на ЛМ припадає на 41-45 років.

Серед супутньої патології у жінок з поєднаною патологією в 5 разів частіше виявляли тазові спайки (111 пацієток проти 25 хворих з ізольованою ЛМ, що склало 37,1 % проти 4,8 %, відповідно), а також патологію шийки матки (81 хвора або 27,1 % проти 50 жінок або 9,5 %) та аденоміоз (89 жінок (29,8 %) проти 50 хворих або 9,5 %). Безплідністю жінки з ХХЗОМТ та ЛМ страждали в 6 разів частіше (159 хворих або 53,2 %) порівняно із жінками з ізольованою ЛМ (48 пацієток або 9,1 %).

Таким чином, ЛМ зустрічалася у кожної п'ятої жінки гінекологічного стаціонару. При цьому у ВГ загального профілю в більшості випадків (55,5 %) лікування зводилося до радикальних хірургічних втручань. В спеціалізованому стаціонарі оперативне лікування проводилося в 37 % випадків, із яких 85,9 % були органозберігаючі втручання. Перевагу надавали лапаротомному доступу (42,6 %), що дозволяло максимально видалити вузли

і ретельно ушити матку. При субмукозній локалізації вузлів використовували ГРС (13,4 %). Проте, кожній четвертій жінці (23,6 %) проведено радикальне втручання. Хоча ці жінки і виконали репродуктивну функцію, але видалення органа часто супроводжувалося певним психологічним дискомфортом та раннім наступленням менопаузи, що негативно впливало на якість життя. Тому, вивчення причин виникнення та розвитку ЛМ, особливо великих розмірів, що веде до необхідності хірургічного втручання є одним з актуальних завдань на сьогоднішній день, враховуючи демографічну кризу та відкладання народження дітей на більш пізній вік.

Для ЛМ, що потребує хірургічного втручання, характерний більш молодий вік, необхідність повторних госпіталізацій в кожному п'ятому випадку. Більш часте поєднання з ЗГЕ та доброякісними утвореннями яєчників, що погіршує перебіг захворювання. А також наявність анемії у 15,4 %, що було достовірно частіше, ніж в КГ.

Для жінок консервативної групи характерне більш часте поєднання з ХЗЗОМТ (39,9 %), патологією ендометрія (43,9 %) та шийки матки (20,0 %). І швидше наявність цієї супутньої патології обумовлювала клінічний перебіг захворювання і була причиною звернення за допомогою та супутньої безплідності. А ЛМ протікала без клінічних проявів і не мала тенденції до росту. І тому такий розподіл на групи є оптимальним для подальшого більш глибокого вивчення причин розвитку ЛМ та супутньої безплідності з метою розробки комплексу діагностично-лікувальних міроприємств для збереження та відновлення репродуктивної функції.

Часте поєднання ЛМ та ХЗЗОМТ, більш молодий вік таких хворих і висока частота безплідності саме у даного контингенту обстежених потребує більш детального вивчення впливу запального процесу на розвиток та перебіг ЛМ з метою покращення репродуктивних результатів лікування даної патології.

З метою вивчення взаємозв'язку ЛМ і безплідності проведено детальний клініко-статистичний аналіз 336 історій хвороб жінок репродуктивного



віку з лейоміомою матки. Встановлено, що безплідність серед хворих з лейоміомою матки зустрічалася у 115 жінок (34,2%). Дещо частіше первинна (18,8%), а вторинна склала 15,5% випадків.

Для подальшого аналізу жінки були розподілені на чотири групи в залежності від наявності безплідності і репродуктивних втрат. Так, 63 хворих з первинною безплідністю склали 1-у групу, 52 жінки з вторинною безплідністю – 2-гу групу, 24 пацієнтки з репродуктивними втратами – 3-ю групу. Отримані результати порівнювали з даними 197 хворих без репродуктивних втрат і безплідності (4-а група).

Середній вік по групах склав  $34,8 \pm 0,6$  років в 1-й,  $37,6 \pm 0,7$  років у 2-й,  $38,7 \pm 1,3$  років у 3-й та  $39,7 \pm 0,4$  років у 4-й групах. Жінки з безплідністю, як первинною, так і вторинною були достовірно молодшими порівняно з хворими 4-ї групи ( $p < 0,05$ ). Також ті, у кого не було жодної вагітності (1-а група) по віку достовірно відрізнялися від хворих, які втратили вагітність (3-я група).

З отриманих результатів можна припустити, що у жінок 4-ї групи лейоміома матки виникла пізніше і вони встигли реалізувати репродуктивну функцію до початку захворювання, а негативний вплив лейоміоми матки на репродукцію є значно суттєвішим. Це підтверджують дані щодо віку виникнення захворювання. Так у жінок 1-ї групи середній вік початку захворювання склав  $29,2 \pm 0,7$  років, що було достовірно менше ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок інших груп, а саме: в 2-й групі вік початку захворювання склав  $32,4 \pm 0,8$  років, в 3-й групі  $34,3 \pm 1,5$  років, а в 4-й групі  $35,7 \pm 0,5$  років.

При цьому тривалість захворювання мала протилежну тенденцію. Так, найдовше хворіли жінки з первинною безплідністю  $6,14 \pm 0,7$  років, чим достовірно відрізнялися від інших груп,  $p < 0,05$ . Жінки з вторинною безплідністю вважали себе хворими в середньому  $5,6 \pm 0,7$  років і це було достовірно довше порівняно з жінками групи порівняння (4-а група), де тривалість захворювання склала  $3,8 \pm 0,4$  роки. В групі з репродуктивними втратами жінки хворіли в середньому  $4,9 \pm 1,6$  років.

Тривалість безплідності в 1-й групі склала  $5,9 \pm 0,7$  років, а у 2-й групі  $5,3 \pm 0,7$  років. Це було менше, ніж захворювання лейоміомою матки, що підтверджує негативний вплив даного захворювання на реалізацію репродуктивної функції. Цікавим є те, середній вік перших пологів у 4-й групі склав  $22,9 \pm 0,5$  років, тобто в середньому майже за 13 років до виникнення лейоміоми матки.

Виходить, що наявність безплідності у жінок з лейоміомою матки залежить від віку, коли жінка планує вагітність. А відкладення реалізації репродуктивної функції на більш пізній вік, що зустрічається все частіше, є фактором ризику виникнення лейоміоми матки і як результат безплідності.

Наявність безплідності при лейоміомі матки залежить від ранньої маніфестації захворювання. Визначення чинників, що призводять до раннього початку захворювання представляє інтерес щодо можливості попередження захворювання і вчасної діагностики. А також профілактики росту вузлів великих розмірів, які потребують оперативного лікування. Адже сама операція певною мірою є фактором ризику наступної безплідності і невиношування вагітності. Зокрема післяопераційний спайковий процес, неспроможність рубця на матці та ін.

З метою визначення факторів, що сприяють ранній маніфестації лейоміоми матки проаналізовано наявність супутньої патології. Результати відображено у таблиці 3.5.

Найчастіше лейоміома матки у жінок репродуктивного віку поєднувалася з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу (ХЗЗОМТ), такими як хронічний сальпінгоофорит, запальна хвороба матки та хронічний ендометрит. В середньому у 39,3% випадків з суттєвими відмінностями по групах. А саме, найчастіше у жінок з безплідністю: 74,6% в 1-й та 71,2% в 2-й групах проти 29,2% в групі з репродуктивними втратами та 20,8% в групі порівняння,  $p < 0,05$ . І як результат запальних захворювань геніталій, спайковий процес органів малого тазу також достовірно частіше

зустрічався в групах з безплідністю, а саме в 39,7% випадків в 1-й групі та у 38,5% в 2-й групі проти 8,3% та 10,2% в 3-й та 4-й групах відповідно,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.5

Частота супутньої патології у хворих з лейоміомою матки по групах,  
абс.ч. (%)

| Супутня патологія                    | Група хворих, (n) |             |           |            |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|------------|
|                                      | 1-а, n=63         | 2-а, n=52   | 3-я, n=24 | 4-а, n=197 |
| Патологія ендометрія                 | 12 (19,0)         | 6 (11,5)    | 5 (20,8)  | 45 (22,8)  |
| Патологія шийки матки                | 9 (14,3)          | 2 (3,8)     | 1 (4,2)   | 35 (17,8)  |
| Патологія яєчників                   | 12 (19,0)         | 8 (15,4)    | 2 (8,3)   | 21 (10,7)  |
| ХЗЗОМТ                               | 47 (74,6)*•       | 37 (71,2)*• | 7 (29,2)  | 41 (20,8)  |
| Спайковий процес органів малого тазу | 25 (39,7)*•       | 20 (38,5)*  | 2 (8,3)   | 20 (10,2)  |
| Генітальний ендометріоз              | 22 (34,9)         | 22 (42,3)   | 4 (16,6)  | 47 (23,9)  |
| Анемія                               | 5 (7,9)           | 2 (3,8)     | 0         | 32 (16,2)  |

Примітки:

- \* – Різниця достовірна порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ ).
- – Різниця достовірна порівняно з 4-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Інша супутня патологія зустрічалася рідше без достовірної різниці між досліджуваними групами. Слід зазначити, що для жінок з безплідністю характерне поєднання з патологією яєчників, такою як кісти та полікістоз, а також генітальним ендометріозом, що включало аденоміоз, ендометріоми яєчників та перитонеальні форми. Тоді як у жінок без безплідності дещо частіше з супутньої патології відзначали анемію різного ступеня важкості,

обумовлену надмірною крововтратою під час менструацій та АМК, а також патологію ендометрія, яка включала поліпи та гіперплазію.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що ХЗЗОМТ є фактором ризику ранньої маніфестації лейоміоми матки. А на виникнення безплідності у даного контингенту впливає поєднання факторів. На це слід звертати увагу при обстеженні пацієток. А саме у жінок з ХЗЗОМТ визначати можливі фактори ризику виникнення лейоміоми матки.

З метою виявлення факторів, що впливали на клінічний перебіг захворювання проаналізували наступні характеристики лейоміоми матки: розміри домінантного вузла, розміщення відносно порожнини матки та кількість вузлів.

Так, у жінок з безплідністю переважали одиничні вузли, а саме 52,4% в 1-й та 51,9% в 2-й групах проти 33,3% в 3-й та 42,6% в 4-й групах. Відповідно множинна лейоміома матки частіше виявлялася у жінок з репродуктивними втратами (66,7%) та в 4-й групі (57,4%) порівняно з 47,6% в 1-й групі та 48,1% в 2-й групі.

Дані розподілу хворих в залежності від розміру домінантного вузла відображено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Розподіл пацієток в залежності від розміру домінантного вузла, абс.ч. (%)

| Розмір домінантного вузла, мм | Група хворих |           |           |            |
|-------------------------------|--------------|-----------|-----------|------------|
|                               | 1-а, n=63    | 2-а, n=52 | 3-я, n=24 | 4-а, n=197 |
| до 20                         | 22 (34,9)*   | 15 (28,8) | 3 (12,5)  | 51 (25,9)  |
| 21-30                         | 9 (14,3)     | 9 (17,3)  | 3 (12,5)  | 29 (14,7)  |
| 31-40                         | 9 (14,3)     | 9 (17,3)  | 3 (12,5)  | 26 (13,2)  |
| 41-50                         | 5 (7,9)      | 3 (5,8)*  | 5 (20,8)  | 21 (10,7)  |
| Більше 50                     | 18 (28,6)    | 16 (30,8) | 10 (41,7) | 70 (35,5)  |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з 3-ю групою (p<0,05).

При аналізі отриманих даних виявлено, що найчастіше в середньому зустрічалися великі вузли більше 50 мм (33,9%) без достовірної різниці між групами. При цьому у жінок з первинною безплідністю найчастіше виявляли вузли малого розміру, до 20 мм в діаметрі (34,9%), чим вони достовірно відрізнялися від хворих з невиношуванням вагітності (12,5%,  $p < 0,05$ ). Що стосується вузлів середніх розмірів від 21 до 40 мм, то їх частота по групах була однаковою. А ось вузли великих розмірів (41-50 мм) достовірно частіше зустрічалися у жінок з репродуктивними втратами (20,8%) проти 5,8% в групі з вторинною безплідністю,  $p < 0,05$ . Таким чином, для жінок з первинною безплідністю характерні лейоматозні вузли малих розмірів, при вторинній безплідності – середніх, а для невиношування вагітності – великих.

Який розмір лейоматозного вузла є визначальним для успішного виношування вагітності? Для цього ми порівняли досліджувані групи і встановили, що починаючи з вузлів більше 30 мм група жінок з репродуктивними втратами (75%) достовірно відрізняється від жінок як з первинною (36,5%) так і вторинною (36,5%) безплідністю,  $p < 0,05$ . Тобто розмір домінантного вузла більше 30 мм є несприятливим для виношування вагітності.

Що стосується положення вузла відносно порожнини матки, то були отримані наступні дані (таблиця 3.7). Субмукозні вузли (0-2 тип по FIGO) у жінок з первинною безплідністю зустрічалися найрідше, всього у двох випадках (3,2%), чим достовірно відрізнялися від частоти даного типу вузлів в групі порівняння (16,8%,  $p < 0,05$ ). Можливо наявність вагітності в анамнезі є одним з факторів ризику саме субмукозного росту вузлів.

Як і слід було очікувати найчастіше у всіх групах зустрічалися інтрамуральні вузли (3-6 тип по FIGO) без достовірної різниці по групах: 81% в 1-й, 78,8% в 2-й, 83,3% в 3-й та 88,8% в 4-й групах.

Проте, субсерозні вузли на ніжці достовірно частіше зустрічалися в групах з безплідністю (46% в 1-й та 40,4% в 2-й) і репродуктивними втратами (41,7%) проти 17,8% в групі порівняння,  $p < 0,05$ . Це можна пояснити тим, що

дана локалізація часто протікає безсимптомно, а жінки без репродуктивних порушень за допомогою зверталися при наявності симптомного перебігу лейоміоми матки. Тоді як хворих з безплідністю і репродуктивними втратами саме вказані стани змушували звернутися до лікаря.

Таблиця 3.7

Розподіл обстежених пацієнток в залежності від розташування вузлів,  
абс.ч. (%)

| Розташування вузлів                                    | Група хворих |             |             |            |
|--|--------------|-------------|-------------|------------|
|  | 1-а, n=63    | 2-а, n=52   | 3-я, n=24   | 4-а, n=197 |
| Субмукозні (0-2 тип по FIGO)                           | 2 (3,2) *    | 5 (9,6)     | 3 (12,5)    | 33 (16,8)  |
| Інтрамуральні (3-6 тип по FIGO)                        | 51 (81,0)    | 41 (78,8)   | 20 (83,3)   | 175 (88,8) |
| Субсерозні (7 тип по FIGO)                             | 29 (46,0) *  | 21 (40,4) * | 10 (41,7) * | 35 (17,8)  |
| Поєднані форми   | 19 (30,2)    | 15 (28,8)   | 9 (37,5)    | 46 (23,4)  |
| Вузли, що деформують порожнину матки (0-3 тип по FIGO) | 8 (12,7)*    | 11 (21,2)*  | 10 (41,7)   | 52 (26,4)  |

Примітки:

1. \* – Різниця достовірна порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ ).
2. • – Різниця достовірна порівняно з 4-ю групою ( $p < 0,05$ ).

У кожної третьої-четвертої хворої відзначалося поєднання кількох видів розміщення вузлів. Найчастіше в групах з репродуктивними втратами (37,5%) та безплідністю (30,2% в 1-й та 28,8% в 2-й) проти 23,4% в групі порівняння. Цікавими є результати щодо частоти вузлів, які деформують порожнину матки (0-3 тип по FIGO). Достовірно частіше вони зустрічалися в групі з репродуктивними втратами (41,7% хворих), а саме в три рази частіше ніж при первинній (12,7%,  $p < 0,05$ ) і в 2 рази ніж при вторинній безплідності (21,2%,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що наявність лейоматозних вузлів, які деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм є критичним для невиношування вагітності. Отримані дані слід враховувати при плануванні тактики ведення хворих з лейоміомою матки.

Для жінок з безплідністю характерним є поєднання лейоміоми матки з хронічними запальними процесами органів малого тазу. Останні призводять до ранньої маніфестації лейоміоми матки і поглиблення патологічних станів. Одним із механізмів розвитку безплідності може бути порушення рецептивності ендометрія, як за рахунок високої частоти хронічного ендометриту та і за рахунок порушень викликаних наявністю самої лейоміоми матки.

### 3.2. Клінічна характеристика обстежених хворих

Обстежено 308 хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки. Із них 192 хворих потребували проведення оперативного втручання і склали хірургічну групу (ХГ). Консервативне лікування отримували 116 пацієнток, які увійшли до консервативної групи (КГ). В результаті дослідження було встановлено, що жінки, яким необхідне хірургічне лікування відрізняються від хворих що потребують медикаментозної корекції, за типом розміщення вузлів. Розподіл хворих за класифікацією FIGO 2011 р. відображено у таблиці 3.8. Як видно із таблиці, в обох групах переважали хворі з інтрамуральним розміщенням вузлів. При цьому у групі, що отримувала консервативне лікування достовірно частіше, а саме 101 жінка (87,1 %) проти 129 пацієнток (67,2 %) в хірургічній групі,  $p < 0,05$ . Така різниця обумовлена тим, що у ХГ достовірно частіше зустрічалися субмукозні (33 хворих або 17,2%) і субсерозні (74 жінки або 38,5%) вузли проти 4 хворих (3,4%) з субмукозною та 22 пацієнток (19,0%) з субсерозною локалізацією вузлів у КГ,  $p < 0,05$ . Що логічно, так як саме наявність

субмукозної та субсерозної лейоміоми матки є показом до оперативного лікування незалежно від розмірів вузлів.

Таблиця 3.8

Розподіл жінок з лейоміомою матки за локалізацією (тип по класифікації FIGO 2011 р.), абс.ч. (%)

| За локалізацією вузлів | Значення показника по групах пацієток, (n) |             |               |
|------------------------|--|-------------|---------------|
|                        | ХГ, n=192                                  | КГ, n=116   | всього, n=308 |
| Субмукозна (0-2)       | 33 (17,2)                                  | 4 (3,4)*    | 37 (12,0)     |
| Інтрамуральна (3-5)    | 129 (67,2)                                 | 101 (87,1)* | 230 (74,7)    |
| Субсерозна (6-7)       | 74 (38,5)                                  | 22 (19,0)*  | 96 (31,2)     |
| Одиночний вузол        | 83 (43,2)                                  | 57 (49,1)   | 140 (45,5)    |
| Множинна               | 109 (56,8)                                 | 59 (50,9)   | 168 (54,5)    |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

В обох групах переважала наявність множинної лейоміоми матки з однаковою частотою (56,8% в ХГ та 50,9% в КГ).

В таблиці 3.9 наведено розподіл хворих в залежності від розміра домінантного вузла. Як видно з таблиці, у консервативній групі найчастіше зустрічалися вузли розмірами до 20 мм (48 хворих або 41,4%) з поступовим зменшенням кількості хворих по мірі росту вузлів. В даній групі не було жодної хворої з розмірами домінантного вузла більше 50 мм.

Тоді як у хірургічній групі у 33 жінок (17,2%) були вузли до 20 мм. Це жінки в основному з субмукозною локалізацією вузла. Або хворі з невеликими субсерозними вузлами, показаннями до операції у яких була не саме лейоміома матки, а інші супутні стани, такі як безплідність, кісти яєчників чи позаматкова вагітність. І паралельно виконана консервативна міомектомія. А далі відбувається передбачуване зростання частки хворих від невеликих вузлів 21-30 мм у 12 жінок, що склало 6,3%, до великого розміру домінантного вузла більше 50 мм у 104 хворих або 54,1%. Так як саме розмір



вузла обумовлював клінічний перебіг і необхідність оперативного втручання у даного контингенту пацієнок.

Таблиця 3.9

Розподіл пацієнок в залежності від розміру домінантного вузла, абс.ч. (%)

| Розмір домінантного вузла, мм | Значення показника по групах пацієнок, (n) |            |               |
|-------------------------------|--|------------|---------------|
|                               | ХГ, n=192                                  | КГ, n=116  | всього, n=308 |
| до 20                         | 33 (17,2)                                  | 48 (41,4)* | 81 (26,3)     |
| 21-30                         | 12 (6,3)                                   | 37 (31,9)* | 49 (15,9)     |
| 31-40                         | 16 (8,3)                                   | 26 (22,4)* | 42 (13,6)     |
| 41-50                         | 27 (14,1)                                  | 5 (4,3)*   | 32 (10,4)     |
| Більше 50                     | 104 (54,1)                                 | 0 (0)*     | 104 (33,8)    |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Середній вік обстежених жінок не відрізнявся по групах і склав  $(37,86 \pm 0,44)$  років у хірургічній групі та  $(38,9 \pm 0,55)$  років у пацієнок консервативної групи. Розподіл хворих за віком по групах відображено у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Розподіл жінок з лейоміомою матки за віком, абс.ч. (%)

| Група обстежених жінок | Всього, n | Кількість жінок за віком, роки |           |           |           |           |
|------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                        |           | до 30                          | 30-34     | 35-39     | 40-44     | 45-49     |
| ХГ                     | 192       | 19 (9,9)                       | 44 (22,9) | 51 (26,6) | 47 (24,5) | 31 (16,1) |
| КГ                     | 116       | 8 (6,9)                        | 22 (18,9) | 34 (29,3) | 27 (23,3) | 25 (21,6) |
| Всього                 | 308       | 27 (8,8)                       | 66 (21,4) | 85 (27,6) | 74 (24,0) | 56 (18,2) |

Різниці між групами по розподілу за віком не виявлено. Найбільшу частку в обох групах склали жінки віком 35-39 років, а саме 26,6% в ХГ та

29,3% в КГ. Насторожує той факт, що більшість хворих обох груп були до 40 років, 59,4 % та 55,2 %, відповідно. А значить в активному репродуктивному віці, коли жінки інколи тільки починають планувати вагітність.

Серед суб'єктивних скарг жінки обох груп найчастіше вказували на больовий синдром (101 жінка в ХГ (52,6 %) та 59 хворих (50,9 %) в КГ, таблиця 3.11).

Таблиця 3.11

Основні суб'єктивні прояви захворювання пацієток з лейоміомою матки, абс.ч. (%)

| Показник суб'єктивних проявів захворювання | Значення показника по групах пацієток, (n) |            |               |
|--|--|------------|---------------|
|  | ХГ, n=192                                  | КГ, n=116  | всього, n=308 |
| Больовий синдром                           | 101 (52,6)                                 | 59 (50,9)  | 160 (51,9)    |
| Тривалість болю:                           |  |            |               |
| а) постійний,                              | 16 (8,3)                                   | 19 (16,4)* | 35 (11,4)     |
| б) періодичний.                            | 85 (44,3)                                  | 40 (34,5)* | 125 (40,6)    |
| Зв'язок болю з менструальним циклом:       |  |            |               |
| а) немає,                                  | 76 (39,6)                                  | 38 (32,8)  | 114 (37,0)    |
| б) є.                                      | 25 (13,0)                                  | 21 (18,1)  | 46 (14,9)     |
| Порушення менструального циклу             | 78 (40,6)                                  | 51 (44,0)  | 129 (41,9)    |
| Білі                                       | 24 (12,5)                                  | 30 (25,9)* | 54 (17,5)     |
| Порушення функції тазових органів          | 36 (18,8)                                  | 23 (19,8)  | 59 (19,2)     |
| Сексуальні розлади                         | 24 (12,5)                                  | 19 (16,4)  | 43 (14,0)     |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Болі у більшості хворих носили періодичний характер (44,3 % і 34,5 %, відповідно) і не були пов'язані з менструальним циклом (39,6 % і 32,8 %, відповідно). Проте, жінки консервативної групи (16,4 %) достовірно частіше

( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими хірургічної групи (8,3%) вказували на постійний характер болю. Що звичайно призводило до значних відхилень у якості життя хворих на лейоміому матки.

На порушення менструального циклу жінки обох груп скаржилися з однаковою частотою 40,6 % в ХГ та 44,0 % у КГ. Білі турбували 54 хворих, що склало 17,5 %. При цьому достовірно частіше жінок консервативної групи, 25,9 % проти 12,5 % в хірургічній групі,  $p < 0,05$ .

Порушення функції тазових органів у жінок обох груп зустрічалися з однаковою частотою (18,8 % в ХГ та 19,8 % в КГ). А на сексуальні розлади скаржилися 12,5 % хворих ХГ та 16,4 % жінок КГ.

Особливості менструальної функції пацієток з лейоміомою матки відображено у таблиці 3.12. Середня тривалість менструального циклу по групах склала  $(27,22 \pm 0,22)$  днів у жінок ХГ,  $(26,89 \pm 0,24)$  днів в КГ, а менструації  $(6,19 \pm 0,18)$  днів і  $(5,79 \pm 0,17)$  днів, відповідно, та не відрізнялися у жінок різних груп. Щодо менструальної крововтрати не було відзначено достовірної різниці між групами. Проте, у жінок ХГ переважали рясні менструації (111 хворих або 57,8 %), а для хворих КГ більш характерною була помірна крововтрата (57 пацієток, що склало 49,1 %). Незначна крововтрата мала місце всього у 9 пацієток, в 2 рази частіше в КГ (4,3 % проти 2,1 % в ХГ).

Порушення менструальної функції виявлено у більшості хворих кожної групи: 126 жінок (65,6 %) в ХГ та 68 пацієток (58,6 %) в КГ. Серед яких найчастіше мали місце гіперполіменорея (43,8 % та 31,0 %, відповідно) та АМК (14,6 % та 9,5 %, відповідно), які дещо частіше відзначали в ХГ. А перименструальні кров'янисті виділення в два рази частіше виявляли у жінок КГ, а саме у 25 хворих, що склало 21,6 %, проти 20 пацієток або 10,4 % ХГ,  $p < 0,05$ . Це можна пояснити достовірно вищою частотою аденоміоза в даній групі. Дисменорею встановлено майже у кожній другій пацієтці незалежно від групи, а саме у 93 жінок (48,4 %) в ХГ та у 52 хворих (44,8 %) КГ.

Таблиця 3.12

## Характеристика менструальної функції обстежених жінок абс.ч. (%)

| Характеристика менструального циклу | Значення показника по групах пацієнток, (n) |            |               |
|-------------------------------------|---|------------|---------------|
|                                     | ХГ, n=192                                   | КГ, n=116  | Всього, n=308 |
| Тривалість циклу, днів              | 27,22±0,22                                  | 26,89±0,24 | 27,09±0,16    |
| Тривалість менструації, днів        | 6,19±0,18                                   | 5,79±0,17  | 6,04±0,13     |
| Менструальна крововтрата:           |   |            |               |
| а) незначна                         | 4 (2,1)                                     | 5 (4,3)    | 9 (2,9)       |
| б) помірна                          | 77 (40,1)                                   | 57 (49,1)  | 134 (43,5)    |
| в) значна                           | 111 (57,8)                                  | 54 (46,6)  | 165 (53,6)    |
| Болючість менструації               | 93 (48,4)                                   | 52 (44,8)  | 145 (47,1)    |
| ПМЦ на час обстеження               | 126 (65,6)                                  | 68 (58,6)  | 194 (63,0)    |
| Гіперполіменорея                    | 84 (43,8)                                   | 36 (31,0)  | 120 (39,0)    |
| Нерегулярний цикл                   | 7 (3,6)                                     | 3 (2,6)    | 10 (3,2)      |
| АМК                                 | 28 (14,6)                                   | 11 (9,5)   | 39 (12,7)     |
| Перименструальні мажучі виділення   | 20 (10,4)                                   | 25 (21,6)* | 45 (14,6)     |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Слід відзначити, що у кожної четвертої хворої хірургічної групи (23,4 %) та у кожної третьої жінки консервативної групи (30,2 %) не було жодних скарг, тобто лейоміома матки протікала безсимптомно.

Що стосується фертильної функції, то нами не виявлено достовірної різниці між групами по частоті безплідності, пологів та штучних переривань вагітності (таблиця 3.13). У переважної більшості хворих в анамнезі були вагітності, а саме у 129 пацієнток (67,2 %) ХГ і у 87 жінок (75,0 %) КГ. На одні пологи вказували 72 хворих (37,5 %) ХГ та 40 пацієнток (34,5 %) КГ. Майже в два рази рідше жінки обох груп народжували вдруге, а саме 42 пацієнтки (21,9 %) в ХГ та 23 хворих (19,8 %) в КГ. Троє пологів в анамнезі було тільки у 1 жінки (0,5 %) ХГ та 3 хворих (2,6 %) КГ.

Таблиця 3.13

Характеристика фертильної функції обстежених жінок,  
абс.ч. (%)

| Характеристика<br>фертильної функції | Значення показника по групах пацієток, (n) |           |               |
|--------------------------------------|--|-----------|---------------|
|                                      | ХГ, n=192                                  | КГ, n=116 | Всього, n=308 |
| Безплідність                         | 83 (43,2)                                  | 42 (36,2) | 125 (40,6)    |
| Первинна безплідність                | 44 (22,9)                                  | 25 (21,6) | 69 (22,4)     |
| Вторинна безплідність                | 39 (20,3)                                  | 17 (14,7) | 56 (18,2)     |
| Вагітність                           | 129 (67,2)                                 | 87 (75,0) | 216 (70,1)    |
| Пологи                               | 115 (59,9)                                 | 66 (56,9) | 181 (58,8)    |
| Одні пологи                          | 72 (37,5)                                  | 40 (34,5) | 112 (36,4)    |
| Двоє пологів                         | 42 (21,9)                                  | 23 (19,8) | 65 (21,1)     |
| Троє пологів                         | 1 (0,5)                                    | 3 (2,6)   | 4 (1,3)       |
| Репродуктивні втрати                 | 39 (20,3)                                  | 19 (16,4) | 58 (18,8)     |
| Завмерла вагітність                  | 7 (3,6)                                    | 8 (6,9)   | 15 (4,9)      |
| Мимовільний викидень                 | 32 (16,7)                                  | 9 (7,8)*  | 41 (13,3)     |
| Трубна вагітність                    | 2 (1,0)                                    | 1 (0,9)   | 3 (1,0)       |
| Штучний аборт                        | 74 (38,5)                                  | 39 (33,6) | 113 (36,7)    |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Репродуктивні втрати мали місце у кожній п'ятій жінки з ЛМ, а саме у 39 пацієток або 20,3 % в 1-й групі і у 19 жінок або 16,4 % в 2-й групі. Найчастіше зустрічався мимовільний викидень, при чому в два рази частіше в ХГ (32 жінки або 16,7 % проти 9 хворих або 7,8 % в КГ,  $p < 0,05$ ). Це вказує на несприятливий вплив ЛМ саме великих розмірів або такої, що деформує порожнину матки, зокрема субмукозної локалізації, на перебіг і виношування вагітності. Завмерла вагітність в анамнезі була в два рази частіше, у жінок 2-ї групи (8 хворих або 6,9 % проти 7 жінок (3,6 %) в 1-й групі), хоч різниця не

достовірна. Трубна вагітність зустрічалася значно рідше: у 2 жінок (1,0 %) ХГ та 1 хворої (0,9 %) КГ.

У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти, а саме у 74 хворих (38,5 %) в ХГ та у 39 пацієток (33,6 %) в КГ, що вказує на можливий зв'язок переривання небажаної вагітності з розвитком ЛМ.

Жінки обох обстежених груп вказували на тривалість захворювання від кількох місяців до 15-18 років без відмінностей по групах, що відображено у таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Розподіл обстежених жінок в залежності від тривалості захворювання,  
абс.ч. (%)

| Тривалість захворювання | Значення показника по групах пацієток, (n) |           |               |
|-------------------------|--|-----------|---------------|
|                         | ХГ, n=192                                  | КГ, n=116 | всього, n=308 |
| до 1 року               | 40 (20,8)                                  | 24 (20,7) | 64 (20,8)     |
| 1-2 роки                | 47 (24,5)                                  | 31 (26,7) | 78 (25,3)     |
| 3-4 роки                | 39 (20,3)                                  | 19 (16,4) | 58 (18,8)     |
| 5-9 років               | 36 (18,8)                                  | 21 (18,1) | 57 (18,5)     |
| 10 років і більше       | 30 (15,6)                                  | 21 (18,1) | 51 (16,6)     |

Найчастіше жінки знали про наявність ЛМ протягом 1-2 років, а саме 47 хворих (24,5 %) в ХГ та 31 пацієтка (26,7 %) в КГ. У кожної п'ятої жінки тривалість захворювання склала до 1 року (40 пацієток (20,8 %) ХГ та 24 хворих (20,7 %) КГ). 3-4 роки хворіли 39 жінок (20,3 %) ХГ групи та 19 хворих (16,4 %) КГ групи. Відповідно, 5-9 років – 36 жінок (18,8 %) та 21 хвора (18,1 %), а більше 10 років – 30 пацієток (15,6 %) та 21 жінка (18,1 %).

З метою визначення впливу на перебіг ЛМ вивчено частоту супутньої патології, як гінекологічної так і екстрагенітальної, що відображено у таблицях 3.15 і 3.16. Найчастішою супутньою патологією при ЛМ, як видно з таблиці 3.15, були запальні процеси геніталій, що встановлено у 65 жінок або

33,9 % в ХГ та у 49 хворих (42,2 %) в КГ. Супутній спайковий процес органів малого тазу мав місце у 31 пацієнтки (16,1 %) в ХГ та у 23 жінок (19,8 %) в КГ без відмінностей по групах.

Таблиця 3.15

Супутня гінекологічна патологія у жінок з лейоміомою матки, абс.ч. (%)

| Супутня патологія                         | Значення показника по групах пацієнток, (n) |            |               |
|---|---|------------|---------------|
|   | ХГ, n=192                                   | КГ, n=116  | всього, n=308 |
| Тазові спайки                             | 31 (16,1)                                   | 23 (19,8)  | 54 (17,5)     |
| Аденоміоз                                 | 24 (12,5)                                   | 34 (29,3)* | 58 (18,8)     |
| Зовнішній генітальний ендометріоз         | 18 (9,4)                                    | 4 (3,4)    | 22 (7,1)      |
| Доброякісна патологія ендометрія          | 19 (9,9)                                    | 49 (42,2)* | 68 (22,1)     |
| Доброякісна патологія придатків           | 32 (16,7)                                   | 11 (9,5)   | 43 (14,0)     |
| Патологія шийки матки                     | 18 (9,4)                                    | 25 (21,6)* | 43 (14,0)     |
| Запальні захворювання органів малого тазу | 65 (33,9)                                   | 49 (42,2)  | 114 (37,0)    |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Супутній аденоміоз достовірно частіше зустрічався в КГ (34 хворих або 29,3 % проти 24 жінки (12,5 %) в ХГ,  $p < 0,05$ ). Патологія ендометрія у вигляді поліпів та гіперплазії також достовірно частіше, в чотири рази, зустрічалася в КГ (49 хворих (42,2 %) проти 19 жінок (9,9 %) в ХГ,  $p < 0,05$ ). І така ж тенденція відмічена щодо супутньої патології шийки матки, що включала ектопію і дисплазію плоского епітелія, які виявлено у 25 пацієнток (21,6 %) КГ проти 18 жінок (9,4 %) ХГ,  $p < 0,05$ . Це можна пояснити тим, що при ЛМ великих розмірів або субмукозної локалізації на перше місце виходять симптоми обумовлені самою ЛМ, які приводять пацієнтку до лікаря. Тоді як ЛМ невеликих розмірів, що мало місце в КГ, протікає в більшості випадків

безсимптомно, і саме наявність супутньої патології обумовлює необхідність звернутися за допомогою.

Зовнішній генітальний ендометріоз зустрічався значно рідше, при цьому, в три рази частіше в ХГ (18 хворих або 9,4 % проти 4 жінки (3,4 %) в КГ). Так само супутню патологію придатків матки у вигляді кіст яєчників, полікістозу частіше виявляли в ХГ (32 хворих (16,7 %) проти 11 пацієток (9,5 %) в КГ). Це обумовлено проведенням оперативних втручань в даній групі, що є стандартом постановки вказаних діагнозів.

Таблиця 3.16

Екстрагенітальні захворювання у жінок з лейоміомою матки, абс.ч. (%)

| Перенесене захворювання  | Значення показника по групам хворих, (n) |             |
|--|--|-------------|
|  | ХГ, (n=192)                              | КГ, (n=116) |
| Дитячі інфекції  | 95 (49,5)                                | 60 (51,7)   |
| Часті ангіни, ГРВЗ   | 61 (31,8)                                | 40 (34,5)   |
| Захворювання ШКТ, у т.ч. захворювання печінки та жовчновивідних шляхів | 46 (24,0)                                | 13 (11,2)*  |
| Серцево-судинні захворювання, в т.ч. вегето-судинна дистонія           | 20 (10,4)                                | 10 (8,6)    |
| Анемія   | 30 (15,6)                                | 7 (6,0)     |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок                               | 8 (4,2)                                  | 5 (4,3)     |
| Захворювання сечовидільної системи                                     | 10 (5,2)                                 | 1 (0,9)     |
| Захворювання дихальної системи   | 14 (7,3)                                 | 15 (12,9)   |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Кожна друга з обстежених хворих вказувала на перенесені дитячі інфекції (95 жінок (49,5 %) в ХГ та 60 пацієток (51,7 %) в КГ), а кожна третя відзначала часті ангіни та ГРВЗ (61 хвора (31,8 %) в ХГ та 40 жінок (34,5 %) в КГ). Достовірно частіше жінки ХГ вказували на захворювання ШКТ, а саме



46 пацієнок (24,0 %) проти 13 хворих (11,2 %) в КГ,  $p < 0,05$ . А також, хоч і різниця не достовірна, на анемію (30 жінок або 15,6 % в ХГ проти 7 пацієнок (6,0 %) в КГ) і захворювання сечовидільної системи (10 жінок (5,2 %) в ХГ проти 1 хвора (0,9 %) в КГ). У жінок КГ частіше виявляли захворювання дихальної системи (15 жінок або 12,9 % проти 14 хворих (7,3 %) в ХГ). Захворювання серцево-судинної системи та варикозне розширення виявляли в обох групах з однаковою частотою.

Що стосується оперативних втручань в анамнезі у обстежених пацієнок, то найчастіше це була апендектомія (у 36 жінок (18,8 %) в ХГ та у 27 пацієнок (23,3 %) в КГ), що відображено у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

## Оперативні втручання в анамнезі обстежених жінок, абс. ч. (%)

| Назва операції                              | Значення показника по групах жінок (n) |               |
|---|--|---------------|
|   | ХГ, (n = 192)                          | КГ, (n = 116) |
| Консервативна міомектомія                   | 8 (4,2)                                | 5 (4,3)       |
| Внутрішньоматкові втручання                 | 22 (11,5)                              | 13 (11,2)     |
| Операції на яєчниках                        | 19 (9,9)                               | 7 (6,0)       |
| Операції на маткових трубах                 | 3 (1,6)                                | 6 (5,2)       |
| Операції на шийці матки                     | 3 (1,6)                                | 7 (6,0)       |
| Кесарів розтин                              | 9 (4,7)                                | 13 (11,2)     |
| Апендектомія                                | 36 (18,8)                              | 27 (23,3)     |
| Інші операції на органах черевної порожнини | 8 (4,2)                                | 7 (6,0)       |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

На кесарів розтин частіше вказували жінки КГ (13 хворих або 11,2 % проти 9 пацієнок або 4,7 % в ХГ). Операції на придатках матки та внутрішньоматкові втручання мали місце у кожної десятої жінки без

відмінностей по групах. Консервативна міомектомія в анамнезі проводилася 8 жінкам (4,2 %) в ХГ та 5 пацієнткам (4,3 %) в КГ.

Результати бімануального обстеження відображено у таблиці 3.18. Як видно з таблиці, у більшості хворих обох груп матка при пальпації була збільшена. У жінок КГ достовірно частіше розміри матки відповідали 5-6 тижням вагітності (55 хворих або 47,4 % проти 26 жінок (13,5 %) в ХГ,  $p < 0,05$ ).

Тоді як у жінок ХГ достовірно частіше виявляли збільшення матки більше 11 тижнів вагітності (61 хвора або 31,8 % проти жодного випадку в КГ). Слід зазначити, що в КГ переважали розміри матки до 7-8 тижнів вагітності, тоді як в ХГ після 9 тижнів вагітності.

Таблиця 3.18

Результати бімануального дослідження обстежених жінок, абс. ч. (%)

| Показник бімануального дослідження | Значення показника по групам хворих, (n) |               |
|------------------------------------|--|---------------|
|                                    | ХГ, (n = 192)                            | КГ, (n = 116) |
| Розміри тіла матки:                |  |               |
| - звичайних розмірів               | 23 (12,0)                                | 18 (15,5)     |
| - збільшене                        | 169 (88,0)                               | 98 (84,5)     |
| - до 5-6 тиж. вагітності           | 26 (13,5)                                | 55 (47,4)*    |
| - до 7-8 тиж. вагітності           | 42 (21,9)                                | 37 (31,9)     |
| - до 9-10 тиж. вагітності          | 40 (20,8)                                | 6 (5,2)       |
| - до 11-12 тиж. вагітності         | 34 (17,7)                                | 0 (0)*        |
| - більше 12 тиж. вагітності        | 27 (14,1)                                | 0 (0)*        |
| Рухомість матки:                   |  |               |
| - рухома                           | 70 (36,5)                                | 42 (36,2)     |
| - обмежено рухома                  | 111 (57,8)                               | 70 (60,4)     |
| - фіксована                        | 11 (5,7)                                 | 4 (3,4)       |

Продовження табл. 3.18

| Показник бімануального дослідження | Значення показника по групам хворих, (n) |               |
|------------------------------------|--|---------------|
|                                    | ХГ, (n = 192)                            | КГ, (n = 116) |
| Консистенція матки:                |  |               |
| - м'яко-еластична                  | 17 (8,9)                                 | 18 (15,5)     |
| - щільна                           | 52 (27,1)                                | 26 (22,4)     |
| - неоднорідна                      | 123 (64,0)                               | 72 (62,1)     |
| Поверхня матки:                    |  |               |
| - гладка                           | 43 (22,4)                                | 34 (29,3)     |
| - нерівна                          | 29 (15,1)                                | 27 (23,3)     |
| - бугриста                         | 120 (62,5)                               | 55 (47,4)*    |
| Болючість матки:                   |  |               |
| болюча                             | 10 (5,2)                                 | 11 (9,5)      |
| неболюча                           | 182 (94,8)                               | 105 (90,5)    |
| Придатки матки:                    |  |               |
| - нормальних розмірів              | 46 (29,2)                                | 26 (22,4)     |
| - тіжисті                          | 122 (63,5)                               | 82 (70,7)     |
| - збільшені                        | 14 (7,3)                                 | 8 (6,9)       |
| Склепіння піхви:                   |  |               |
| - глибокі                          | 146 (76,0)                               | 91 (78,4)     |
| - сплюснені                        | 46 (24,0)                                | 25 (21,6)     |
| Спайковий процес:                  |  |               |
| - не виражений                     | 66 (34,4)                                | 38 (32,8)     |
| - помірно виражений                | 123 (64,1)                               | 78 (67,2)     |
| - виражений                        | 3 (1,5)                                  | 0 (0)         |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

У більшості хворих рухомість матки при пальпації була обмеженою (111 жінок (57,8 %) в ХГ та 70 пацієток (60,4 %) в КГ), неоднорідною по консистенції (123 хворих (64,0 %) та 72 жінки (62,1 %), відповідно). Бугристу поверхню достовірно частіше відзначали в ХГ (120 пацієток (62,5 %) проти 55 жінок (47,4 %) в КГ,  $p < 0,05$ ).

Придатки матки у хворих обох груп в переважній більшості при бімануальному дослідженні були тяжистими (122 жінки (63,5 %) в ХГ та 82 пацієтки (70,7 %) в КГ), склепіння піхви глибокими (146 хворих (76,0 %) та 91 жінка (78,4 %), відповідно), спайковий процес помірно вираженим (123 жінки (64,1 %) в ХГ та 78 пацієток (67,2 %) в КГ).

Таким чином, клінічний перебіг ЛМ та необхідність того чи іншого виду лікування обумовлена в першу чергу розмірами та розміщенням МВ. Більшість хворих обох груп були до 40 років в активному репродуктивному віці, коли жінки інколи тільки починають планувати вагітність.

Клінічними проявами ЛМ найчастіше були больовий синдром та порушення менструальної функції у вигляді надмірних менструацій, АМК та дисменореї. Рідше виявляли диспареунію та порушення функції тазових органів.

У переважної більшості хворих в анамнезі були вагітності, що завершувалися пологами, частіше одними. Репродуктивні втрати мали місце у кожної п'ятої жінки з ЛМ. Найчастіше зустрічався мимовільний викидень, при чому в два рази частіше в ХГ, що вказує на несприятливий вплив ЛМ саме великих розмірів або такої, що деформує порожнину матки, зокрема субмукозної локалізації, на перебіг і виношування вагітності. У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти, що вказує на можливий зв'язок переривання небажаної вагітності з розвитком ЛМ.

Для жінок ХГ більш характерним був ізольований перебіг ЛМ, яка обумовлювала клінічну симптоматику. Тоді, як ЛМ у консервативній групі частіше поєднувалася з іншими гінекологічними захворюваннями, такими як ХЗЗОМТ, патологія ендометрія та шийки матки. При цьому в ХГ ЛМ частіше

протікала на фоні захворювань ШКТ, сечовидільної системи і призводила до розвитку анемії.

У 40,6 % жінок з лейоміомою матки спостерігалася безплідність, частіше первинна у групі жінок, яким проведено хірургічне втручання, рідше – у жінок, які одержували консервативну терапію.

#### **Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Флаксемберг МА. Особливості клінічного перебігу міоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2018;6(132):102-6 [345].

2. Флаксемберг МА. Клініко-параклінічні аспекти лейоміоми матки, ускладненої безплідністю. Сімейна медицина. 2020;1-2(87-88):142-5 [346].

3. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Бражук МВ. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: частота та структура супутньої патології (Ретроспективний аналіз). Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;5(45):42-7 [347].

## РОЗДІЛ 4

### ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТА СТАН МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

#### 4.1 Психоемоційний стан жінок з лейоміомою матки

Вивчаючи патогенез ЛМ, вчені сходяться на думці, що значну роль відіграє психосоматика. З моменту народження жінка запрограмована на народження та виховання дітей. Якщо дана програма не виконується, підсвідомо жінка відчуває власну неповноцінність. Це призводить до утворення замкнутого кола – вона не може завагітніти, весь час думає про це, програмує себе на негатив, чим усугубляє даний стан. Також існують інші причини психологічних розладів пов'язані з необхідністю перервати вагітність (аборт), відсутністю задоволення від статевої близькості, боязнь чоловіків і сексу, старі психологічні травми – наприклад, насилля в дитинстві, часті або тривалі стресові ситуації, стан «хронічної» образи, страхи та фобії в тому числі і приховані, втрата дитини та інші. Тому всі жінки з ЛМ, які проходили обстеження та лікування, заповнювали анкету «Ознаки психічного розладу за критеріями ВООЗ», яка включала наступні критерії: наявність чіткого психологічного дискомфорту, порушення спроможності виконувати певну роботу або навчання, підвищення ризику смерті, страждання або порушення діяльності. Згідно отриманих результатів опитування пацієнток, всі жінки відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту. Теж саме стосується і порушення спроможності виконувати певну роботу або навчання. Отже, жінки з ЛМ мають психологічні зміни, які супроводжуються порушенням спроможності до виконання певних дій – часткова втрата або зниження працездатності. Такі стани необхідно диференціювати з неврозами та депресивними станами, тривалістю, принаймі, протягом двох тижнів. Для визначення психоемоційних змін було застосовано методику критеріїв

депресії за DSM-IV (Diagnostic and Statistical Mental Disorders, Fourth Edition), згідно якої основною умовою входження і підтвердження депресивного стану є виявлення 5 і більше симптомів, серед яких пригнічений настрій, втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія), відчуття беззмістовності існування або недоречної провини, неспроможність зосередитися, втома або втрата енергійності, безсоння або сонливість, психомоторне збудження або пригнічення, суттєве збільшення або зменшення ваги тіла, наявність думок про смерть. При обстеженні жінок з ЛМ позитивними виявились шість з дев'яти критеріїв, тому можна говорити про депресивні зміни у даного контингенту хворих. Особливо характерні такі ознаки як пригнічений настрій; втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія); неспроможність зосередитися; втома або втрата енергійності; безсоння або сонливість; суттєве збільшення або зменшення ваги тіла.

На фоні зміни настрою, самопочуття, високого рівня тривожності, тривалих негативних емоцій можуть розвиватися депресивні зміни. Для діагностики даних станів була використана методика Зунге (адаптація Т.И. Балашовой). За даною методикою рівень депресії коливається в межах 50-80 балів. Істинно депресивний рівень відповідає 70 балам і більше; рівень 60-69 балів відповідає субдепресивному стану або замаскованій депресії; легкій депресії ситуативного або невротичного генезу відповідають рівні 50-59 балів та стан без депресії відповідно знаходиться в межах не більше 50 балів.

Отримані результати представлені в таблиці 4.1. Для пацієток з ЛМ в репродуктивному віці характерна замаскована депресія (41,2 % та 44,0 % відповідно по групах) та легка депресія невротичного генезу (28,1 % та 36,2 %, відповідно). Більш глибокі зміни – це істинно депресивний стан було виявлено частіше у жінок ХГ, а саме у 44 хворих, що склало 22,9 %, проти 12 жінок або 10,3 % в КГ,  $p < 0,05$ , що потребувало невідкладних заходів корекції психологічного стану.

Таблиця 4.1

## Рівень депресивних змін у жінок з ЛМ, абс.ч. (%)

| Рівень депресії                                     | Значення показника в групах обстежених жінок |            |
|---|--|------------|
|   | ХГ, n=192                                    | КГ, n=116  |
| Істинно депресивний стан                            | 44 (22,9)                                    | 12 (10,3)* |
| Субдепресивний стану або замаскована депресія       | 79 (41,2)                                    | 51 (44,0)  |
| Легка депресія ситуативного або невротичного генезу | 54 (28,1)                                    | 42 (36,2)  |
| Стан без депресії                                   | 15 (7,8)                                     | 11 (9,5)   |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Відсутність депресії за ЛМ встановлено менше ніж у 10 % жінок, а саме у 15 пацієток або 7,8 % ХГ та у 11 жінок або 9,5 % в КГ.

Методика САН (самопочуття, активність, настрої) є експрес-діагностикою психосоматичних змін так і методика К Хека та І.Х. Хесса є експрес-діагностикою неврозу. Отримані результати представлені в таблиці 4.2. Переважна більшість хворих з ЛМ незалежно від групи мали невротичні прояви від низького рівня до високого, найчастіше в обох групах невизначеного, коли емоційні переживання коливаються між негативними і позитивними (56 жінок (29,2 %) в ХГ та 35 хворих (30,2 %) в КГ).

Високий рівень невротизації (висока за абсолютними величинами, не за негативною оцінкою), при якому може спостерігатись емоційна збудливість, що переходить до негативних переживань (тривожність, напруженість, роздратованість, підвищена подразливість), був виявлений у 10 хворих (5,2 %) в ХГ та у 4 жінок (3,4 %) в КГ. Значну роль в цьому можуть відігравати як «внутрішні», так і «зовнішні» фактори. Крайній рівень невротизації може бути проявом дезадаптованості в загально-соціальному плані.

При низькому рівні невротизації (висока за абсолютною величиною позитивна оцінка) відмічається емоційна стійкість та позитивний фон



основних переживань (спокій, оптимізм). Як бачимо, дані позитивні емоції рідко притаманні пацієнткам з ЛМ, в два рази частіше в КГ (14 хворих або 12,1 % проти 10 жінок або 5,2 % в ХГ), що може свідчити про продуманий, пережитий страх і чітко визначений подальший шлях. Такі стани також виявляються після тривалої психокорегуючої терапії.

Таблиця 4.2

Рівень невротизації за методикою К. Хека та І.Х. Хесса у жінок з ЛМ,  
абс.ч. (%)

| Рівень неврозу, бал              | Значення показника за групами обстежених жінок |           |
|----------------------------------|--|-----------|
|                                  | ХГ, n=192                                      | КГ, n=116 |
| Рівень дуже високий (81 і менше) | 10 (5,2)                                       | 4 (3,4)   |
| Високий рівень (41-80)           | 26 (13,5)                                      | 15 (12,9) |
| Підвищений (21-40)               | 37 (19,3)                                      | 20 (17,2) |
| Невизначений (-20 +10)           | 56 (29,2)                                      | 35 (30,2) |
| Знижений(+11 +40)                | 30 (15,6)                                      | 19 (16,4) |
| Низький (+41 +80)                | 23 (12,0)                                      | 9 (7,8)   |
| Дуже низький (+81 і більше)      | 10 (5,2)                                       | 14 (12,1) |

Таким чином, проведені дослідження показали, що пацієнтки з ЛМ мали порушення психоемоційного стану, що в свою чергу негативно впливало на якість життя, пов'язаного із здоров'ям. Дуже високий та високий рівень тривожності є підґрунтям для розвитку більш значних змін – неврозів, астенічних синдромів та, в подальшому, психосоматичної патології. Тому, враховуючи виявлені значні зміни, до лікування даної категорії пацієнтів потрібно підходити з урахуванням індивідуальних особливостей хворої, її сімейного анамнезу та психосоматичних змін з використанням психокоригуючої терапії.

#### 4.2 Стан молочних залоз у жінок з лейоміомою матки

При проведенні активного клінічного мамологічного сонографічного скринінгу патологія МЗ виявлена у 258 із 308 обстежених жінок з ЛМ, що склало 83,8 %. Висока частота поєднання ЛМ з патологією МЗ вказує на важливе значення активних скринінгових обстежень МЗ у даного контингенту жінок.

При порівнянні частоти доброякісної дисплазії молочих залоз (ДДМЗ) у жінок з ЛМ із популяційними показниками цифри є суттєво більшими, що вказує на можливу спільність деяких ланок патогенезу розвитку дисгормональної патології, як в матці, так і в МЗ, адже ці органи є мішенями для статевих стероїдних гормонів, та обґрунтовує доцільність обстеження МЗ у всіх жінок з ЛМ.

При цьому дещо частіше ДДМЗ встановлено у групі жінок з ЛМ великих розмірів, що потребували хірургічного лікування, а саме у 173 із 192 хворих, що склало 90,1 %. Тоді як в КГ патологію МЗ виявлено у 85 із 116 пацієнток або 73,3 %.

Діагноз ДДМЗ встановлювали на основі, в першу чергу клінічних даних: ретельно зібраного анамнезу, об'єктивного обстеження молочних залоз і зон регіонарного лімфовідтоку, УЗД.

Головним клінічним проявом ДДМЗ був біль або больові відчуття (масталгія) в молочних залозах, які посилювались за декілька днів до менструації і припинялися або зменшувалися після її закінчення. Біль мав різноманітні інтенсивність та характер. Частіше з них біль іррадіював у пахвову западину, плече, лопатку. Одним з проявів захворювання був синдром передменструальної напруги (мастодінія), так званий передменструальний синдром (ПМС), який виражався в нагубанні залоз, збільшенні кровонаповнення, появи ущільнень у молочних залозах в лютеїнову фазу менструального циклу. В ХГ він зустрічався у 72 жінок (41,6 %), в КГ – 32 хворих (37,6 %). Виділення з сосків зустрічалися у 113 пацієнток (43,8 %),

в ХГ – у 78 жінок (45,1 %); в КГ – у 35 хворих (41,2 %). Вони були серозними у 53 (20,5 %) обстежених жінок, молочними (галакторея) – у 56 (21,7 %) хворих, гноєвидними – в 4 (1,6 %) випадках. Колір виділень був білим та зеленим, кров'янисті виділення не виявлялися. Із особливостей, що визначилися при подальших дослідженнях, встановлено, що виділення зеленого кольору переважали у пацієнток з кістозними мастопатіями.

При пальпації у 190 (73,6 %) жінок виявлялися дифузні форми ДДМЗ, вузлова патологія була верифікована у 68 (26,4 %) жінок, вона була представлена кістами та фіброаденомами і переважала у жінок ХГ – 52 хворих (30,1 %) проти 16 пацієнток (18,8 %) в КГ.

В таблиці 4.3 представлені дані про частоту та структуру мамологічної патології у жінок ЛМ, які отримані при проведенні активного ультразвукового клінічного скринінгу.

Таблиця 4.3

Частота та структура мамологічної патології у обстежених жінок з ЛМ,  
абс.ч. (%)

| Група хворих | Дифузна мастопатія | Вид дифузної мастопатії |           |           | Вузлова патологія |           | Лімфатичні вузли |
|--------------|--------------------|-------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|------------------|
|              |                    | фіброзна                | аденозна  | кістозна  | фіброаденома      | кіста     |                  |
| ХГ, (n=173)  | 121 (69,9)         | 61 (35,3)               | 21 (12,1) | 39 (22,5) | 35 (20,2)*        | 21 (12,1) | 44 (25,4)        |
| КГ, (n=85)   | 69 (81,2)          | 33 (38,8)               | 10 (11,8) | 26 (30,6) | 8 (9,4)           | 8 (9,4)   | 20 (23,5)        |
| Всього: 258  | 190 (73,6)         | 94 (48,9)               | 31 (12,0) | 65 (25,2) | 43 (16,7)         | 29 (11,2) | 64 (24,8)        |

Примітка. \* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

За даними таблиці 4.3 можна виділити ряд особливостей: із 258 пацієнток з ДДМЗ у 190 (73,6 %) обстежених були виявлені різноманітні дифузні форми мастопатії, у 29 (11,2 %) – кісти, у 43 (16,7 %) – фіброаденоми. При наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями

маммолога проводилися рентгенмаммологічне (мамографія) дослідження та пункційна біопсія з гістологічною верифікацією.

Серед дифузних форм найчастіше – у 94 (36,4 %) обстежених жінок визначалася дифузна фіброзна мастопатія (ДФМ), у 31 (12,0 %) пацієнтки мав місце залозистий компонент (аденоз), а у 65 (25,2 %) хворих –кістозна форма мастопатії без відмінностей по групах.

Що стосується наявності фіброаденом, то встановлено достовірну різницю у їх частоті між обстеженими групами, а саме дану вузлову патологію МЗ в два рази частіше виявляли у жінок хірургічної групи (35 хворих, що склало 20,2 %, проти 8 пацієток або 9,4 % в КГ,  $p < 0,05$ . Кісти МЗ виявлено у 21 жінки (12,1 %) ХГ та у 8 хворих (9,4 %) КГ.

В залежності від поєднання ЛМ з запальними захворюваннями геніталій виявлені наступні особливості патології МЗ. У жінок першої групи зустрічалися всі види мастопатії, найчастіше – у 29 (76,3 %) пацієток – дифузна мастопатія, а саме з переважанням фіброзного компоненту – 14 (48,3 %). Майже в четверті випадків однаково часто зустрічалися аденозні (24,1 %) та кістозні (27,6 %) види мастопатій. У 9 (23,7 %) ХГ виявлені вузлові форми (в основному фіброаденоми).

У жінок КГ також переважали дифузні зміни – у 18 (68,7 %) жінок, у половини – 9 (50,0 %) із них – фіброзна форма, аденозний компонент дещо переважав над кістозним – 5 (27,8 %) проти 4 (22,2 %). У 9 (31,3 %) пацієток, майже у кожній третій, виявлені вузлові фіброаденоми – найчастіше з усіх обстежених жінок.

Як бачимо, в обох групах визначалися надзвичайно різноманітна і майже однакова за частотою патологія МЗ, зокрема дифузна, що пояснюється спільними глибокими патогенетичними механізмами розвитку доброякісних захворювань органів репродуктивної системи, а саме ЛМ, незалежно від розмірів МВ. В залежності від виду мастопатії достовірні відмінності спостерігалися лише при виявленні вузлових форм патології МЗ, зокрема фіброаденом – у 20,2 % жінок ХГ проти 9,4 % випадків в КГ.

Звертає на себе увагу кількість виявлених лімфатичних вузлів у кожної четвертої пацієнтки – 44 хворих (25,4 %) в ХГ та 20 жінок (23,5 %) в КГ без відмінностей по групах, що потребує додаткового обстеження та осмислення в порівнянні з мікробіологічним та цитологічним дослідженнями виділень з МЗ для можливого виділення запального предиктора.

У 39 (15,1 %) обстежених жінок відмічалася обтяжена спадковість (пухлини молочних залоз у родичів жіночої статі), із них у матерів – 23 (59 %), у бабусь – 12 (30,8 %) та у 8 (20,5 %) відмічалась онкопатологія як у матері, так і бабусі (за типом сімейного раку). Заслуговує на увагу те, що у 20 (51,2 %) із них при проведенні генетичного дослідження не було виявлено мутації генів BRCA-1, 2.

Слід також зазначити, що у 16 серед обстежених жінок (6,2 %) з ДДМЗ в сім'ї зустрічалися інші онкологічні захворювання, а 23 хворих (8,9 %) перенесли хірургічне втручання на молочних залозах з приводу доброякісної вузлової патології та мамопластики. Цікаво, що 188 (72,9 %) обстежених жінок не мали суб'єктивних скарг з приводу патології МЗ і лише 55 (21,3 %) хворих виявили її при самообстеженні.

Таким чином, ЛМ у жінок репродуктивного віку часто поєднується з ДДМЗ, а саме у 83,8 % випадків, з незначною перевагою серед жінок з великими МВ, що потребують хірургічного лікування. Серед різноманітної патології МЗ переважають дифузні форми мастопатії (73,6 %) з переважанням фіброзного компоненту (36,4 %) без відмінностей по групах. Досить часто виявляється вузлова патологія МЗ, при чом фіброаденоми в два рази частіше у жінок, що потребують хірургічного лікування (20,2 % в ХГ проти 9,4 % в КГ), що може вказувати на більш глибокі порушення у жінок саме цієї групи. Тому в алгоритм обстеження жінок з лейоміомою матки повинен обов'язково входити активний клінічний сонографічний скринінг МЗ, консультація мамолога з наступним формуванням груп ризику з розвитку мамологічної патології.

**Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Флаксемберг МА. Психоемоційні зміни у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. *Здоров'я жінки*. 2020;7(153):31-5 [348].

2. Корнацька АГ, Овчар ІВ, Даниленко ОГ, Флаксемберг МА, Дубенко ОД, Ревенько ОО, Сичінава РМ, Баранецька ІО, Чубей ГВ, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб корекції психоемоційних порушень у жінок з лейоміомою матки. Патент України UA 126150 U. 2018 черв. 11. 4 с. [349].

## РОЗДІЛ 5

АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА  
У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВИХ,  
ДОПЛЕРОМЕТРИЧНИХ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ І ЕНДОСКОПІЧНИХ  
ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою діагностики ЛМ ми використовували апаратні та інструментальні методи дослідження (УЗД трансабдомінальним і транспіхвальним доступом, гістросальпінгографію та гістероскопію з наступним забором матеріалу для морфологічного дослідження). Частоту застосування вказаних методів дослідження відображено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл пацієнток за видом діагностичних обстежень, абс.ч. (%)

| Вид обстеження          | Значення показника в групах жінок |            |
|-------------------------|-----------------------------------|------------|
|                         | ХГ, n=192                         | КГ, n=116  |
| УЗД органів малого таза | 192 (100)                         | 116 (100)  |
| Метросальпінгографія    | 18 (9,4)                          | 27 (23,3)* |
| Гістероскопія           | 118 (61,5)                        | 98 (84,5)* |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці, УЗД проводилося 100% хворих обох груп, тоді як МСГ використовували значно рідше, у жінок з безплідністю, і достовірно частіше в консервативній групі (у 27 хворих, що склало 23,3 %, проти всього 18 жінок або 9,4 % в ХГ,  $p < 0,05$ .) Це в першу чергу пов'язано з тим, що в основній групі за необхідності прохідність маткових труб перевіряли під час оперативного втручання.

Гістероскопію з діагностичною метою використовували у більшості хворих, достовірно частіше в КГ, а саме у 98 пацієнток (84,5 %) проти 118

жінок або 61,5 % в ХГ, що пов'язано з певним відсотком хворих, яким планувалася радикальна операція. Ендоетрій для дослідження в таких випадках отримували шляхом пайпель-біопсії.

Отримані в результаті УЗД дані жінок з ЛМ порівнювали з даними 20 здорових жінок репродуктивного віку, які склали групу контролю. УЗ дослідження середніх параметрів тіла матки в групах з ЛМ показало перевищення показників контрольної групи в 3,2 рази в ХГ і в 1,3 рази у КГ. Розміри тіла матки у обстежених жінок ХГ коливалися в значних межах і відповідали 5-18 тижням «умовної вагітності». Більш як у 48 (25,0 %) жінок ХГ розміри матки перевищували 10 тижнів вагітності. Для пацієток КГ групи у 51 (44,0 %) випадках спостерігались нормальні розміри матки, у решти 65 (56,0 %) загальні розміри коливались в межах 5-8 тижнів «умовної вагітності». Розміри доміантного МВ в ХГ коливались від 45 мм до 90 мм, і становили в середньому 67 мм, в КГ – від 15 мм до 42 мм, в середньому – 29 мм. Об'єм матки у жінок ХГ був достовірно більшим порівняно з жінками КГ та контролю, ( $p < 0,05$ ), (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Ехографічні параметри тіла матки та доміантного міоматозного вузла в досліджуваних групах, мм

| Група обстежених | n   | Параметри тіла матки, мм |                   |                        |                              |                           |
|------------------|-----|--------------------------|-------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------|
|                  |     | довжина                  | поперечний розмір | передньо-задній розмір | об'єм матки, см <sup>3</sup> | діаметр доміантного вузла |
| ХГ               | 192 | 92<br>(58; 125)          | 75<br>(54; 96)    | 93<br>(69; 117)        | 293<br>(98; 641)*            | 67<br>(45; 90)            |
| КГ               | 116 | 62<br>(45; 78)           | 51<br>(35; 68)    | 60<br>(51; 70)         | 87<br>(37; 169)              | 29<br>(15; 42)            |
| контроль         | 20  | 50<br>(46; 53)           | 41<br>(36; 46)    | 52<br>(50; 54)         | 49<br>(37; 60)               | -                         |

Примітка. \*  $p < 0,05$  по відношенню до жінок КГ та контролю



Під час проведення УЗД в В-режимі були виявлені: поодинокі та/або численні дрібні МВ, розмір яких не перевищував 2,0 см; поодинокі великі вузли, частіше з інтрамуральним та інтрамурально-субсерозним розташуванням, розміри яких перевищували 3,0 см та численні великі вузли з різноманітним розташуванням. В більшості випадків у обстежених жінок МВ визначались як гіпоехогенні однорідні утворення округлої форми з рівним чітким контуром та сполучнотканинною капсулою. В 6 (1,9 %) випадках відзначалися МВ неправильної форми за рахунок утворення конгломератів. У 83 (26,9 %) пацієток МВ були, розмірами від 5,0 см і в них визначалися ділянки некрозу та дегенерації, у вигляді анехогенних (кістозних включень) і гіперехогенних включень. В 1 (0,3 %) випадку МВ являв собою округле утворення, розмірами в діаметрі більше 15,0 см з анехогенним вмістом. Під час оперативного втручання виявилось, що вузол зазнав повну кістозну дегенерацію і містив у собі до 1,5 л рідини.

В більшості випадків, у 151 (49,0 %) жінки локалізація МВ була інтрамуральна з центральним ростом, при цьому не змінювалась конфігурація матки зовні та не відбувалась деформація її порожнини. В той час, як інтрамуральні вузли з центріпетальним ростом деформували порожнину матки в 43 (13,9 %) випадках, а центріфунгальним – у 108 (35,1 %) обстежених – її контур.

За наявності тільки окремих дрібних субсерозних вузлів, у 37 (12,0 %) обстежених жінок вони виявлялись в області дна, частіше на тонкій основі (ніжці). За даними УЗД дрібні субсерозні вузли, що локалізувалися в проекції придатків, мали затруднення при дифдіагностиці з яєчниками. В окремому випадку субсерозний вузол з частковою кістозною дегенерацією імітував ендометріїдне утворення в яєчнику [350].

Під час проведення ультрасонографічного обстеження у жінок з ЛМ нами оцінювався також стан міометрія, що не був уражений МВ. При цьому встановлено, що у 68 (22,1 %) жінок міометрій мав, окрім вогнищевої неоднорідності, ще і дифузну, за рахунок наявності в міометрії ехо (+) та ехо

(-) утворень. Отримані дані ми трактували, як поєднання ЛМ та ендометріозу матки.

Вивчення стану ендометрія нами проводилось у динаміці МЦ, з одночасним співставленням його зі станом яєчників та з'ясуванням наявності овуляторного циклу. В більшості випадках у 240 (77,9 %) обстежених жінок з ЛМ спостерігався овуляторний цикл, при цьому у 172 (55,8 %) із них визначалась недостатність лютеїнової фази (НЛФ). Це мало віддзеркалювання у не досягненні домінантним фолікулом міні розміру 18,0 мм з наступною його атрезією та/або наявністю жовтого тіла, розмірами до 15,0 мм.

Яєчники мали звичайну структуру без патологічних включень. Полікістозно змінені яєчники були не характерні для жінок з ЛМ (рис. 5.1).

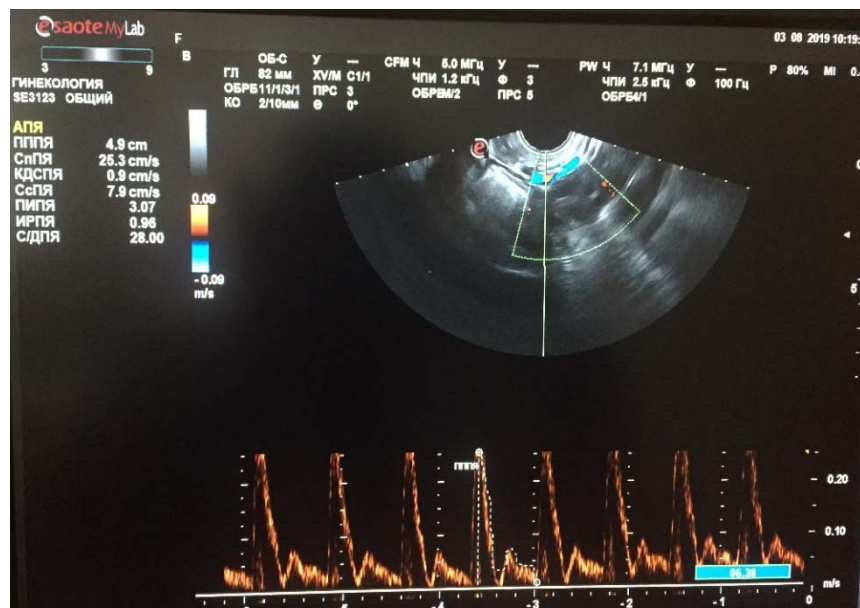


Рисунок 5.1. Показники імпульсного доплера в правій яєниковій артерії.

Часто у обстежених жінок визначалась дискоординація між станом ендометрія та ростом овуляторного фолікула, при цьому у 3-х шарового ендометрія визначався гіперехогенний ободок, в той час, як домінантний

фолікул не досягав мінімального розміру і зазвичай потім мав зворотній розвиток (тобто овуляція взагалі не відбувалась) і, навпаки, в ранній проліферативній фазі виявлявся домінуючий фолікул більше 25 мм та витончений незрілий ендометрій.

Хронічна ановуляція та/або НЛФ у обстежених жінок могла бути обумовлена наявністю хронічного запального процесу в ОМТ, що також визначалось за даними УЗД. Характер ендометрія змінювався при тривалому запальному процесі, при цьому змінювався його контур, структура та ехогенність. В проведених дослідженнях виявлені ультразвукові ознаки хронічного ендометриту у 105 (34,1 %) жінок, а саме нерівний контур ендометрія, відсутність його трансформації протягом МЦ, неоднорідність структури (наявність кістозних порожнин, ехо (+) включень різного розміру та кількості), що відповідало поліповидним утворенням в порожнині матки, а також патологічним зрощенням (синехіям).

Водночас у частини обстежених жінок з ЛМ була констатована невідповідність ендометрія фазі МЦ, так у 92 (29,9 %) жінок спостерігали потовщений гіперехогенний ендометрій, що свідчить про відсутність його трансформації протягом цикла, а у 55 (17,9 %) жінок визначалось потовщення ендометрія та ехо (-) кістозні включення від 2 мм до 5 мм, що могло відповідати різним видам гіперплазії ендометрія.

Виражених анатомічних змін маткових труб у обстежених жінок не виявлялось. Маткові труби визначались у вигляді закритих сактосальпінксів лише у 25 (8,1 %) жінок.

Під час проведення ультрасонографічного дослідження нами застосовувалось кольорове доплерівське картування (КДК). За даними модифікованої доплерометричної класифікації ангіоархітектоніки при ЛМ, проведено аналіз параметрів тіла матки в залежності від типу кровопостачання останнього. Так, виявилися мінімальними розміри матки при аваскулярному типі кровообігу (в 2,2 рази менше, ніж при змішаному типі). В 1-й групі найбільші показники матки виявлені при змішаному і центральному

типах ангіоархітектоніки, що може свідчити про виражений проліферативний потенціал міометрія при даних типах ангіоархітектоніки матки.

Схожі дані отримані при аналізі діаметрів домінуючих МВ з різними типами ангіоархітектоніки. Так, мінімальні МВ в обох групах відзначаються при аваскулярних типах кровообігу. Порівняно з аваскулярними МВ, вузли, що мали периферичний або змішаний типи кровопостачання мали більший розмір у 2-3 рази, відповідно.

За даними доплерометричного дослідження виявлено 4 типи ангіоархітектоніки МВ:

1-й – аваскулярні вузли (з відсутністю кровообігу в самому вузлі та по периферії);

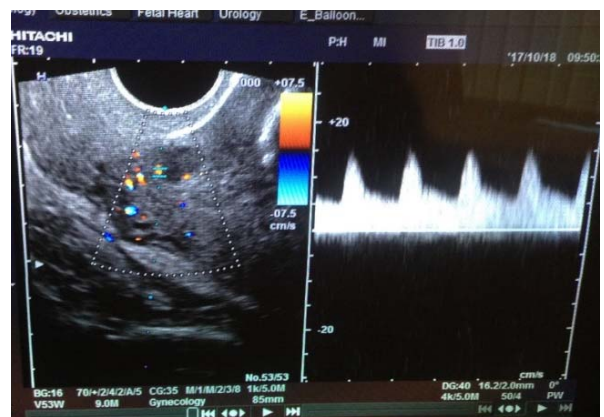
2-й – вузли з периферичною васкуляризацією (з наявністю огинаючих судин по периферії вузла);

3-й – вузли зі змішаною васкуляризацією (з наявністю як огинаючих, так і внутрішньовузлових судин);

4-й – вузли з центральною васкуляризацією (з наявністю тільки внутрішньовузлових судин) [19] (рис. 5.2, 5.3).



а)



б)

Рисунок 5.2. Периферичний тип кровотоку у МВ: а) неоднорідність структури МВ за рахунок ехо (+) включень; б) однорідна структура МВ (гіпоехогенне утворення).

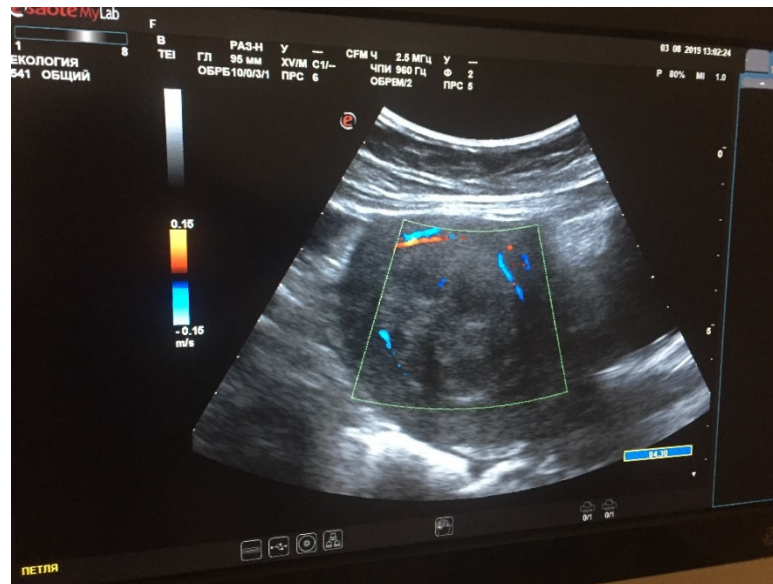


Рисунок 5.3. Змішаний тип кровотоку у МВ.

Пацієнтки, які проходили лікування у відділенні, мали різний за тривалістю перебіг основного захворювання. В 61 (19,8 %) випадку ЛМ тривала декілька років і майже не змінювалась у розмірі. Ми спостерігали помірне кровопостачання частіше з периферичним типом кровотоку, у той час, як нещодавній дебют захворювання зі значним прогресуючим ростом вузлів, як правило, супроводжувався підвищеною перфузією вузлів та змішаним типом кровотоку. За наявності вузла, що перевищував у діаметрі 5,0 см у 14 (4,5 %) жінок, спостерігався периферичний кровоток з аваскулярним вузлом у середині, при цьому виявлялась різна ступінь його дегенерації. Однак, за даними деяких авторів характер та інтенсивність кровотока МВ має прогностичне значення стосовно росту та морфологічної природи [162, 249, 351].

При оцінці ступеню васкуляризації МВ встановлено, що кровопостачання в деяких випадках залежить від локалізації вузлів і має більшу ступінь при субсерозній локалізації (табл. 5.3). Ці дані збігаються з даними літератури [163].

Наведені в таблиці 5.3 дані свідчать про те, що в КГ переважали жінки з аваскулярним типом кровообігу в МВ. При аналізі типу архітекτονіки МВ та

його розміру виявлена кореляційна залежність ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ). Ці дані співставляються з даними літератури [352].

Таблиця 5.3

Ехографічні параметри домінуючого МВ в залежності від типу  
ангіоархітекτονіки

| Група обстежених | Тип кровообігу в МВ | Домінантний МВ (мм) |
|------------------|---------------------|---------------------|
| ХГ, (n=192)      | аваскулярний (n=47) | 27 [15; 39]*        |
|                  | периферичний (n=57) | 53 [41; 65]         |
|                  | змішаний (n=48)     | 63 [55; 72]         |
|                  | центральний (n=40)  | 83 [77; 90]         |
| КГ (n=116)       | аваскулярний (n=53) | 16 [12; 20]         |
|                  | периферичний (n=40) | 24 [21; 27]         |
|                  | змішаний (n=23)     | 47 [35; 60]         |
|                  | центральний (n=0)   | 0                   |

Примітка. \*  $p<0,05$  по відношенню до КГ.

За даними кровопостачання в маткових артеріях (МА) достовірної різниці в обох групах не було (табл. 5.4), що узгоджується з даними наукової літератури [353]. При порівняльному аналізі максимальної систолічної швидкості ( $C_{\max}$ ) та ІР у жінок КГ та групи контролю відзначаються явні відмінності даних показників. Збільшення  $C_{\max}$  в МА зі зниженням в них ІР свідчить про посилення кровообігу в судинному басейні матки на тлі МВ. Так,  $C_{\max}$  в МА позитивно корелювала з кількістю МВ ( $r=0,5$ ) та об'ємом матки ( $r=0,8$ ), що підтверджується даними літератури [353].

Таким чином, ультразвукове дослідження матки при ЛМ являється високоінформативним неінвазивним методом, що допомагає встановити

наявність, розміщення, структуру та розміри ЛМ, а також виявити супутню патологію ОМТ, що необхідно враховувати при виборі тактики ведення даного контингенту пацієнток.

Таблиця 5.4

Показники  $C_{\max}$  та IP в маткових артеріях

| Показник правої та лівої артерії          | Значення показника обстежених жінок (п) за групами |                   |                   |
|---|--|-------------------|-------------------|
|   | ХГ, n=192  | КГ, n=116         | 3-я, n=20         |
| Права артерія,<br>С <sub>max</sub> , см/с | 49 [39,7; 63,6]*                                   | 39 [35; 54]       | 37,7 [32,2; 42]   |
| IP  | 0,76 [0,69; 0,82]                                  | 0,78 [0,66; 0,83] | 0,79 [0,77; 0,85] |
| Ліва артерія,<br>С <sub>max</sub> , см/с  | 49 [38,2; 56,9]*                                   | 45 [35,5; 51,7]   | 39,2 [31,3; 43,1] |
| IP  | 0,77 [0,69; 0,81]*                                 | 0,79 [0,69; 0,84] | 0,81 [0,77; 0,84] |

Примітка. \*  $p < 0,05$  по відношенню до групи контролю.

Визначення якісних та кількісних показників кровообігу при вузловій трансформації матки дозволяє отримати інформацію про активність росту ЛМ, що необхідно з метою прогнозу подальшого розвитку процесу. Ехографічна та доплерометрична оцінка ЛМ поряд з особливостями васкуляризації в діагностичному алгоритмі ЛМ допомагає диференційовано підходити до вибору методу лікування (консервативного або хірургічного).

Результати рентгенологічного дослідження у обстежених жінок відображено у таблиці 5.5. Як видно з таблиці, відмінностей між групами по стану матки, труб та розподілу контрасту в черевній порожнині нами не виявлено. Для жінок з ЛМ характерними були неправильна порожнина матки (по 44,4 % у кожній групі), наявність дефектів наповнення (33,3 % в ХГ та 37 % в КГ). Розширення порожнини матки дещо частіше виявляли у жінок з великими розмірами вузлів (33,3 % в ХГ проти 22,2 % в КГ). Тоді як

нерівність контурів матки була більш характерною для жінок КГ (44,4 % проти 27,8 % в ХГ). Що стосується маткових труб, то вони були непрохідними або затруднена прохідність частіше зустрічалися у жінок консервативної групи. Так, частково прохідні маткові труби за даними метро-сальпінгографії були у кожної шостої жінки (16,7 %) в ХГ і у кожної четвертої (25,9 %) в КГ, а непрохідність маткових труб мала місце у кожної третьої хворої (33,3 %) в КГ проти 16,7 % хворих в ХГ. Це вказує на поєднання ЛМ та трубного фактору при безплідності у жінок з невеликими розмірами вузлів, тоді як за великих вузлів, саме вони можуть сприяти безплідності без супутнього трубного фактора.

Таблиця 5.5

Результати рентгенологічного дослідження органів малого таза у обстежених жінок, абс.ч. (%)

| Показник                               | Значення показника за групами обстежених жінок |           |
|--|--|-----------|
|  | ХГ, n=18                                       | КГ, n=27  |
| Неправильна форма порожнини матки      | 8 (44,4)                                       | 12 (44,4) |
| Розширення порожнини матки             | 6 (33,3)                                       | 6 (22,2)  |
| Нерівність контурів порожнини матки    | 5 (27,8)                                       | 12 (44,4) |
| Порожнина матки з дефектами наповнення | 6 (33,3)                                       | 10 (37,0) |
| Часткова прохідність маткових труб     | 3 (16,7)                                       | 7 (25,9)  |
| Непрохідність маткових труб            | 3 (16,7)                                       | 9 (33,3)  |
| Вихід контрасту обмежений спайками     | 8 (44,4)                                       | 14 (51,9) |
| Відсутність виходу контрасту           | 3 (16,7)                                       | 9 (33,3)  |

Відсутність виходу контрасту відображало частоту непрохідності маткових труб і відповідно частіше виявляли в КГ. А обмеженість його спайками зустрічалася досить часто в обох групах, а саме у 44 % хворих ХГ і



у більшості жінок КГ (51,9 %), що вказує на супутній перитонеальний фактор безплідності. Таким чином, МСГ є інформативним методом щодо визначення стану порожнини матки і маткових труб у жінок з ЛМ і супутньою безплідністю, дозволяє більш чітко встановити фактори безплідності і виважено підходити до вибору тактики ведення пацієнтів. Є доступним методом для отримання більш повної картини стану порожнини матки та маткових труб.

Ще більше інформації щодо стану порожнини матки дає застосування гістероскопії. Даний метод використовували у більшості обстежених хворих, а саме у 61,5 % жінок в ХГ та у 84,5 % хворих в КГ. Результати обстеження наведено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

## Результати гістероскопії у обстежених жінок, абс.ч. (%)

| Показник  | Значення показника за групами обстежених жінок |            |
|---|--|------------|
|   | ХГ, n=118                                      | КГ, n=98   |
| Неправильна форма порожнини матки                 | 67 (56,8)                                      | 26 (26,5)* |
| Нерівний рельєф порожнини матки                   | 51 (43,2)                                      | 52 (53,1)  |
| Поліп ендометрія                                  | 47 (39,8)                                      | 73 (74,5)* |
| Гіперплазія ендометрія                            | 11 (9,3)                                       | 21 (21,4)* |
| Атрофія ендометрія                                | 2 (1,7)  | 5 (5,1)    |
| Хронічний ендометрит                              | 0 (0)  | 2 (2,0)    |
| Ендометріодні ходи                                | 21 (17,8)                                      | 9 (9,2)    |
| Порожнина матки деформована субмукозним вузлом    | 30 (25,4)                                      | 1 (1,0)*   |
| Порожнина матки деформована інтрамуральним вузлом | 44 (37,3)                                      | 22 (22,4)* |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з ХГ ( $p < 0,05$ ).

За даними гістероскопії неправильну форму порожнини матки достовірно частіше виявляли у жінок в ХГ (67 хворих або 56,8 % проти 26 жінок або 26,5 % в КГ,  $p < 0,05$ .), що обумовлено більшими розмірами вузлів або їх розміщенням. Так, субмукозні вузли деформували порожнину матки у 30 хворих в ХГ (25,4 %) проти 1 жінки в КГ (1,0 %),  $p < 0,05$ . Інтрамуральні вузли з центрипетальним ростом, що деформують порожнину матки також достовірно частіше виявляли у жінок ХГ, а саме у 44 хворих або 37,3 % проти 22 жінок або 22,4 % в КГ,  $p < 0,05$ .

Нерівний рельєф стінок порожнини матки відзначався досить часто, з однаковою частотою по групах, у 51 хворої (43,2 %) в ХГ та у 52 жінок (53,1 %) в КГ.

За даними гістероскопії атрофія ендометрія не була характерною для жінок з ЛМ. Тоді як супутня гіперпроліферативна патологія зустрічалася часто, при чому достовірно частіше в КГ, а саме гіперплазію едометрія виявлено у 21 жінки (21,4 %) в КГ проти 11 хворих (9,3 %) в ХГ,  $p < 0,05$ . Поліпи зустрічалися майже в чотири рази частіше, у 73 пацієток (74,5 %) в КГ проти 47 жінок (39,8 %) в ХГ,  $p < 0,05$ . Ендометріодні ходи, як ознаку супутнього ендометріозу матки, виявляли дещо частіше у жінок ХГ, а саме у 21 жінки або 17,8 % проти 9 хворих або 9,2 % в КГ.

У кожної четвертої жінки незалежно від групи (26,3 % в ХГ та 24,5 % в КГ) мав місце виражений судинний малюнок. Слизова порожнини матки у жінок з ЛМ матки найчастіше була блідо-рожевою (61,9 % та 57,1 %, відповідно), нерівномірно окрашеною (44,1 % та 45,9 %) та нерівномірної товщини (51,7 % та 58,2 %). Значно рідше виявляли яскраво-рожеву (11,9 % та 17,3 %), складчасту (21,2 % та 17,3 %) або гіпертрофовану (16,1 % та 16,3 %) слизову. І не характерною була тонка слизова (5,1 % і 9,2 %, відповідно по групах).

Таким чином, гістероскопія є інформативним методом діагностики стану порожнини матки та виявлення супутньої внутрішньоматкової пато-

логії. Що дозволяє більш виважено підходити до вибору лікування, особливо у жінок з ЛМ невеликих розмірів. Як показали наші дослідження, ЛМ, що потребує оперативного лікування, частіше деформує порожнину, обумовлює клінічний перебіг захворювання і є фактором, який сприяє безплідності. Тоді як при ЛМ невеликих розмірів, клініка захворювання і безплідність обумовлені швидше супутньою патологією, такою як поліпи і/або гіперплазія ендометрія, а також трубний фактор, обумовлений запальними процесами геніталій.

З метою підготовки до проведення ультразвукової абляції МВ 79 жінкам проведено МРТ органів малого таза. Використовували класифікацію ЛМ по Funaki (2007): – перший тип (переважає сигнал низької інтенсивності, міоматозні вузли чорного кольору) – відповідає гістологічній картині простої міоми без набряку строми; – другий тип (переважає сигнал середньої інтенсивності, міоматозні вузли сірого кольору) – відповідає гістологічній картині проліферуючої міоми без набряку строми з незначною кількістю сполучної тканини чи простої міоми з дифузним набряком строми; – третій тип (переважає сигнал високої інтенсивності, міоматозні вузли білого кольору) – відповідає гістологічній картині проліферуючої лейоміоми зі значним дифузним набряком строми. Приймаючи до уваги те, що лікування лейоматозних вузлів третього типу є неефективним, ми не проводили лікування цієї групи пацієнток.

За результатами МРТ було встановлено, що кількість МВ у однієї пацієнтки складала: 1 вузол у 49 жінок, 2 міоми у 19 пацієнток та 3 міоматозні вузли у 11 хворих. Це відрізнялось від даних, отриманих при УЗД. Також за результатами МРТ встановлено розбіжність в локалізації МВ. Якщо за результатами сонографічного дослідження МВ по FIGO 0 було виявлено 3 випадки, то після магнітно-резонансної томографії їх кількість збільшилась до 8 випадків. А ЛМ по FIGO 7 – з 8 до 13 випадків відповідно. За іншими показниками невідповідностей виявлено не було.

**Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Корнацька АГ, Дубчак АЄ, Флаксемберг МА, Баранецька ІО. Застосування ультразвукографії для вибору тактики лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Буковинський медичний вісник. 2020;24.4(96):32-40 [354].
2. Флаксемберг МА. Використання гістерорезектоскопії в діагностиці та виборі лікування у жінок з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5(50):61-4 [355].
3. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики особливостей перебігу лейоміоми матки. Патент України UA 134282 U. 2019 трав. 10. 4 с [356].

## РОЗДІЛ 6

## СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ, ІМУННИЙ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

## 6.1. Особливості мікробіоценозу органів репродуктивної системи у жінок з лейоміомою матки

При вивченні стану мікробіоценозу у жінок із лейоміомою матки методом бактеріоскопії були виявлені дисбіотичні порушення. Так, проміжний тип мазка було діагностовано у 85 хворих, що склало 44,3 %, ХГ та у 40 жінок або 34,5 % в КГ. Стан слизової оболонки піхви у пацієток з проміжним типом мазка характеризувався незначним зниженням рівня захисної мікрофлори та підвищенням реєстрації транзиторних мікроорганізмів та грибів р. *Candida*. Кількість лейкоцитів не досягала значних показників та коливалась в межах 10-20 в полі зору.

У більшості обстежених хворих обох груп дисбіотичні стани проявлялись неспецифічним вагінітом та бактеріальним вагінозом. Так, у жінок ХГ неспецифічний вагініт виявлено у 68 пацієток (35,4 %), а вагіноз – у 39 хворих або 20,3 %.

У хворих КГ ці показники відповідно склали 48 жінок (41,1 %) та 28 хворих або 24,1 % (рисунок 6.1). У жінок з бактеріальним вагінозом дисбіотичні зміни полягали в зниженні або повній відсутності резидентної мікрофлори (*Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp.), яка в нормі забезпечує колонізаційну резистентність цього біотопу на фоні заміщення її рядом представників транзиторної мікрофлори: аероби та анаероби (*Gardnarella*). Порушення слизової оболонки у хворих з неспецифічним вагінітом проявлялись збільшенням кількості лейкоцитів (30-100 в полі зору) та виявленням в мазках значної кількості грампозитивних коків (стафілококи, стрептококи), грамнегативних паличок та грибів р. *Candida*.

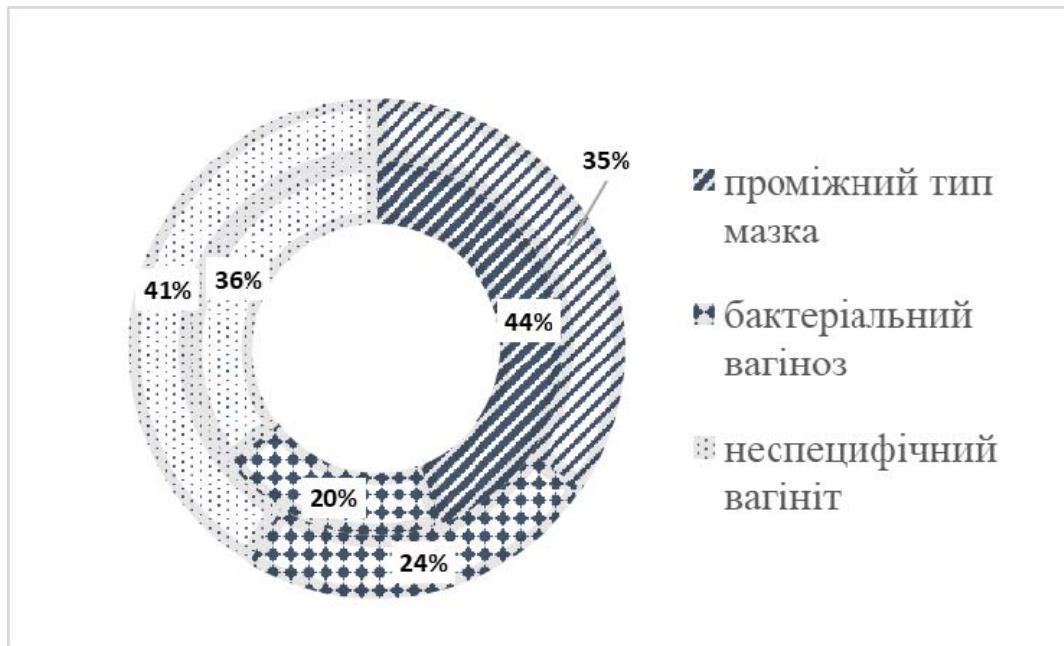


Рисунок 6.1. Основні варіанти порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ЛМ (внутрішнє коло – ХГ, зовнішнє коло – КГ).

Вивчення видового складу мікрофлори статевих шляхів мікробіологічним методом у пацієнток з лейоміомою матки свідчить про негативні зміни стану мікроекології (таблиця 6.1). Так, серед виділеної мікрофлори з найбільшою частотою реєструвались представники кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості, а саме стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями у 83 жінок (43,2 %) ХГ та у 55 хворих (47,4 %) КГ, що було достовірно частіше ніж у здорових жінок (1 випадок або 3,3 %,  $p < 0,05$ ).

До складу представників кокової мікрофлори виділеної зі статевих шляхів також входили стрептококи, найчастіше *Str. faecalis*, а саме його виявляли у 56 хворих (29,2 %) ХГ та у 27 пацієнток або 23,3 % в КГ.

Значну частку в складі бактеріального спектру піхвової мікрофлори посідали ентеробактерії, що свідчило про виражені форми дисбіозу. Найчастіше серед ентеробактерій висівали *E.coli* у 42 хворих (21,9 %) в ХГ та у 25 жінок або 21,6 % в КГ.

При обстеженні жінок із лейоміомою матки зареєстровано підвищення частоти висіву грибів р. *Candida*: у 58 хворих (30,2 %) в ХГ та у 25 пацієток (21,6 %) в КГ, при чому різниця є достовірною,  $p < 0,05$ .

Таблиця 6.1

Видовий склад мікрофлори статевих шляхів жінок з ЛМ, абс.ч. (%)

| Вид мікроорганізмів          | ХГ, (n=192) | КГ, (n=116) | контроль, (n=30) |
|------------------------------|-------------|-------------|------------------|
| <i>St. epidermidis</i>       | 20 (10,4)   | 14 (12,1)   | 3 (10,0)         |
| <i>St. epidermidis</i> (гем) | 83 (43,2)*  | 55 (47,4)*  | 1 (3,3)          |
| <i>St. saprothiticus</i>     | 9 (4,7)*    | 5 (4,3)*    | 5 (16,7)         |
| <i>St. aureus</i>            | 4 (2,1)     | 2 (1,7)     | 0 (0)            |
| <i>Str. viridans</i>         | 33 (17,2)   | 9 (7,8)     | 3 (10,0)         |
| <i>Str. faecalis</i>         | 56 (29,2)   | 27 (23,3)   | 4 (13,3)         |
| <i>Str. agalactiae</i>       | 13 (6,8)    | 9 (7,8)     | 2 (6,7)          |
| <i>Corynebacterium</i>       | 29 (15,1)   | 11 (9,5)    | 3 (10,0)         |
| <i>E. coli</i>               | 42 (21,9)   | 25 (21,6)   | 2 (6,7)          |
| <i>Enterobacter spp.</i>     | 16 (8,3)    | 5 (4,3)     | 2 (6,7)          |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 11 (5,7)    | 5 (4,3)     | 1 (3,3)          |
| Гриби роду <i>Candida</i>    | 58 (30,2)*  | 25 (21,6)   | 2 (6,7)          |
| <i>Lactobacillus spp.</i>    | 51 (26,6)*  | 32 (27,6)*  | 15 (50,0)        |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Що стосується нормальної мікрофлори, то вона виявлялася достовірно рідше порівняно зі здоровими жінками. Так, *St. saprothiticus* виявлено всього у 9 пацієток (4,7 %) в ХГ та у 5 хворих (4,3 %) в КГ проти 5 жінок, що склало 16,7 % у здорових,  $p < 0,05$ . *Lactobacillus spp.* виявлено всього у 51 хворої (26,6 %) в ХГ та у 32 пацієток (27,6 %) в КГ проти 15 жінок або 50 % серед здорових,  $p < 0,05$ .

Щодо кількісного складу показників контамінації піхви потенційно патогенною мікрофлорою, то слід зазначити, що у більшості обстежених вони визначалися у концентраціях  $\lg 2,0$  КУО/мл –  $\lg 5,0$  КУО/мл (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

Кількісні показники мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ЛМ,  
 $\lg$  КУО/мл

| Мікроорганізм                | ХГ,<br>(n=192)         | КГ,<br>(n=116) | контроль,<br>(n=30) |
|------------------------------|------------------------|----------------|---------------------|
| <i>St. epidermidis</i>       | 2,38±0,38*             | 2,17±0,17*     | 3,21±0,11           |
| <i>St. epidermidis</i> (гем) | 3,70±0,18*             | 3,92±0,22*     | 2,28±0,12           |
| <i>St. saprophiticus</i>     | 2,51±0,25*             | 3,01±0,18      | 3,80±0,37           |
| <i>St. aureus</i>            | 4,11±0,19*             | 4,21±0,24*     | 0                   |
| <i>Str. viridans</i>         | 2,53±0,31              | 2,25±0,36      | 2,11±0,15           |
| <i>Str. faecalis</i>         | 3,00±0,24              | 3,51±0,36*     | 2,44±0,27           |
| <i>Str. agalactiae</i>       | 2,81±0,49              | 3,75±0,63      | 2,51±0,36           |
| <i>Corynebacterium</i>       | 2,39±0,31              | 2,41±0,94      | 2,81±0,54           |
| <i>E. coli</i>               | 3,33±0,44              | 3,46±0,39      | 3,02±0,53           |
| <i>Enterobacter spp.</i>     | 2,86±0,40 <sup>#</sup> | 5,11±0,23*     | 2,43±0,16           |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 3,20±0,49              | 3,41±0,51      | 2,93±0,43           |
| Гриби р. <i>Candida</i>      | 2,89±0,40              | 3,64±0,54      | 2,51±0,32           |
| <i>Lactobacillus spp.</i>    | 3,96±0,35*             | 3,56±0,39*     | 6,88±0,54           |

Примітки:

1. # Різниця достовірна порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ).
2. \* Різниця достовірна порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).



При цьому патогенна флора виявлялася в достовірно вищих концентраціях порівняно зі здоровими. Так, середня концентрація *St. epidermidis* з гемолітичними властивостями у жінок з ЛМ склала  $3,70 \pm 0,18$  КУО/мл в ХГ та  $3,92 \pm 0,22$  КУО/мл в КГ проти  $2,28 \pm 0,12$  КУО/мл у здорових,  $p < 0,05$ . *St. aureus* виявляли у жінок з ЛМ у високих концентраціях ( $4,11 \pm 0,19$  КУО/мл та  $4,21 \pm 0,24$  КУО/мл, відповідно) проти жодного випадку серед здорових жінок.

Ентеробактерії у високих концентраціях, що свідчило про значні зрушення в мікроекології статевих шляхів, виявлено у жінок КГ: *Str. faecalis*  $3,51 \pm 0,36$  КУО/мл, що було достовірно вище показника здорових жінок  $2,44 \pm 0,27$  КУО/мл,  $p < 0,05$ . *Enterobacter spp.* в даній групі виявлено у концентрації  $5,11 \pm 0,23$  КУО/мл, що було достовірно вище порівняно з жінками ХГ ( $2,86 \pm 0,40$  КУО/мл) та здоровими ( $2,43 \pm 0,16$  КУО/мл),  $p < 0,05$ .

Що стосується нормальної мікрофлори, то тут спостерігається протилежна картина. Так, середня концентрація *St. epidermidis* у здорових була достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) порівняно з жінками з ЛМ і склала  $3,21 \pm 0,11$  КУО/мл проти  $2,38 \pm 0,38$  КУО/мл в ХГ та  $2,17 \pm 0,17$  КУО/мл в КГ.

*St. saprophiticus* в достовірно нижчих концентраціях висівали у жінок основної групи порівняно зі здоровими, а саме  $2,51 \pm 0,25$  КУО/мл проти  $3,80 \pm 0,37$  КУО/мл,  $p < 0,05$ . А також в два рази нижчими були кількісні показники висіву *Lactobacillus spp.* у жінок з ЛМ ( $3,96 \pm 0,35$  КУО/мл та  $3,56 \pm 0,39$  КУО/мл по групах обстежених відповідно) проти здорових ( $6,88 \pm 0,54$  КУО/мл,  $p < 0,05$ ).

Серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, найчастіше виявляли уреплазмоз: у 53 жінок (27,6 %) в ХГ та у 44 хворих (37,9 %) КГ. Мікоплазмоз діагностовано у 14 жінок (7,3 %) ХГ та у 6 пацієток (5,2 %) КГ. А хламідіоз достовірно частіше виявляли у хворих ХГ, а саме у 32 хворих, що склало 16,7 % проти 8 жінок або 6,9 % у КГ,  $p < 0,05$  (рисунок 6.2).

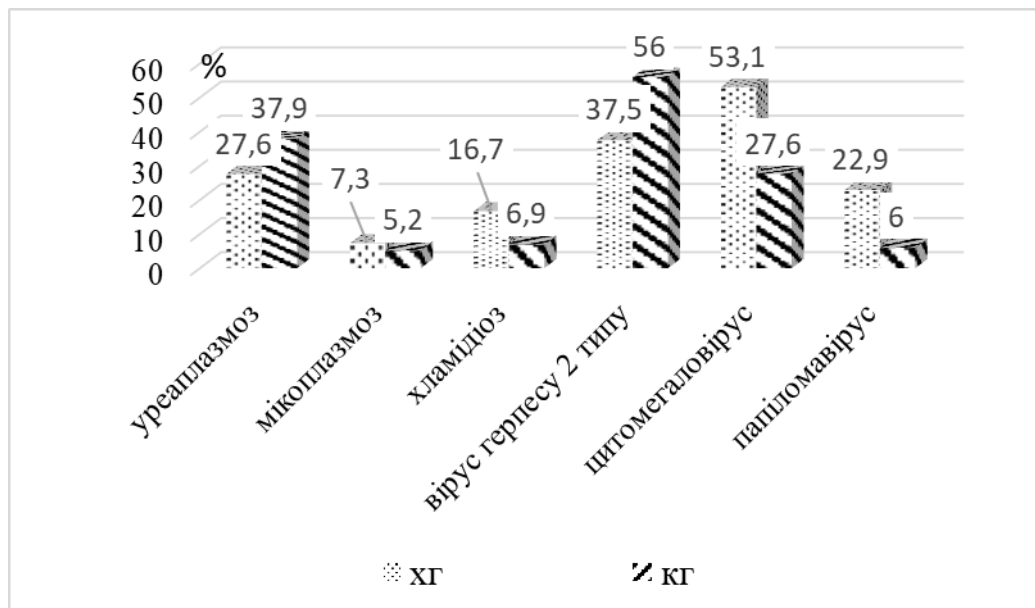


Рисунок 6.2. Частота виявлення ІПСШ у жінок з ЛМ.

Що стосується виявлення вірусних інфекцій, то у хворих ХГ достовірно частіше порівняно з жінками КГ виявляли цитомегаловірус (102 жінки (53,1 %) та 32 хворих (27,6 %), відповідно) і папіломавірус (44 пацієнтки (22,9 %) проти 7 хворих або 6,0 %). Тоді як наявність вірусу герпесу 2 типу частіше встановлено у жінок КГ, а саме у 65 жінок або 56,0 % проти 72 хворих або 37,5 % в ХГ,  $p < 0,05$ .

Слід також відзначити, що тільки у 32 хворих ХГ, що склало 16,7 %, та у 9 жінок КГ або 7,8 % виявляли один вид умовно-патогенних або патогенних мікроорганізмів. Тоді як асоціації з двох збудників встановлено у 74 хворих (38,5 %) ХГ та у 50 пацієнток (43,1 %) КГ. І майже у кожній другій обстеженій жінки з ЛМ мали місце поєднання трьох і більше збудників запальних процесів, а саме у 86 хворих ХГ, що склало 44,8 %, та у 57 пацієнток або 49,1 % КГ.

Таким чином, згідно отриманих даних ЛМ розвивається на фоні значного порушення мікроекології статевих органів, яке проявлялося у більшості хворих наявністю неспецифічного вагініту та бактеріального вагінозу, збільшенням частоти та концентрації патогенної флори (стафілококів та стрептококів з гемолітичними властивостями, ентеробактерій),

ПСШ (уреаплазмоз, хламідіоз, вірусні інфекції) у вигляді двох-трьох компонентних асоціацій та відсутністю або низькою концентрацією нормальної мікрофлори. При цьому для хворих ХГ більш характерна вища частота хламідіозу, цитомегало- та папіломавірусу, тоді як в КГ достовірно частіше виявляли вірус герпесу 2 типу та ентеробактерії.

## 6.2. Локальний та гуморальний імунітет у жінок з лейоміомою матки

З метою оцінки стану фагоцитарної системи та можливості участі фагоцитуючих клітин у патогенезі захворювання проведено визначення активності та інтенсивності фагоцитозу і НСТ-тесту. Як видно з наведених у таблиці 6.3 даних, у жінок обох досліджуваних груп було встановлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, що характеризувалося достовірним зниженням функції поглинання нейтрофілів (за показниками активності фагоцитозу) майже в два рази до  $(31,4 \pm 2,8) \%$  у ХГ та до  $(34,2 \pm 4,6) \%$  в КГ, проти  $(70,2 \pm 2,3) \%$  у групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.3

Показники фагоцитозу та НСТ-тесту в периферичній крові хворих у групах

| Група жінок | n  | Фагоцитоз          |                           | НСТ-тест       |                    |
|-------------|----|--------------------|---------------------------|----------------|--------------------|
|             |    | активність,<br>%   | інтенсивність,<br>ум. од. | СП, %          | СТ, %              |
| ХГ          | 40 | $(31,4 \pm 2,8)^*$ | $(7,0 \pm 0,3)^*$         | $21,6 \pm 1,7$ | $(31,5 \pm 2,1)^*$ |
| КГ          | 40 | $(34,2 \pm 4,6)^*$ | $(6,8 \pm 0,4)^*$         | $18,4 \pm 1,6$ | $(27,5 \pm 1,8)^*$ |
| контроль    | 30 | $70,2 \pm 2,3$     | $9,5 \pm 0,5$             | $20,0 \pm 1,3$ | $46,0 \pm 3,2$     |

Примітка. \* – різниця достовірна відносно показників групи контролю,  $p < 0,05$ .

Виявлено також достовірне зниження показника інтенсивності фагоцитозу у пацієток обох обстежуваних груп – до  $(7,0 \pm 0,3)$  ум.од. у жінок

ХГ та до  $(6,8 \pm 0,4)$  ум.од. у пацієток КГ проти  $(9,5 \pm 0,5)$  ум. од. у здорових жінок ( $p < 0,05$ ).

Проведення спонтанного НСТ-тесту у жінок обох досліджуваних груп не виявили суттєвої різниці показників порівняно з контролем, в ХГ –  $(21,6 \pm 1,7)$  %, в КГ –  $(18,4 \pm 1,6)$  %, проти  $(20,0 \pm 1,3)$  % в контролі. При проведенні стимульованого НСТ-тесту було встановлено достовірне зниження показників як в ХГ  $(31,5 \pm 2,1)$  %, так і в КГ  $(27,5 \pm 1,8)$  %, в порівнянні із показником групи контролю  $(46,0 \pm 3,2)$  %,  $p < 0,05$ .

Виявлені зміни свідчили про наявність суттєвих змін функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у жінок з лейоміомою матки, що проявлялось достовірним зниженням активності та інтенсивності фагоцитозу (фаза поглинання) при збереженні фізіологічної здатності перетравлювати мікроорганізми (дані спонтанного НСТ-тесту). Проте виявлене достовірне зменшення потенційної здатності нейтрофілів до завершення фагоцитозу (про що свідчать результати стимульованого НСТ-тесту), функціонального резерву є доказом недостатності системи фагоцитозу в цілому.

Аналіз вмісту специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету у жінок ХГ та КГ встановив його суттєві порушення. Відтак, середній показник концентрації Ig G у сироватці крові жінок ХГ склав  $(12,38 \pm 0,41)$  г/л, в КГ –  $(12,74 \pm 0,38)$  г/л, проти  $(9,5 \pm 0,20)$  г/л в групі контролю, ( $p < 0,05$ ), (таблиця 6.4).

Сироваткові концентрації Ig A у жінок ХГ та КГ склали, відповідно,  $(3,74 \pm 0,26)$  г/л та  $(3,15 \pm 0,18)$  г/л, що достовірно перевищувало показник групи контролю  $(1,60 \pm 0,10)$  г/л,  $p < 0,05$ . Поряд із цим було встановлено, що середні показники концентрацій Ig M в сироватці крові не відрізнялись від показника групи контролю та, відповідно, склали в ХГ –  $(1,36 \pm 0,31)$  г/л, в КГ –  $(1,33 \pm 0,24)$  г/л при  $(1,60 \pm 0,20)$  г/л в групі контролю.

Аналіз вмісту основного бактерицидного фактора біологічних рідин – лізоциму показав, що його концентрації у сироватці крові жінок ХГ та КГ були достовірно вищими за аналогічний показник контрольної групи. Так,

середні показники концентрації лізоциму у жінок ХГ склали  $(0,042 \pm 0,009)$  г/л, у жінок КГ –  $(0,053 \pm 0,004)$  г/л, проти  $(0,018 \pm 0,002)$  г/л у здорових жінок (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4

Концентрації Ig G, Ig A, Ig M та лізоциму у сироватці крові обстежених хворих по групам, г/л

| Група хворих | n  | Ig G                 | Ig A                | Ig M            | Лізоцим               |
|--------------|----|----------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| ХГ           | 40 | $(12,38 \pm 0,41)^*$ | $(3,74 \pm 0,26)^*$ | $1,36 \pm 0,31$ | $(0,042 \pm 0,009)^*$ |
| КГ           | 40 | $(12,74 \pm 0,38)^*$ | $(3,15 \pm 0,18)^*$ | $1,33 \pm 0,24$ | $(0,053 \pm 0,004)^*$ |
| контроль     | 30 | $9,5 \pm 0,20$       | $1,60 \pm 0,10$     | $1,60 \pm 0,20$ | $0,018 \pm 0,002$     |

Примітка. \* – різниця достовірна відносно показників групи контролю,  $p < 0,05$ .

Дослідження місцевого імунітету, а саме вивчення концентрацій sIg A, основних класів імуноглобулінів та лізоциму в цервікальному слизу обстежених жінок, також встановило особливості імунного гомеостазу.

Відтак, було виявлено достовірне збільшення концентрацій Ig G в цервікальному слизу жінок ХГ та КГ порівняно із контролем. У жінок ХГ середній показник концентрації Ig G склав  $(0,82 \pm 0,14)$  г/л, у пацієток КГ –  $(1,31 \pm 0,35)$  г/л проти  $(0,17 \pm 0,02)$  г/л у жінок групи контролю, ( $p < 0,05$ ), (таблиця 6.5). Поряд із цим, спостерігалось достовірне збільшення концентрації Ig A у жінок ХГ відносно показника здорових жінок, що становило  $(0,25 \pm 0,06)$  г/л, проти  $(0,12 \pm 0,02)$  г/л в групі контролю, а в КГ –  $(0,18 \pm 0,07)$  г/л ( $p < 0,05$ ). Вивчення концентрації sIg A в цервікальному слизу жінок ХГ та КГ не встановило достовірних відхилень порівняно із показником групи контролю, що склало, відповідно,  $(0,58 \pm 0,26)$  г/л та  $(0,72 \pm 0,14)$  г/л, при  $(0,62 \pm 0,12)$  г/л в контролі.

Привертало на увагу те, що в цервікальному слизу у 11 (27,5 %) жінок ХГ та у 13 (32,5 %) жінок КГ виявлено Ig M у досить високих концентраціях, що в середньому становили  $(0,38\pm 0,11)$  г/л та  $(0,35\pm 0,09)$  г/л, відповідно.

Таблиця 6.5

Концентрації sIg A, Ig G, Ig A, Ig M та лізоциму в цервікальному слизу у обстежених хворих по групах, г/л

| Група хворих | n  | sIg A          | Ig G               | Ig A               | Ig M           | Лізоцим        |
|--------------|----|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|
| ХГ           | 40 | $0,58\pm 0,26$ | $(0,82\pm 0,14)^*$ | $(0,25\pm 0,06)^*$ | $0,38\pm 0,11$ | $0,17\pm 0,04$ |
| КГ           | 40 | $0,72\pm 0,14$ | $(1,31\pm 0,35)^*$ | $0,18\pm 0,07$     | $0,35\pm 0,09$ | $0,19\pm 0,05$ |
| контроль     | 30 | $0,62\pm 0,12$ | $0,17\pm 0,02$     | $0,12\pm 0,02$     | -              | $0,17\pm 0,03$ |

Примітка. \* – різниця достовірна відносно показників групи контролю,  $p < 0,05$ .

Слід зауважити, що у жінок групи контролю в цервікальному слизу Ig M не виявлявся в жодному випадку. Таким чином, поява високих концентрацій Ig M у обстежених пацієток свідчила про наявність гострого або загострення хронічного запального процесу геніталій.

Аналіз середнього показника концентрацій лізоциму у цервікальному слизу обстежених пацієток не виявив суттєвих відмінностей в порівнянні зі здоровими жінками. Відтак, концентрація лізоциму в цервікальному слизу жінок ХГ склала –  $(0,17\pm 0,04)$  г/л, жінок КГ –  $(0,19\pm 0,05)$  г/л, при  $(0,17\pm 0,03)$  г/л в контролі.

Таким чином, при вивченні стану системного та локального імунітету у жінок з лейоміомою матки було встановлено, що дана патологія перебігає на тлі суттєвих порушень функціонування імунної системи, що полягало у активації специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, достовірному підвищенні сироваткових концентрацій Ig G, Ig A та лізоциму порівняно зі здоровими жінками. Ці зміни слід враховувати при плануванні методів лікування і їх почерговості.

### 6.3. Гормональний профіль жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки

Аналіз результатів дослідження концентрацій гормонів сироватки крові у жінок за наявності лейоміоми матки виявив ряд порушень функціонування гіпофізарно-яєчникової системи у даного контингенту пацієнток.

При дослідженні концентрації ФСГ в динаміці менструального циклу було встановлено, що в фолікулінову фазу менструального циклу (7-й день) середні показники ФСГ у жінок з лейоміомою матки (ХГ та КГ) не відрізнялись від показника групи контролю та склали  $(7,3 \pm 0,6)$  МО/л та  $(7,5 \pm 0,8)$  МО/л, при  $(6,3 \pm 0,7)$  МО/л у здорових. Цифрові дані наведені у таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Концентрація гонадотропних гормонів у сироватці крові обстежених жінок у динаміці менструального циклу, МО/л

| Група жінок,<br>(n) | Значення показника у обстежених жінок за менструальним циклом та динамікою, (день) |                   |               |                    |               |
|---------------------|--|-------------------|---------------|--------------------|---------------|
|                     | ФСГ  |                   | ЛГ            |                    |               |
|                     | 7-й  | 14-й              | 7-й           | 14-й               | 21-й          |
| ХГ,<br>n=30         | $7,3 \pm 0,6$  | $(8,4 \pm 1,2)^*$ | $6,8 \pm 1,7$ | $(11,9 \pm 2,1)^*$ | $6,8 \pm 0,9$ |
| КГ,<br>n=30         | $7,5 \pm 0,8$  | $(8,6 \pm 1,3)^*$ | $7,1 \pm 1,4$ | $(12,3 \pm 1,5)^*$ | $7,3 \pm 1,1$ |
| контроль,<br>n=20   | $6,3 \pm 0,7$  | $14,2 \pm 1,8$    | $7,3 \pm 0,9$ | $16,7 \pm 1,1$     | $7,1 \pm 0,4$ |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

В середині менструального циклу (14-й день) у жінок з лейоміомою матки не відзначалось суттєвого зростання концентрації ФСГ, яке є характерним для фізіологічного преовуляторного періоду. Так, у пацієток ХГ та КГ середні показники концентрацій ФСГ залишались на рівні фолікулінової фази циклу та склали, відповідно,  $(8,4 \pm 1,2)$  МО/л,  $(8,6 \pm 1,3)$  МО/л, що було достовірно нижче порівняно з показником у жінок групи контролю  $(14,2 \pm 1,8)$  МО/л, відповідно, ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні концентрацій ЛГ в динаміці менструального циклу у обстежених жінок було встановлено, що на 7-й день менструального циклу його середні показники у жінок з лейоміомою матки відповідали показнику здорових жінок, що склало у жінок ХГ  $(6,8 \pm 1,7)$  МО/л, у жінок КГ –  $(7,1 \pm 1,4)$  МО/л при  $(7,3 \pm 0,9)$  МО/л в групі контролю.

В перiovуляторний період (14-й день) відзначалось підвищення секреції ЛГ у жінок обох досліджуваних груп. В ХГ середній показник концентрації ЛГ зріс до  $(11,9 \pm 2,1)$  МО/л, в КГ – до  $(12,3 \pm 1,5)$  МО/л, проте він не досягав показника групи контролю, який становив  $(16,7 \pm 1,1)$  МО/л, ( $p < 0,05$ ), що свідчить про можливе порушення процесу овуляції.

В лютеїнову фазу менструального циклу (21-й день) концентрація ЛГ у жінок з лейоміомою матки в ХГ склала  $(6,8 \pm 0,9)$  МО/л, в КГ –  $(7,3 \pm 1,1)$  МО/л що відповідало показнику групи контролю –  $(7,1 \pm 0,4)$  МО/л.

Дослідження концентрацій пролактину проводилось у жінок обстежених груп в фолікулінову фазу менструального циклу (табл. 6.7). Встановлено, що середні показники концентрації пролактину у жінок з лейоміомою матки обох груп суттєво не відрізнялись від показника контрольної групи та склали в ХГ  $(15,9 \pm 3,7)$  нг/мл, в КГ –  $(16,2 \pm 3,9)$  нг/мл при  $(13,6 \pm 3,2)$  нг/мл у здорових жінок. Проте, аналіз індивідуальних показників концентрацій пролактину жінок з лейоміомою матки встановив, що у 8 (13,3 %) жінок відзначалась гіперпролактинемія із підвищенням його концентрації  $> 25$  нг/мл.



Таблиця 6.7

Концентрації пролактину та естрадіолу у сироватці крові обстежених жінок у динаміці менструального циклу

| Група жінок,<br>(n) | Значення показника у обстежених жінок за менструальним циклом та динамікою, (день) |                    |           |           |
|---------------------|--|--------------------|-----------|-----------|
|                     | пролактин, нг/мл   | естрадіол, нмоль/л |           |           |
|                     | 7-й  | 7-й                | 14-й      | 21-й      |
| ХГ, n=30            | 15,9±3,7   | (0,41±0,05)*       | 0,53±0,08 | 0,46±0,04 |
| КГ, n=30            | 16,2±3,9   | (0,43±0,05)*       | 0,56±0,09 | 0,44±0,03 |
| контроль, n=20      | 13,6±3,2   | 0,24±0,07          | 0,57±0,1  | 0,40±0,02 |

Примітка. \* Різниця достовірна порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Аналіз концентрацій статевих гормонів у сироватці крові жінок з лейоміомою матки виявив певні особливості по відношенню до жінок контрольної групи. Встановлено, що в середню фолікулінову фазу менструального циклу (7-й день) середні показники концентрацій естрадіолу у жінок з лейоміомою матки в ХГ складали (0,41±0,05) нмоль/л, в КГ – (0,43±0,05) нмоль/л, що достовірно перевищувало показник здорових жінок (0,24±0,07) нмоль/л, ( $p < 0,05$ ). На 14-й день менструального циклу та в середині лютеїнової фази (21-й день не відзначалось достовірної різниці у концентраціях естрадіолу жінок ХГ, КГ та контрольної груп (табл. 6.7).

Дослідження концентрації прогестерону на 7-й день менструального циклу встановив, що середній показник концентрації цього гормону у хворих обох обстежених груп суттєво не відрізнялася. Цифрові дані наведені у таблиці 6.8. Поряд із цим, на 14-й день менструального циклу у жінок із лейоміомою матки відзначалось достовірне зростання концентрації прогестерону у ХГ до (4,4±0,9) нмоль/л, в КГ – (4,1±0,8) нмоль/л, проти (2,5±0,6) нмоль/л у здорових жінок, ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.8

Концентрації прогестерону та тестостерону сироватці крові обстежених жінок у динаміці менструального циклу

| Група жінок,<br>(n) | Значення показника у обстежених жінок за менструальним циклом та динамікою, (день) |                      |            |          |
|---------------------|--|----------------------|------------|----------|
|                     | тестостерон, нг/мл   | прогестерон, нмоль/л |            |          |
|                     | 7-й  | 7-й                  | 14-й       | 21-й     |
| ХГ, n=30            | 2,43±0,9   | 2,3 ±0,7             | (4,4±0,9)* | 13,3±1,6 |
| КГ, n=30            | 2,1±0,7  | 2,5 ±0,6             | (4,1±0,8)* | 13,5±1,4 |
| Контроль, n=20      | 1,3±0,3  | 2,7±0,7              | 2,5±0,6    | 15,2±1,5 |

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

В лютеїнову фазу менструального циклу (21-й день) у обстежених жінок відбувалося подальше зростання концентрації прогестерону, проте середні показники його концентрацій суттєво не відрізнялися між собою. Слід зазначити, що у жінок контрольної групи в лютеїнову фазу циклу відзначалось 6-разове зростання концентрації прогестерону, а у жінок з лейоміомою матки відбулось зростання його концентрації лише у 3 рази.

Середній показник концентрації тестостерону у жінок з лейоміомою матки становив в ХГ (2,3±0,9) нмоль/л, в КГ – (2,1±0,7) нмоль/л, що відповідало показнику здорових жінок (1,3±0,3) нмоль/л. Аналіз індивідуальних показників концентрацій тестостерону жінок з лейоміомою матки встановив, що у 8 (13,3 %) жінок відзначалось абсолютне збільшення показника сироваткової концентрації тестостерону, що мало місце у жінок з супутнім синдромом полікістозних яєчників.

Дослідження концентрації дегідроепіандростерону сульфату (ДЕАс) встановило відсутність достовірної різниці між їх середніми показниками у жінок ХГ, КГ та контрольної групи, що склали відповідно (2,5±0,8) нмоль/л,

( $2,1 \pm 0,6$ ) нмоль/л та ( $1,9 \pm 0,5$ ) нмоль/л (табл. 6.9). Паралельно проведений аналіз індивідуальних показників сироваткових концентрацій ДЕАс у жінок з лейоміомою матки встановив, що у 8 (13,3 %) жінок відзначалось його абсолютне збільшення, що мало місце у жінок з супутнім синдромом полікістозних яєчників та свідчило про змішану гіперандрогенію як яєчникового, так і наднирникового генезу.

Таблиця 6.9

Концентрації ДЕАс, 17-ОПГ, кортизолу та ТТГ сироватці крові обстежених жінок по групах

| Група жінок,<br>(n) | Значення показника в крові обстежених жінок |                  |                    |               |
|---------------------|---|------------------|--------------------|---------------|
|                     | Кортизол,<br>нг/мл                          | ДЕАс,<br>нмоль/л | 17-ОПГ,<br>нмоль/л | ТТГ,<br>МО/л  |
| ХГ, n=30            | $160 \pm 33,4$                              | $2,5 \pm 0,8$    | $1,5 \pm 0,4$      | $1,8 \pm 0,7$ |
| КГ, n=30            | $158 \pm 32,5$                              | $2,1 \pm 0,6$    | $1,8 \pm 0,6$      | $1,6 \pm 0,5$ |
| Контроль, n=20      | $108 \pm 18,2$                              | $1,9 \pm 0,8$    | $1,1 \pm 0,4$      | $1,3 \pm 0,4$ |

Вивчення сироваткових концентрації 17-оксіпрогестерону проводилось в фолікулінову фазу менструального циклу, при цьому було встановлено відсутність достовірної різниці між показниками по групах, що відповідно в ХГ склав – ( $1,5 \pm 0,4$ ) нмоль/мл, в КГ ( $1,8 \pm 0,6$ ) нмоль/мл, в контрольній групі – ( $1,1 \pm 0,4$ ) нмоль/мл.

Дослідження сироваткових концентрацій кортизолу показало, що середній показник його концентрації у жінок ХГ та КГ становив, відповідно, ( $160 \pm 33,4$ ) нг/мг та ( $158 \pm 32,5$ ) нг/мг, що достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи ( $108 \pm 18,2$ ) нг/мг. Проте аналіз його індивідуальних показників виявив, що у 13 (21,7 %) жінок відзначалось відносне перевищення середнього показника концентрації кортизолу, що може свідчити про роль хронічного стресу як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов ЛМ.

Оцінку функціонального стану щитовидної залози проводили з врахуванням результатів дослідження концентрацій ТТГ. Як показали дослідження, у жінок з лейоміомою матки середній показник концентрацій ТТГ суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи. Проте, аналіз індивідуальних показників сироваткових концентрацій ТТГ виявив, що у 14 (23,3 %) жінок мали місце вищі ніж середні концентрації ТТГ (2,8-6,7 МО/л), що могло свідчити про наявність гіпотиреозу та потребувало консультації суміжного спеціаліста-ендокринолога з метою дообстеження та визначення лікувальної тактики.

Таким чином, проведені дослідження гормонального гомеостазу у жінок з лейоміомою матки визначили певні особливості у функціонуванні гіпофізарно-яєчникової системи. Встановлено, що наявність лейоміоми матки асоціювалась з відсутністю преовуляторного піку ЛГ та ФСГ, зростанням концентрації естрадіолу в фолікулінову фазу менструального циклу, а також зростання концентрацій прогестерону в перiovуляторний період, що підтвержує дані про роль прогестерону у розвитку міоми матки та сприяє порушенню процесів овуляції.

Наявність субклінічного гіпотиреозу встановлено у 23,3 % жінок з лейоміомою матки, а гіперандрогенія змішаного генезу – у 13,3 % жінок. Відносне підвищення концентрації кортизолу у 21,7 % жінок з лейоміомою матки свідчить про наявність хронічного стресу, як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов лейоміоми матки.

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

**Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Особливості гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):27-31 [357].
2. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Стамболі ЛВ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів та імунного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4(49):99-105 [358].

## РОЗДІЛ 7

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОМЕТРІЯ ТА ВИДАЛЕНИХ ЛЕЙОМАТОЗНИХ ВУЗЛІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

З метою вивчення морфофункціональних та імуногістохімічних особливостей лейоміоматозних вузлів та ендометрія у жінок із лейоміомою матки було досліджено 95 зразків, серед яких 30 препаратів отримано від жінок, які перед оперативним лікуванням з приводу ЛМ не отримували лікування, що відповідно дозволяє трактувати отримані результати як дані, що характеризують ЛМ. 35 із досліджених зразків отримали під час оперативного лікування жінок з супутніми запальними процесами геніталій, які напередодні отримували антибактеріальну терапію, і це дозволило оцінити вплив протизапального лікування на стан ендометрія та лейоматозних вузлів. Також проведено гістологічне дослідження 30 зразків, отриманих від жінок, яким в якості передопераційної підготовки призначали гормональну терапію.

В результаті проведених досліджень встановлено, що проста лейоміома матки спостерігалась у 11 пацієток, що склало 36,7 %. Проста лейоміома була утворена пучками витягнутих веретеноподібних клітин з невиразною еозинофільною цитоплазмою та округлим або витягнутим ядром. Гладком'язеві клітини були розділені різною кількістю колагену. Кількість та діаметр судин в стромі простих лейоміом були різноманітними. Мітози відсутні.

Ще у 11 пацієток (36,7 %) з ЛМ крім ознак простої міоми визначалися вогнища клітинної, які характеризувалися надзвичайно розвиненою клітинною структурою. Ядра клітин були відносно уніформні, відсутня ядерна атипія, мітози виявлялися рідко, в судинах відмічалось потовщення стінки.

Клітинну міому матки виявлено у кожної п'ятої жінки (6 жінок, 20 %), рисунок 7.1.

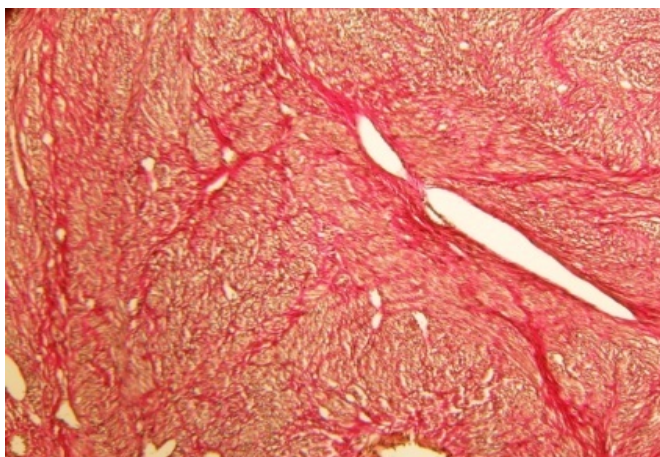


Рисунок 7.1. Пацієнтка С. Лейоміома матки клітинного типу.

Також у 1 пацієнтки (3,4 %) було виявлено епітеліоїдну міому матки і у 1 жінки (3,4 %) – судинну (рисунок 7.2).

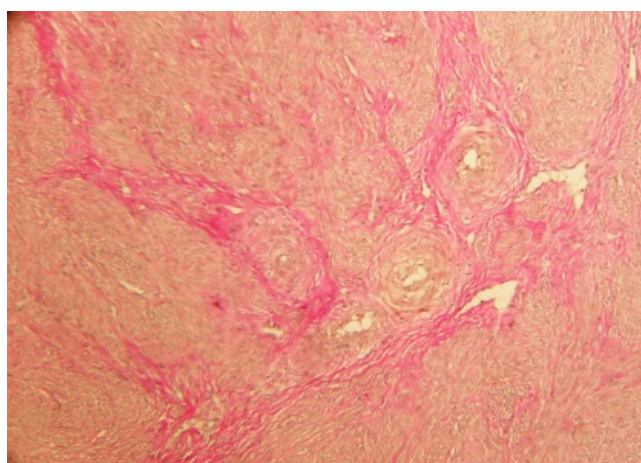


Рисунок 7.2. Пацієнтка С. Лейоміома матки з судинним компонентом.

Майже у всіх хворих з лейоміомою матки, а саме у 73,3 % хворих, виявлено патологію ендометрія у вигляді хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, простої та комплексної неатипової гіперплазії вогнищового або поширеного характеру, відставання розвитку ендометрія від хронологічного дня менструального циклу.

Ознаки хронічного ендометриту встановлено у 8 жінок, що склало 26,6 %. При наявності морфологічних ознак хронічного ендометриту в ендометрії спостерігалась виразна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація стромі різних ступенів поширеності (рисунок 7.3), місцями – із формуванням фоллікулів, інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація епітелія залоз, проліферація судин, нерівномірне розташування залоз із фокусами простої гіперплазії, ділянками фіброзованої стромі з відсутністю залозистих структур.

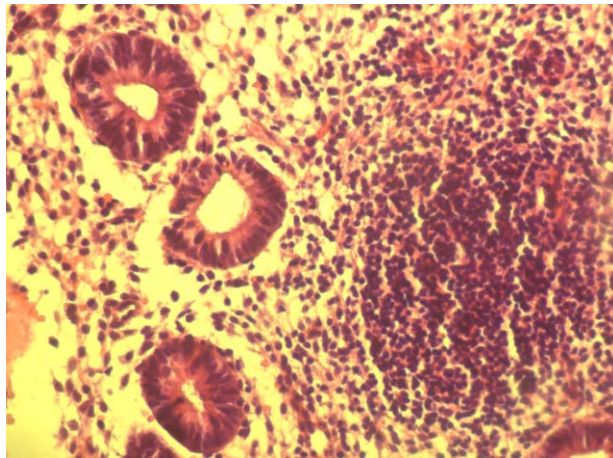


Рисунок 7.3. Пацієнтка Ш. Морфологічні ознаки хронічного ендометриту. Виразна вогнищева лімфо-плазмоцитарна інфільтрація стромі ендометрія. Заб. гематоксилін-еозин. Збільш. 200.

За даними гістологічного дослідження залозисто-фіброзні та залозисті поліпи ендометрія було виявлено у 18 жінок (60,0 %) з ЛМ. Залози в поліпах розташовувались нерівномірно, неупорядковано, мали різну форму та розмір, строма з явищами дифузного нерівномірного фіброзу, вогнищами скупчення лімфоцитів, поодиноких плазмоцитів. Прозір частини залоз був вузьким, інших – розширеним і, навіть, кістоподібно розширеним, деякі залози мали пилкоподібну звивисту форму (рисунок 7.4). Залозисті структури вислані високим призматичним епітелієм проліферативного типу, а в кістоподібних залозах епітелій мав сплюснену форму. Фіброваскулярне ядро поліпів містило фіброзні та гладком'язеві волокна, залози розташовані неупорядковано та



витагнуті відповідно до форми ніжки поліпів, кровоносні судини в ніжці поліпів мали склерозовані, потовщені стінки, а в основі поліпів утворювали клубки.

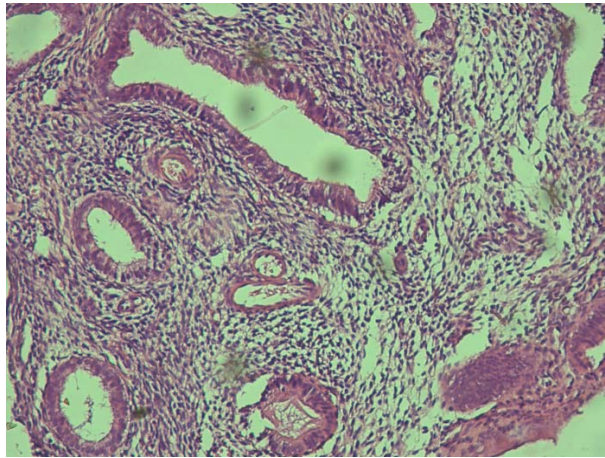


Рисунок 7.4. Пацієнтка В. Фрагмент залозистого поліпу ендометрія. Фібро-васкулярне ядро, лімфоцитарна інфільтрація строми та хаотично розташовані залозисті структури. Заб. гематоксилін-еозин. Збільш. 100.

Досить часто у жінок з ЛМ при дослідженні ендометрія виявляли морфологічні ознаки простої або комплексної неатипової гіперплазії (11 жінок або 36,7 %). Проста неатипова гіперплазія ендометрія характеризувалася збільшеною кількістю нерівномірно розташованих залоз, добре розвинутою та гіперплазованою цитогенною стромою. Залози різноманітні за кількістю та формою, частина їх кістоподібно трансформована.

Вистілка їх представлена високим призматичним епітелієм з багаторядово розташованими ядрами та чітко окресленим апікальним краєм клітин. Ядра овальні або дещо витягнуті, багаті на хроматин, без ознак атипії. Цитоплазма епітеліальних клітин базофільна, але зустрічались клітини, які мали світлу прозору цитоплазму. Стромальні клітини дещо збільшені в об'ємі, цитоплазма їх ацидофільна. В клітинах залоз і строми відмічалась помірна мітотична активність. Морфологічними ознаками комплексної неатипової гіперплазії ендометрія були щільне розташування залоз, які мали неправильну форму, часто звитої конфігурації, виражена багаторядність

епітелія, наявність «подушок»-проліфератів, порушення балансу між проліферацією залоз та стромі.

Невідповідність розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, а саме його відставання у дозріванні, дисонхроз залоз і стромі відзначали у 7 хворих (23,3 %) з ЛМ. При цьому залозисті структури були з ознаками відставання від хронологічного дня менструального циклу, залози мали нерівномірний діаметр та менш звивисту конфігурацію. Епітеліальні клітини циліндричного типу з поодинокими мітозами, наявністю вакуолів. Ознаки повноцінної, інтралюмінальної секреції не спостерігались, однак поодинокі залози ендометрія містили секрет. В стромі ендометрія при цьому спостерігалось зниження інтенсивності набряку, який був вогнищевим, а іноді відсутнім.

Таким чином, за даними, що були отримані в результаті дослідження структурних особливостей лейоміоматозних вузлів та ендометрія у жінок із ЛМ було виявлено наявність патологічних змін в структурах ендометрія у вигляді морфологічних ознак хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, простої та комплексної неатипової гіперплазії ендометрія, невідповідності розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, які можуть мати негативний вплив на імплантацію бластоцисти чи провокувати невиношування вагітності й призводити до репродуктивних втрат.

Під час гістологічного дослідження лейоміоматозних вузлів від жінок, які отримували перед операцією протизапальну терапію, в більшості випадків спостерігали наявність лейоміоми простого типу (19 хворих, 54,3 %). У 13 жінок (37,1 %) поряд з ознаками простої ЛМ визначалися вогнища клітинної. Клітинну міому виявлено тільки у 3 пацієнток, що склало 8,6 %. Що стосується дослідження ендометрія, то у жінок з ЛМ і супутніми ХЗЗОМТ хронічний ендометрит виявляли в 24 випадках, що склало 68,6 %. Після проведеної протизапальної терапії поліпи ендометрія було виявлено у 10 хворих (28,6 %), що було достовірно нижче, ніж без проведення лікування (18 хворих або 60,5 %,  $p < 0,05$ ). Гіперплазію ендометрія діагностовано

гістологічно у 16 жінок (45,7%), а невідповідність дню менструального циклу у 7 пацієнток (20,0%).

Таким чином, після проведеної протизапальної терапії наявність клітинної міоми матки зменшується майже в три рази з 20% до 8,6%, і відповідно майже вдвічі зростає кількість випадків з простою міомою матки з 36,7% до 54,3%. А також достовірно нижчою була кількість жінок з поліпами ендометрія, що розширює можливості подальшого медикаментозного лікування.

У жінок, що отримували в якості передопераційної підготовки гормональну терапію агоністами Гн-РГ у лейоматозних вузлах були виявлені вогнища дистрофії гладко-м'язових клітин (рис. 7.5), вогнища некрозу та набряку (рис. 7.6), що свідчило про порушення кровообігу в судинах та порушення трофіки у вузлах.

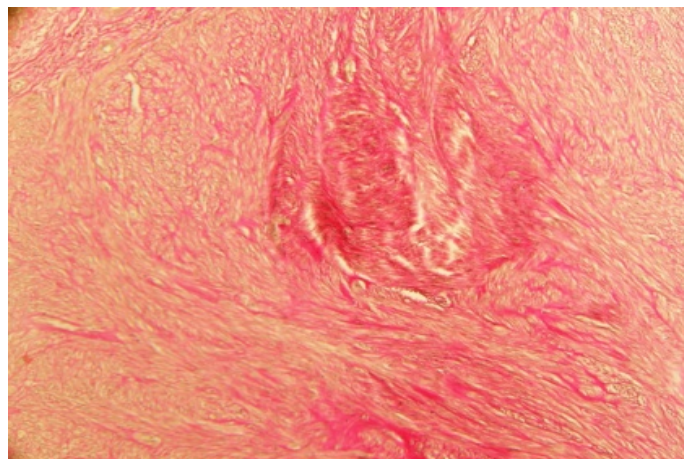


Рисунок 7.5. Пацієнтка С. Лейоміома матки з вогнищами дистрофії гладком'язових клітин.

З метою більш глибокого вивчення механізмів розвитку лейоміоми матки та впливу лікування (протизапальної і гормональної) терапії на її перебіг проведені імуногістохімічні дослідження.

Дослідження експресії рецепторів статевих гормонів в тканинах лейоміом показало наявність нерівномірної експресії рецепторів естрогенів

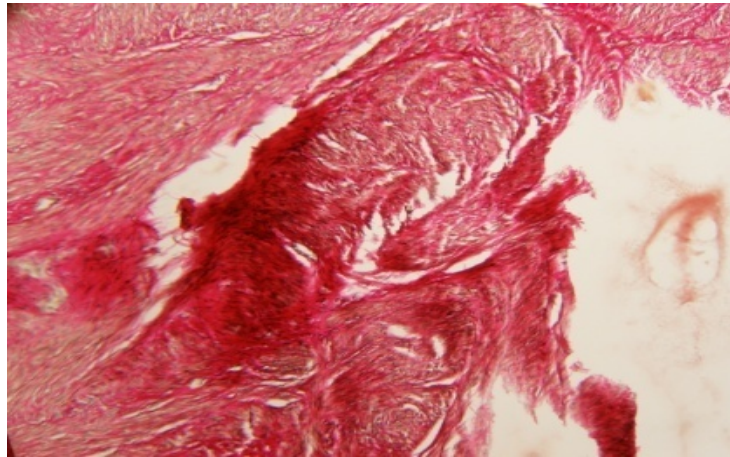


Рисунок 7.6. Пацієнтка С. Лейоміома матки з вогнищами некрозу та набряку гладком'язових клітин.

(рис. 7.7, 7.8, 7.9) та прогестерону (рис. 7.10, 7.11, 7.12) в ядрах ГМК. Експресія рецепторів естрогенів коливалася від 20 % до 80 %, як до лікування так і після.

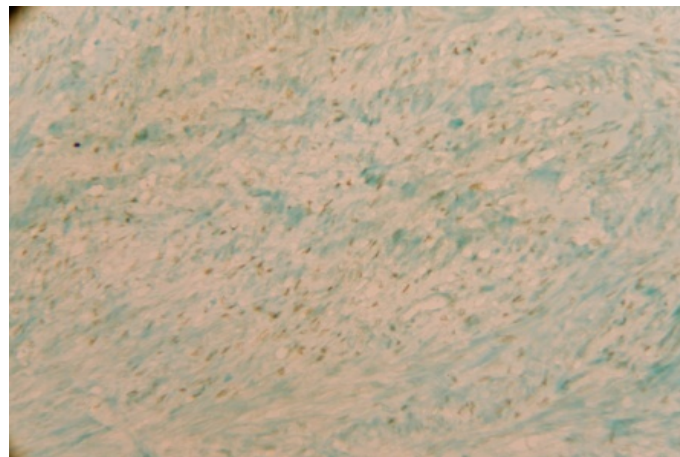


Рисунок 7.7. Пацієнтка А. Експресія рецепторів естрогенів в ядрах гладком'язових клітин. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів естрогенів (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

Але, до лікування спостерігались випадки коливань від зниження до 10 % та підвищення до 90 %, що вказує на дисхроноз рецептивності в лейоматозних узлах. А після проведеної гормональної терапії, хоч і не



достовірно, відзначалася більш однорідна експресія рецепторів естрогенів в межах 20-80 %.

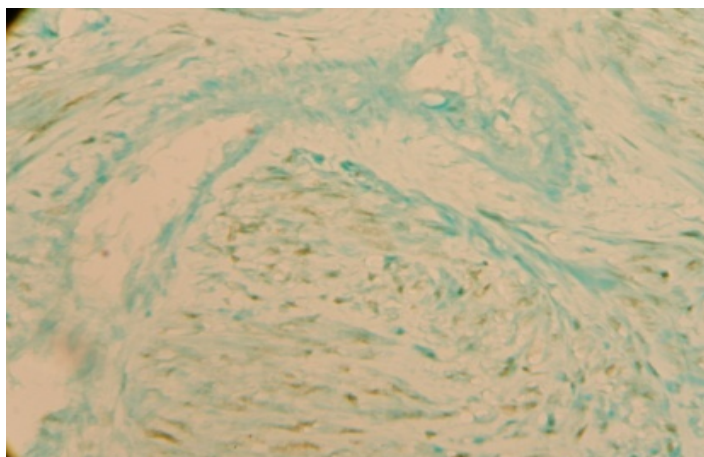


Рисунок 7.8. Пацієнтка Л. Експресія рецепторів естрогенів в ядрах гладком'язових клітин до лікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії прогестерону (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

Проведений аналіз рецептивності до рецепторів прогестерону виявив вогнищеві зміни експресії рецепторів до прогестерону від 40 % до 90 % до

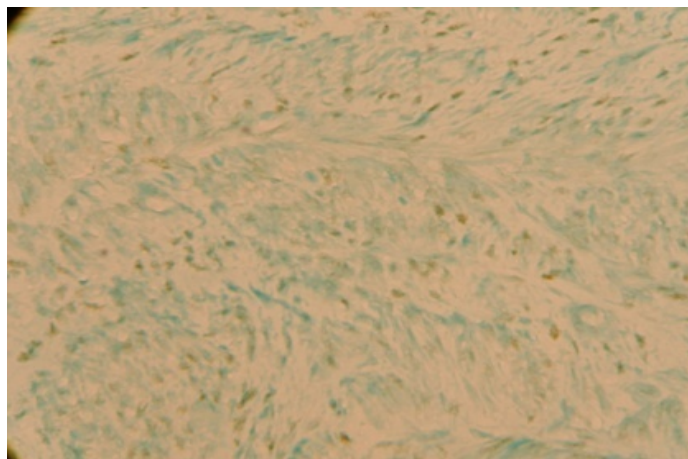


Рисунок 7.9. Пацієнтка О. Експресія рецепторів естрогенів в ядрах гладком'язових клітин після лікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії естрогенів (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

лікування та більш однорідну експресію від 50 % до 80 % після гормональної терапії в ядрах ГМК лейоміом. Якщо порівнювати різні типи лейоміом, то більший відсоток рецептивності був виявлений в лейоматозних вузлах клітинного типу з вогнищами 50% – 90 %.

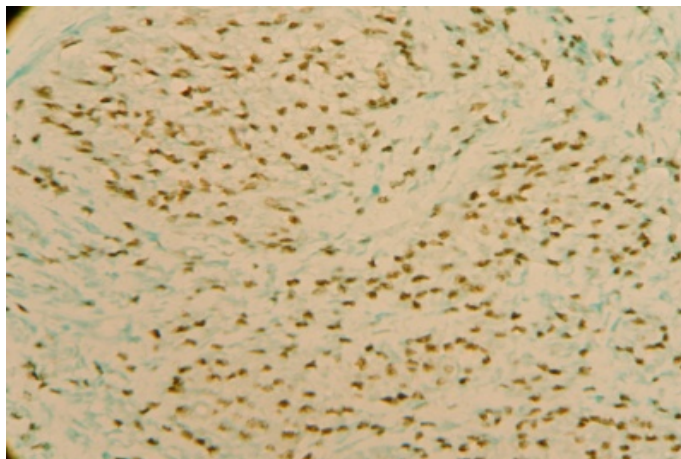


Рисунок 7.10. Пацієнтка В. Експресія рецепторів прогестерону в ядрах гладком'язових клітин до лікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії прогестерону (імуногістохімічне дослідження).

Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

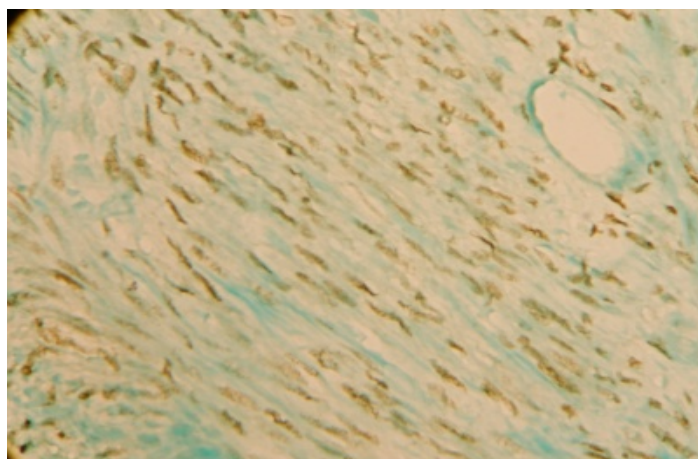


Рисунок 7.11. Пацієнтка С. Експресія рецепторів прогестерону в ядрах гладком'язових клітин після лікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії прогестерону (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10,

Об. 40.

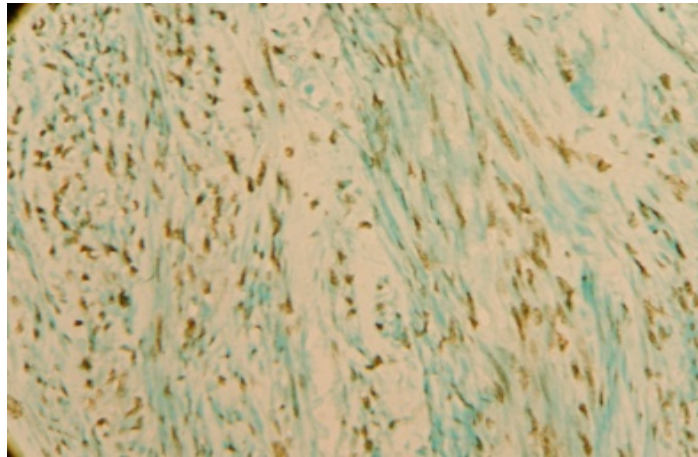


Рисунок 7.12. Пацієнтка В. Експресія рецепторів прогестерону в ядрах гладком'язових клітин після лікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії прогестерону (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

Тобто, рецептивність лейоматозних вузлів до рецепторів прогестерону та естрогенів була нерівномірною, вогнищева з однаковою відотною кількістю експресії в ядрах структур лейоміом.

Що стосується експресії проліферативного маркера Кі-67, то у жінок з ЛМ він виявляється у вигляді вогнищ (1-2-5) в лейоматозних вузлах. Тоді як після лікування виявляється значно рідше, лише в 1 ядрі, що вказує на позитивний вплив гормональної терапії щодо зниження проліферативного потенціалу ЛМ, зокрема вузлів (табл. 7.1, рис. 7.13, 7.14, 7.15).

Встановлено, що у хворих із ЛМ визначається виразна експресія TNF- $\alpha$  2-3 бали в цитоплазмі клітин лейоміоми. При цьому спостерігали нерівномірний розподіл інтенсивності експресії цього маркера в тканинах лейоміоматозних вузлів протягом різних фаз менструального циклу: більш виразна експресія TNF- $\alpha$  (2-3 бали) спостерігалась в цитоплазмі клітин протягом проліферативної фази в порівнянні із помірною цитоплазматичною експресією TNF- $\alpha$  (2 бали) в клітинах лейоміоматозних вузлів, забір яких для дослідження відбувався в секреторну фазу (рис. 7.16).

Таблиця 7.1

Імуногістохімічні реакції проліферативного фактору Кі-67 та проапоптозного фактору Р53 в тканинах ендометрія та лейоматозних вузлів у жінок з хірургічним та консервативним лікуванням, %/100 клітин (бал)

| Група обстежених жінок       | Кі-67                  |                   | Р53                                  |             |
|------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------|
|                              | залози                 | строма            | залози                               | строма      |
| 1 – оперативне лікування:    | вогнище 40-50          | 5-10-20           | 0-1-2-3-5                            | 0-1-2-3     |
| а) ендометрій                | вогнище 60-70-80 (2-3) | (1-2)             | (0-1)                                | (0-1)       |
| б) лейоматозний вузол        | поодинокі              |                   | поодинокі                            |             |
| 2 – консервативне лікування: | 10-20                  | 10-20             | 0; вогнище                           | 0; вогнище  |
| а) ендометрій                | вогнище 30 (2)         | вогнище 30-40 (2) | 1-2-5 (0-1)                          | 1-2-5 (0-1) |
| б) лейоматозний вузол        | 10-20 (2)              |                   | вогнище 30-40<br>вогнище 50-60 (2-3) |             |



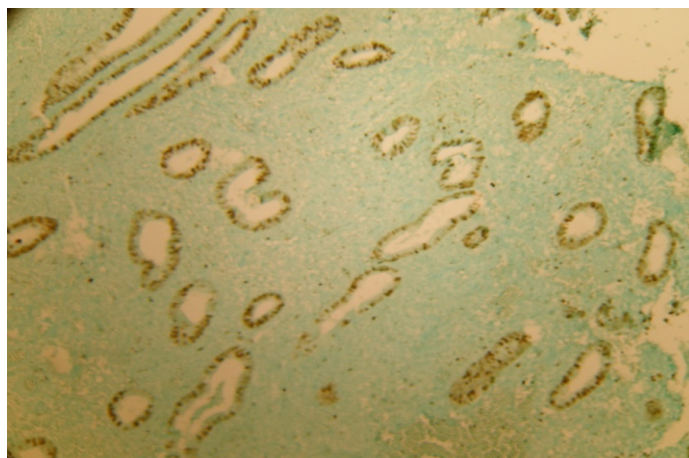


Рисунок 7.13. Пацієнтка Е. Експресія проліферативного маркера Кі-67 в ядрах епітелія залоз та строми. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії Кі-67 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об.

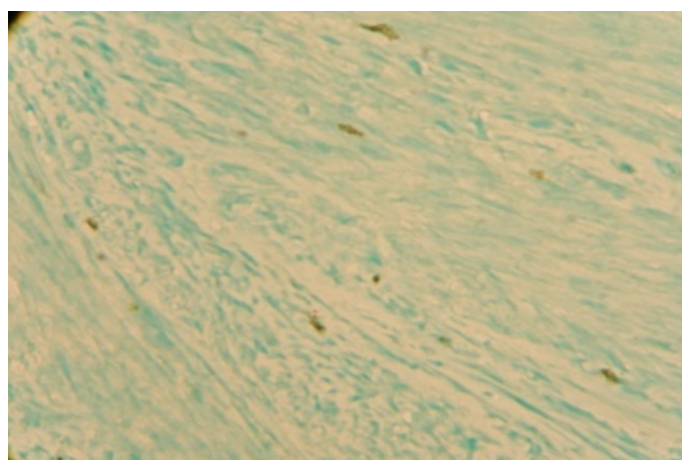


Рисунок 7.14. Пацієнтка Р. Змішаний тип лейоміоми. Експресія проліферативного маркеру Кі-67 у ядрах поодиноких гладком'язових клітин. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії Кі-67 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40

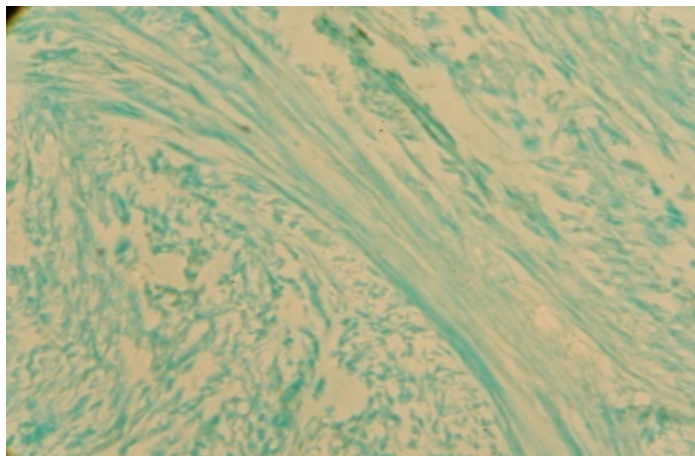


Рисунок 7.15. Пацієнтка Р. Змішаний тип лейоміоми після лікування. Експресія проліферативного маркеру Кі-67 лише в 1 ядрі гладком'язових клітин. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії Кі-67 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40

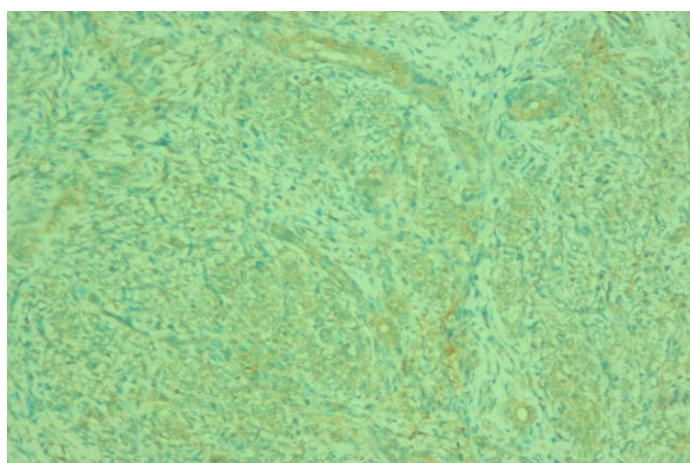


Рисунок 7.16. Фрагмент лейоміоми, 11 день м/ц. Виразна експресія TNF- $\alpha$  в цитоплазмі клітин лейоміоми. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ TNF- $\alpha$  (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 20.

Після проведення протизапальної терапії відзначалось зниження експресії TNF- $\alpha$  залежно від типу лейоміоми матки (рис. 7.17).

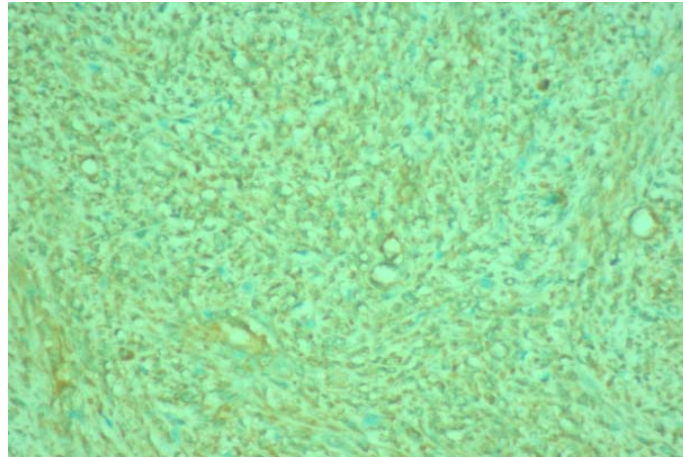


Рисунок 7.17. Фрагмент лейоміоми. Помірна експресія TNF- $\alpha$  в цитоплазмі клітин простої лейоміоми. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ TNF- $\alpha$  (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 20.

Так, у хворих із простою лейоміомою матки експресія TNF- $\alpha$  була помірною (2 бали), а за наявності клітинної лейоміоми була знижена до 1-2 балів в цитоплазмі клітин цього типу лейоміоми. Зниження експресії TNF- $\alpha$  спостерігалось і в цитоплазмі епітеліальних клітин ендометрія (1 бал), з дещо більш вираженою інтенсивністю забарвлення (1-2 бали) в мембранних структурах епітелія залоз – вогнищево.

Визначення експресії супресора онкогенного росту білка p 53 (рисунок 7.18) у жінок з лейоміомою матки показало її залежність від проліферативного потенціалу пухлини. При дослідженні ендометрія жінок ХГ та КГ спостерігалась відсутність експресії білка p53. Під час дослідження лейоміоматозних вузлів відзначалась відсутність експресії протеїну p 53 в тканинах простої лейоміоми матки. В тканинах клітинної лейоміоми вогнищево спостерігалась експресія p53 слабкої інтенсивності (1 бал) із розповсюдженням в 1-2 бали, що пов'язано із різним проліферативним потенціалом клітин у вузлі.

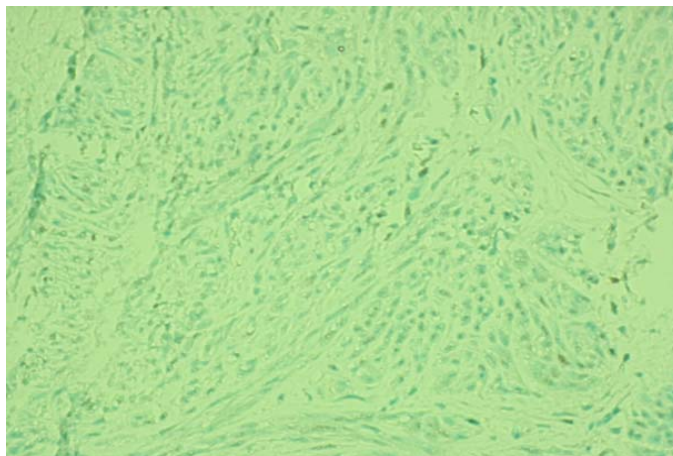


Рисунок 7.18. Фрагмент клітинної лейоміоми. Слабка експресія p 53 в ядрах клітин лейоміоми. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ p 53 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 20.

Виявлено, що в частині вузлів з підтвердженою підвищеною експресією рецепторів естрогенів, відмічено високу експресію p53 (рис.7.19).

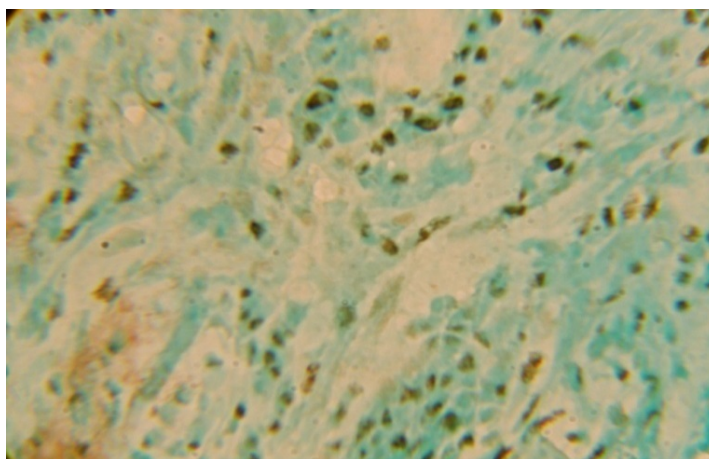


Рисунок 7.19. Пацієнтка Д. Експресія p53 в ядрах стромальних клітин ендометрію. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії p53 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40



Виявлені зміни в рівнях маркерів апоптозу Ki-67 та p53, а саме: у пацієток, що отримували гормональну терапію рівень цих маркерів в ендометрії наближався до нормальних рівнів експресії. Однак, в лейоматозних вузлах він не мав суттєвих зрушень після гормональної терапії.

Також після гормонального лікування в частині випадків виявлено лейоміоми з вогнищами дистрофії ГМК, набряку та некрозу, що свідчить про порушення кровообігу в судинах та порушення трофіки у вузлах після проведеної медикаментозної передопераційної підготовки, і в подальшому потребує обов'язкового подальшого оперативного лікування з метою відновлення репродуктивної функції.

Такі зміни відзначалися після використання аГн-РГ з метою передопераційної підготовки, що вказує на можливість застосування даної групи препаратів тільки з метою підготовки до операції. А для медикаментозної терапії краще застосовувати антигестагени або модулятори прогестеронових рецепторів.

Проведені дослідження лейоматозних нодулярних вузлів встановило наявність коливань рецептивності до естрогенів та прогестерону: від зниження до 10 % та підвищення до 90 %, що вказує на дисхроноз рецептивності в лейоматозних вузлах. Після проведення гормональної терапії експресія рецепторів ставала більш рівномірною, проте все одно з досить вираженими коливаннями від 20 % до 80 %, у деяких пацієток і це обумовлювало неефективність консервативної терапії.

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

**Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Флаксемберг МА. Морфологічні особливості ендометрія та міометрія у пацієнток з лейоміомою матки і безплідністю. Здоров'я жінки. 2020;5-6(151-152):33-7 [359].
2. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Лейоміома матки та безплідність: морфологічні та імуногістохімічні зміни рецепції та проліферативних маркерів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2019;(36):134-45. (Особистий внесок: аналіз даних, узагальнення результатів) [360].

## РОЗДІЛ 8

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

З метою встановлення ролі генетичних факторів у розвитку ЛМ до дослідження було залучено 62 пацієнтки з ЛМ. Отримані дані порівнювали з результатами обстеження здорових жінок. Групу порівняння 1 склали жінки відповідного віку, у яких при проведенні стандартного обстеження не було діагностовано ЛМ. Також – для оцінки, отриманих у відібраних групах порівняння, результатів, було проведено порівняння з даними інших українських дослідників, у роботі яких була надана детальна клінічна характеристика груп порівняння [361, 362]. Із вказаних досліджень було відібрано клінічно здорових жінок та сформовано групи порівняння 2 та 3.

При аналізі розподілу поліморфних варіантів генів *ESR1* та *PGR* у пацієнток з ЛМ та у групі порівняння (таблиця 8.1) не виявили значущих відмінностей за варіантами генів *ESR1*. У пацієнтів з ЛМ була значуще підвищена частота розповсюдження генотипу T1/T1 та значуще знижена частота розповсюдження генотипу T1/T2 за геном *PGR* на відміну від жінок групи порівняння. Отримані результати вказують на те, що наявність генотипу T1/T1 гена *PGR* асоційована зі зростанням ризику розвитку ЛМ ( $\chi^2=4.18$ ,  $p=0.048$ ,  $OR=2.43$  (1.03-5.74)), підвищуючи його майже у 2,5 рази, в той час як наявність гетерозиготного генотипу T1/T2 асоційована зі зниженням ризику захворювання ( $\chi^2=4.82$ ,  $p=0.0281$ ,  $OR=0.38$  (0.15-0.91)). При порівнянні частот комбінацій генотипів у групах порівняння виявили відмінності для наступних варіантів за дослідженими генами.

У пацієнток з ЛМ були значуще підвищеними на відміну від групи порівняння сполучення генотипів T1/T1+351AA (30,7% vs 9.8%,  $\chi^2=5,06$ ,  $p=0.024$ ,  $OR=4,09$  (1.28-13.09)) за варіантами генів *PGR* та *ESR1*. Отже варіант гена *PGR* модифікує ризик виникнення ЛМ у жінок з варіантами гена *ESR1*.

Таблиця 8.1

Порівняння частоти розповсюдження варіантів генів *PGR* та *ESR1*  
у групах порівняння

| Ген (поліморфізм)    | Генотип, алель | ЛМ (n=62)  | Група порівняння 1 (n=41) | Група порівняння 2 (n=55) | Група порівняння 3 (n=25) | Statistic   |
|----------------------|----------------|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| <i>PGR</i> (PROGINS) | T1/T1          | 48 (77,4%) | 24 (58,5%)                | -                         | 13 (52,0%)                | p<0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | T1/T2          | 12 (19,4%) | 16 (39,0%)                | -                         | 10 (40,0%)                | p<0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | T2/T2          | 2 (3,2%)   | 1 (2,4%)                  | -                         | 2 (8,0%)                  | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
|                      | Алель T1       | 0,87       | 0,78                      | -                         | 0,72                      | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | Алель T2       | 0,13       | 0,22                      | -                         | 0,28                      | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
| <i>ESR1</i> (T397C)  | 397TT          | 16 (25,8%) | 11 (26,8%)                | 34 (61,8%)                | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | 397TC          | 31 (50,0%) | 24 (58,5%)                | 18 (32,7%)                | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
|                      | 397CC          | 15 (24,2%) | 6 (14,6%)                 | 3 (5,5%)                  | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | Алель 397T     | 0,51       | 0,56                      | 0,78                      | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | Алель 397C     | 0,49       | 0,46                      | 0,22                      | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
| <i>ESR1</i> (A351G)  | 351AA          | 28 (45,2%) | 15 (36,6%)                | 37 (67,3%)                | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | 351AG          | 24 (38,7%) | 23 (56,1%)                | 18 (32,7%)                | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
|                      | 351GG          | 10 (16,1%) | 3 (7,3%)                  | 0 (0,0%)                  | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | Алель 351A     | 0,65       | 0,65                      | 0,84                      | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |
|                      | Алель 351G     | 0,35       | 0,35                      | 0,16                      | -                         | p>0.05 <sup>a</sup><br>p<0.05 <sup>b</sup><br>p<0.05 <sup>c</sup> |

Примітки:

1. а-при порівнянні частот “група ЛМ – група порівняння 1”
2. б-при порівнянні частот “група порівняння 1 – група порівняння 2, 3”
3. с-при порівнянні частот “група ЛМ – група порівняння 2, 3”



В Україні було проведено обмаль досліджень щодо внеску варіантів генів *ESR1* та *PGR* у розвиток патології органів жіночої репродуктивної системи, а масштабних популяційних досліджень взагалі не було проведено, тому порівняння з популяційними частотами не було можливим. При зіставленні розповсюдження частот генотипів отриманих в нашому дослідженні і частот у групах порівняння 1 та порівняння 2 було виявлено значущі відмінності (таблиця 8.1). Зокрема, для групи порівняння 1 на відміну від групи порівняння 2 виявили значуще збільшення частоти розповсюдження гетерозигот 397TC і 351AG, та, відповідно, збільшення частоти алелів 397C і 351G для поліморфних варіантів T397C та A351G за геном *ESR1*. Для групи пацієнтів з ЛМ на відміну від групи порівняння 2 виявлено зниження частоти розповсюдження і відповідно протективний вплив генотипів 397TT ( $\chi^2=15.44$ ,  $p=0.0001$ , OR=0.21 (0.10-0.47)) і 351AA ( $\chi^2=5.77$ ,  $p=0.0163$ , OR=0.38 (0.19-0.85)) та збільшення ризику при наявності генотипів 397CC ( $\chi^2=6.49$ ,  $p=0.0109$ , OR=5.53 (1.51-20.32)), 351GG ( $\chi^2=9.87$ ,  $p=0.0017$ ) і алелів 397C ( $\chi^2=18.89$ ,  $p=0.0001$ , OR=3.47 (1.96-6.16)) та 351G ( $\chi^2=10.94$ ,  $p=0.0009$ , OR=2.81 (1.50-5.25)) досліджуваних поліморфних варіантів гена *ESR1*. При аналізі клінічної характеристики групи порівняння 2 було вказано на відсутність ускладнень у акушерсько-гінекологічному анамнезі та відсутність обтяженості родоводу випадками будь-якої онкологічної патології (захворюваність родичів першого та другого ступеня спорідненості). У зв'язку з виявленими відмінностями ми проаналізували родовід обстежених нами жінок. У обстежених нами жінок групи порівняння 1 65,9% мали обтяжені на онкологічну патологію родоводи, з них 24,4% мали родичів з онкологічною патологією, які відносяться до I ступеня спорідненості. Також 82,9% обстежених нами жінок групи порівняння мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.

Аналізуючи частоти отримані для нашої групи порівняння 1 та групи порівняння 3 ми не виявили достовірних відмінностей. Для пацієток з ЛМ при зіставленні із групою порівняння 3, виявлено достовірне збільшення

частоти розповсюдження генотипу T1/T1 ( $\chi^2=5.49$ ,  $p=0.0191$ ,  $OR=3.16$  (1.18-8.47)) та алеля T1 ( $\chi^2=5.69$ ,  $p=0.0171$ ,  $OR=2.63$  (1.17-5.90)) і достовірне зниження частоти розповсюдження гетерозиготного варіанта T1/T2 за геном *PGR* ( $\chi^2=4.02$ ,  $p=0.045$ ,  $OR=0.36$  (0.13-0.99)). Виявлені нами генетичні особливості розподілу комбінацій генотипів в групах порівняння вказують на те, що наявність варіанта гена *PGR* T1/T2 знижує ризик розвитку ЛМ для жінок.

Ще одним аспектом нашого дослідження було вивчення можливого впливу досліджуваних поліморфних варіантів генів *PGR* та *ESR1* на перебіг захворювання. Для цього були проаналізовані клінічні показники групи хворих з ЛМ в залежності від генотипів (табл. 8.2).

Таблиця 8.2

Асоціація генотипів генів *ESR1*, *PGR* з клінічними характеристиками у жінок з ЛМ

|                                | <i>ESR1</i> (T397C) |           |           | <i>ESR1</i> (A351G) |           |           | <i>PGR</i> (PROGINS) |           |           |
|--------------------------------|---------------------|-----------|-----------|---------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
|                                | TT                  | TC        | CC        | AA                  | AG        | GG        | T1/T1                | T1/T2     | T2/T2     |
| Вік (роки)                     | 38,0±6,2            | 40,1±6,5  | 34,5±7,1  | 39,7±6,8            | 37,5±6,2  | 35,8±8,3  | 37,9±7,1             | 39,1±5,6  | 41,0±9,9  |
| Тип терапії                    |                     |           |           |                     |           |           |                      |           |           |
| Консервативна                  | 37,5%               | 37,5%     | 25,0%     | 54,2%               | 29,2%     | 16,7%     | 79,2%                | 16,7%     | 4,2%      |
| Хірургічна                     | 19,4%               | 58,3%     | 22,2%     | 41,7%               | 44,4%     | 13,9%     | 77,8%                | 19,4%     | 2,8%      |
| Кількість вузлів               |                     |           |           |                     |           |           |                      |           |           |
| Один                           | 20,0%               | 40,0%     | 40,0%     | 40,0%               | 40,0%     | 20,0%     | 75,0%                | 20,0%     | 5,0%      |
| Два і більше                   | 30,6%               | 52,8%     | 16,7%     | 47,2%               | 38,9%     | 13,9%     | 80,6%                | 16,7%     | 2,8%      |
| Розмір домінантного вузла (мм) | 31,7±24,1           | 40,8±28,8 | 63,3±48,5 | 36,5±27,3           | 52,4±28,7 | 65,8±56,8 | 45,8±28,1            | 57,8±58,7 | 32,0±31,1 |
| Тип по FIGO                    |                     |           |           |                     |           |           |                      |           |           |
| 0-II                           | 50,0%               | 50,0%     | 0,0%      | 100,0%              | 0,0%      | 0,0%      | 50,0%                | 50,0%     | 0,0%      |
| III-V                          | 29,4%               | 47,1%     | 23,5%     | 52,9%               | 32,4%     | 14,7%     | 88,2%                | 8,8%      | 2,9%      |
| VI-VII                         | 19,0%               | 52,4%     | 28,6%     | 28,6%               | 52,4%     | 19,0%     | 66,7%                | 28,6%     | 4,8%      |

В результаті аналізу було виявлено, що у носіїв генотипу 397CC спостерігався значуще більш ранній ( $p<0,05$ ) початок захворювання (34,5±7,1 роки) у порівнянні з генотипом 397TC (40,1±6,5 роки). Також у носіїв

генотипу 397CC виявляли значуще більшого розміру доміантні вузли ( $63,3 \pm 48,5$  mm) у порівнянні із генотипом 397TT ( $31,7 \pm 24,1$  mm). Схожі, але незначущі відмінності, були виявлені і для генотипів за поліморфним варіантом A351G гена *ESR1*. Для решти досліджуваних характеристик, наведених у таблиці 8.2, значущих відмінностей не виявлено.

У 7 пацієток було досліджено статус метилування промоторної ділянки гена *ESR1*, серед них – у 4 пацієток у периферичній крові та у біопсійному матеріалі, а у 3 пацієток – лише у біопсійному матеріалі (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

## Профіль метилування пацієток з ЛМ

| Пацієнт   | Вік (роки) | Добсліджуваний матеріал | <i>ESR1</i> (Met/UnMet) | <i>ESR1</i> (T397C) | <i>ESR1</i> (A351G) | <i>PGR</i> (PROGINS) |
|-----------|------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Пацієнт 1 | 32         | Біопсійний матеріал     | Met/UnMet               | 397TC               | 351AG               | T1/T1                |
|           |            | Венозна кров            | Met/UnMet               | 397TC               | 351AG               | T1/T1                |
| Пацієнт 2 | 32         | Біопсійний матеріал     | Met/UnMet               | 397TC               | 351AG               | T1/T1                |
| Пацієнт 3 | 35         | Біопсійний матеріал     | UnMet/UnMet             | 397TC               | 351AA               | T1/T1                |
| Пацієнт 4 | 35         | Біопсійний матеріал     | UnMet/UnMet             | 397CC               | 351GG               | T1/T2                |
| Пацієнт 5 | 38         | Біопсійний матеріал     | Met/UnMet               | 397TT               | 351AA               | T1/T1                |
|           |            | Венозна кров            | UnMet/UnMet             | 397TT               | 351AA               | T1/T1                |
| Пацієнт 6 | 36         | Біопсійний матеріал     | Met/UnMet               | 397TC               | 351AA               | T1/T1                |
|           |            | Венозна кров            | Met/UnMet               | 397TC               | 351AA               | T1/T1                |
| Пацієнт 7 | 39         | Біопсійний матеріал     | UnMet/UnMet             | 397TT               | 351AA               | T1/T1                |
|           |            | Венозна кров            | UnMet/UnMet             | 397TT               | 351AA               | T1/T1                |

Гіперметилування в гетерозиготному стані було виявлено у 4 пацієток у біопсійному матеріалі, у однієї з пацієток гіперметилування було лише у біопсійному матеріалі. Гетерозиготний варіант Met/UnMet було виявлено при різних варіантах комбінацій генотипів – 397TT+351AA+T1/T1, 397TC+351AA+T1/T1, 397TC+351AG+T1/T1, так само і неметилований варіант UnMet/UnMet – 397TT+351AA+T1/T1, 397TC+351AA+T1/T1, 397CC+351GG+T1/T2.

Для жінок з наявністю гетерозиготного варіанту Met/UnMet характерна наявність лейоматозних вузлів великих розмірів (тип 4) з тенденцією до швидкого росту, зокрема у пацієток 1,2 та 6, незалежно від локалізації. Причому у пацієтки 1 в анамнезі була емболізація маткових артерій без ефекту. А у пацієтки 5 рецидив лейоміоми після гістерорезектоскопії (тип вузлів 2). Пацієтки 2 і 5 отримували в анамнезі лікування модуляторами прогестеронових рецепторів (гінестрил по 50 мг в день протягом 3 місяців) також без ефекту.

Пацієткам 1 та 4 проводилася передопераційна підготовка агоністами гонадотропін-релізинг гормонів (диферелін, золадекс протягом 3 місяців), що дозволило провести органозберігаючу операцію.

Для жінок з неметилованим варіантом UnMet/UnMet характерна наявність вузлів невеликих розмірів без тенденції до росту. Так, у пацієток 3 і 4 виявлено субмукозні вузли (тип 1), розмірами до 2 см, в зв'язку з чим проведена гістерорезектоскопія, як метод вибору при даній локалізації лейоматозних вузлів. У пацієтки 7 мав місце одиничний інтрамуральний вузол (тип 4) невеликих розмірів, який за час спостереження (5 років) не збільшувався в розмірах.

Отже, за наявності гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* характерні великі лейоматозні вузли з тенденцією до швидкого росту, рецидивування та неефективністю консервативної терапії, що потребує проведення оперативних втручань. Тоді як при неметильованому варіанті гена *ESR1* (UnMet/UnMet) вузли невеликих розмірів і не відзначається їх швидкий ріст, а тактика лікування визначається локалізацією вузлів.

Визначення статусу метилування *ESR1* проводилося в процесі лікування, тому для цих пацієнтів неможливо встановити його причетність до ризику розвитку захворювання, але порівнюючи ці результати з отриманими для пацієток обстеженої нами групи порівняння 1 (табл. 8.4) виявили відсутність гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* у жінок без ЛМ.

Таблиця 8.4

## Профіль метилювання жінок групи порівняння 1

| Жінка   | Вік<br>(роки) | Добсліджуваний<br>матеріал | <i>ESR1</i><br>(Met/UnMet) | <i>ESR1</i><br>(T397C) | <i>ESR1</i><br>(A351G) | <i>PGR</i><br>(PROGINS) |
|---------|---------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Жінка 1 | 51            | Венозна кров               | UnMet /UnMet               | 397TC                  | 351AA                  | T1/T2                   |
|         |               | Біопсійний матеріал        | UnMet /UnMet               | 397TC                  | 351AA                  | T1/T2                   |
| Жінка 2 | 27            | Венозна кров               | UnMet /UnMet               | 397TC                  | 351AG                  | T1/T1                   |
|         |               | Біопсійний матеріал        | UnMet /UnMet               | 397TC                  | 351AG                  | T1/T1                   |
| Жінка 3 | 51            | Венозна кров               | UnMet /UnMet               | 397CC                  | 351GG                  | T1/T1                   |
| Жінка 4 | 37            | Венозна кров               | UnMet /UnMet               | 397TC                  | 351AG                  | T1/T1                   |
| Жінка 5 | 21            | Венозна кров               | UnMet/UnMet                | 397TC                  | 351AG                  | T1/T1                   |
| Жінка 6 | 48            | Венозна кров               | UnMet/UnMet                | 397TT                  | 351AAT                 | T1/T2                   |

Як видно з таблиці 8.4, при обстеженні 2 видів біологічного матеріалу у 4 пацієнок з ЛМ виявили, що дослідження периферичної крові було менш інформативним. У 25% пацієнок з ЛМ не було виявлено гіперметилювання промоторної ділянки гена в периферичній крові на відміну від біоптата. У обстежених нами жінок групи порівняння 1 дослідження здебільшого було проведено у периферійній крові, тому важливо у подальших дослідженнях зібрати для визначення метилювання біоптата і у групі порівняння. А оцінку гіперметилювання промоторної ділянки гена *ESR1* у пацієнок з ЛМ проводити до початку лікування, бажано, після вперше встановленого діагнозу.

Що стосується ролі естрогену та рецепторів до естрогену – традиційно естрадіол вважається основним стимулом для росту та розвитку ЛМ, і чисельні дослідження на культурі клітин та моделях тварин підтримують цю концепцію [227]. На відміну від естрогену, внесок прогесторену у розвиток ЛМ до кінця не з'ясований. У дослідженнях було показано, що прогестерон може як стимулювати ріст культивованих клітин міоми, так і пригнічувати [363]. Згідно останніх даних, прогестерон через активацію прогестеронових

рецепторів може сприяти росту ЛМ за рахунок збільшення проліферації, клітинної гіпертрофії та деградації позаклітинного матриксу [12, 363, 364]. Грунтуючись на цих даних можна припустити, що варіанти гена рецептора прогестерону, які призводять до зміни його функціональної активності, опосередковано можуть впливати і на ризик розвитку та прогресування ЛМ.

Наявність вставки Alu в 306 bp в інтроні G гена *PGR* знижує стабільність транскрипту і сприяє появі неповноцінних форм прогестеронових рецепторів зі зміненими властивостями, зокрема, зі зниженою чутливістю до прогестерону [365]. А прогестеронові рецептори та прогестерон, як згадувалось вище, відіграють ключову роль у розвитку і рості ЛМ. Проте у більшості досліджень щодо впливу поліморфного варіанту ProGins гена *PGR* на ризик розвитку ЛМ не було виявлено взаємозв'язку між ними [366]. І лише у дослідженні проведеному Gomes Gomes M.T. зі співавторами вказано на протективний вплив варіанту ProGins гена *PGR* (зокрема генотипів T1/T2+T2/T2) щодо ризику розвитку ЛМ [367]. Автори даного дослідження припустили, що можливий протективний механізм пов'язаний із меншою дією прогестерону на гени-мішені. У нашому дослідженні підтверджено асоціацію генотипу T1/T2 за геном *PGR* зі зниженням ризику розвитку ЛМ.

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

З метою визначення можливого впливу процесів апоптозу на розвиток ЛМ та механізмів, через які вони реалізуються, проаналізовано частоту поліморфізмів гена супресора пухлинного росту *TP 53 4ex G199C*, *TP53 6 int G13494A* та однонуклеотидного поліморфізму (rs 1800629) гену *TNF- $\alpha$* .

При порівнянні розподілу варіантів гена *TP53* у пацієнтів з ЛМ та у контрольній групі (таблиця 8.5) значущих відмінностей не виявлено, що свідчить про те, що досліджувані варіанти генів не були пов'язані з ризиком розвитку захворювання.

Таблиця 8.5

Порівняння частоти розповсюдження варіантів гена *TP53* по групах

| Варіант                  | Генотип,<br>алель | ЛМ<br>(n=63) | Група порівняння<br>(n=41) | Статистика |
|--------------------------|-------------------|--------------|----------------------------|------------|
| <i>TP53</i><br>rs1042522 | 119GG             | 30 (47.6%)   | 24 (58.5%)                 | p>0.05     |
|                          | 119GC             | 28 (44.4%)   | 12 (29.3%)                 | p>0.05     |
|                          | 119CC             | 5 (7.9%)     | 5 (12.2%)                  | p>0.05     |
|                          | 119G              | 0.70         | 0.73                       | p>0.05     |
|                          | 119C              | 0.30         | 0.27                       |            |
| <i>TP53</i><br>rs1625895 | 13494GG           | 47 (74.6%)   | 32 (78.0%)                 | p>0.05     |
|                          | 13494GA           | 15 (23.8%)   | 6 (14.6%)                  | p>0.05     |
|                          | 13494AA           | 1 (1.6%)     | 3 (7.3%)                   | p>0.05     |
|                          | 13494G            | 0.87         | 0.85                       | p>0.05     |
|                          | 13494A            | 0.13         | 0.15                       |            |

З метою встановлення можливого впливу досліджуваних варіантів гена *TP53* на перебіг захворювання проаналізували клінічні параметри в групі пацієнтів з ЛМ залежно від генотипів (таблиця 8.6). За наявності генотипу 119CC пацієнтки схильні до розвитку хвороби в молодшому віці порівняно з генотипом 119GG, але розмір домінантного вузла при цьому був меншим. Пацієнтки з генотипом 119GG, з іншого боку, відзначали початок захворювання в більш старшому віці, але розмір домінантного вузла був більшим. Ці особливості вказують на потенційний різноспрямований вплив досліджуваного гена на розвиток захворювання.

Варіант гена *TP53* G119C викликає заміщення проліну до аргініну в кодоні 72 (CCC до CGC). В результаті утворюються два варіанти білка p53, які мають різні біохімічні властивості. Відповідно, генотипи варіанта G119C гена *TP53* пов'язані з різними рівнями експресії p53 у клітинах [368].

Таблиця 8.6

Асоціація генотипів гена *TP53* з клінічними характеристиками  
у жінок з ЛМ

|                                | <i>TP53</i> rs1042522 |            |           | <i>TP53</i> rs1625895 |            |          |
|--------------------------------|-----------------------|------------|-----------|-----------------------|------------|----------|
|                                | 119GG                 | 119GC      | 119CC     | 13494GG               | 13494GA    | 13494AA  |
| Вік (роки)                     | 39,2±7,8              | 37,8±6,1   | 34,8±0,8  | 38,3±7,2              | 38,2±5,8   | 36,0     |
| Тип терапії                    |                       |            |           |                       |            |          |
| Консервативна                  | 10 (41,7%)            | 11 (45,8%) | 3 (12,5%) | 19 (79,2%)            | 41 (16,7%) | 1 (4,2%) |
| Хірургічна                     | 19 (52,8%)            | 16 (44,4%) | 1 (2,8%)  | 27 (75,0%)            | 9 (25,0%)  | 0 (0,0%) |
| Кількість вузлів               |                       |            |           |                       |            |          |
| Один                           | 10 (50,0%)            | 9 (45,0%)  | 1 (5,0%)  | 16 (80,0%)            | 4 (20,0%)  | 0 (0,0%) |
| Два і більше                   | 16 (44,4%)            | 17 (47,2%) | 3 (8,3%)  | 26 (72,2%)            | 9 (25,0%)  | 1 (2,8%) |
| Розмір домінантного вузла (мм) | 55,1±43,1             | 42,7±26,0  | 29,0±15,1 | 49,6±37,7             | 41,9±26,6  | 32,0     |
| Тип по FIGO                    |                       |            |           |                       |            |          |
| 0-II                           | 0 (0,0%)              | 2 (100,0%) | 0 (0,0%)  | 1 (50,0%)             | 1 (50,0%)  | 0 (0,0%) |
| III-V                          | 15 (44,1%)            | 15 (44,1%) | 4 (11,8)  | 22 (64,7%)            | 11 (32,4%) | 1 (2,9%) |
| VI-VII                         | 12 (57,1%)            | 9 (42,9%)  | 0 (0,0%)  | 20 (95,2%)            | 1 (4,8%)   | 0 (0,0%) |
| Патологія ендометрія           |                       |            |           |                       |            |          |
| немає                          | 8 (30,8%)             | 16 (62,5%) | 2 (7,7%)  | 17 (65,4%)            | 8 (30,8%)  | 1 (3,8%) |
| є                              | 12 (60,0%)            | 7 (35,0%)  | 1 (5,0%)  | 17 (85,0%)            | 3 (15,0%)  | 0 (0,0%) |
| Супутні захворювання           |                       |            |           |                       |            |          |
| немає                          | 13 (52,0%)            | 12 (48,0%) | 0 (0,0%)  | 21 (84,0%)            | 4 (16,0%)  | 0 (0,0%) |
| є                              | 16 (45,7%)            | 15 (42,9%) | 4 (11,4%) | 25 (71,4%)            | 9 (25,7%)  | 1 (2,9%) |

Варіант 119С має вирішальне значення для специфічної активації р53-залежних генів відновлення ДНК в різних клітинах, що призводить до більш високої ефективності відновлення ДНК *in vitro* [369]. Можливо, тому пацієнтки з генотипом 119СС мали менший розмір домінантного вузла. На противагу цьому, протеїн р53, утворений 119G варіантом, є більш ефективним індуктором апоптозу [370] і тому захворювання у таких пацієнток розвивалося пізніше.



Також нами встановлено, що у пацієток субсерозною ЛМ (VI – VII тип FIGO) значно частіше ( $\chi^2=5,12$ ,  $p=0,02$ ) зустрічався генотип 13494GG порівняно з жінками з інтрамуральною ЛМ (III – V тип по FIGO). В протипагу, достовірне збільшення частоти гетерозиготного генотипу 13494GA ( $\chi^2=4,29$ ,  $p=0,04$ ) спостерігали у пацієток з інтрамуральною локалізацією МВ. Для решти вивчених клінічних характеристик, перерахованих у таблиці 3, істотних відмінностей не виявлено.

Що стосується гену *TNF- $\alpha$*  встановлено наступні частоти генотипів: 49 пацієток мали генотип GG (74,2 %), 15 обстежених були гетерозиготами – GA (22,7 %) та 2 жінки були гомозиготами по мінорному алелю – AA (3,1 %). Отримані дані дозволяють говорити про те, що поліморфізм гену *TNF- $\alpha$*  rs 1800629 не асоціюється з виникненням лейоміоми матки.

З метою встановлення патофізіологічної ролі епігенетичних чинників у розвитку лейоміоми матки вивчали також експресію мікроРНК. Зокрема miR-21, так як відомо, що зміна цієї мікроРНК може чинити прямий регуляторний вплив на експресію специфічних генів-мішеней, продукти яких відграють ключову роль у клітинному перетворенні та їх подальшому рості та/або апоптозі. Отримані результати експресії miR-21 наведено у таблиці 8.7.

Таблиця 8.7

Порівняльний рівень експресії miR-21 у пацієнтів з лейоміомою матки в залежності від виду лікування

| Група           | $\Delta Ct$ (M $\pm$ m) | $\Delta\Delta Ct$ (M $\pm$ m) | $2^{-\Delta\Delta Ct}$ |
|-----------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Контроль (n=11) | 4,04 $\pm$ 0,20         | -                             | -                      |
| ХГ, (n=25)      | 2,60 $\pm$ 0,62         | -1,44 $\pm$ 0,62              | 2,71 (1,77 – 4,17)     |
| КГ, (n=16)      | 3,05 $\pm$ 0,81         | -0,99 $\pm$ 0,81              | 1,99 (1,13 – 3,48)     |

Примітка. усі  $p>0,05$ ;

$\Delta Ct = (Ct_{miR-21} - Ct_{RNU6B})$ ,  $\Delta\Delta Ct$  – різниця між середнім значенням дослідної та контрольної груп,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  – формула для підрахунку рівня експресії досліджуваної мікроРНК.

Проведений аналіз показав певну тенденцію до підвищення експресії miR-21 в обох групах пацієток. Це може бути маркером лейоміоми матки незалежно від способу лікування. Проте, достовірною різницею при дослідженні експресії мікроРНК рахується підвищення рівнів у п'ять і більше разів.

Також проаналізували залежність експресії miR-21 від наявності запального процесу у жінок з лейоміомою матки. Отримані результати відображено у таблиці 8.8. Аналіз наведених даних також показує тенденцію до зростання рівня експресії прозапальної онко- miR-21 у крові як у групі пацієток з лейоміомою матки та запальними процесами геніталій, так і без.

Таблиця 8.8

Порівняльний рівень експресії miR-21 у пацієнтів з лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій

| Група               | $\Delta Ct$ (M $\pm$ m) | $\Delta\Delta Ct$ (M $\pm$ m) | $2^{-\Delta\Delta Ct}$ |
|---------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Контроль (n=11)     | 4,04 $\pm$ 0,20         | -                             | -                      |
| ЛМ + ХЗЗОМТ, (n=23) | 2,81 $\pm$ 0,72         | -1,23 $\pm$ 0,72              | 2,35 (1,42 – 3,86)     |
| ЛМ, (n=18)          | 2,72 $\pm$ 0,74         | -1,32 $\pm$ 0,74              | 2,50 (1,49 – 4,17)     |

Примітка. усі  $p > 0,05$ ;

$\Delta Ct = (Ct_{miR-21} - Ct_{RNU6B})$ ,  $\Delta\Delta Ct$  – різниця між середнім значенням дослідної та контрольної груп,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  – формула для підрахунку рівня експресії досліджуваної мікроРНК.

Проте ця відмінність не є статистично значущою, адже достовірним вважається підвищення чи зниження експресії досліджуваної мікроРНК у п'ять і більше разів порівняно з контрольним зразком (Шевченко С. П., 2012).

Отже, незважаючи на наявні в літературі прямі докази участі даної мікроРНК у патогенезі лейоміоми матки та зміни її експресії в клітинах лейоміоми, у нашому дослідженні експресія miR-21 у крові залишилась незмінною в дослідних групах, порівняно з контролем.

З метою визначення взаємозв'язків між miR-21 у досліджуваних групах було проведено кореляційний аналіз Спірмена, що дозволяє порівнювати показники, виражені в різних шкалах, та розраховано коефіцієнт коваріації. Проаналізувавши рівень експресії miR-21 у жінок із оперативним або консервативним лікуванням, отримали наступне: у першому випадку відмічався середньої сили позитивний зв'язок із наявністю злукового процесу ( $r_s = 0,44$ ;  $t_{емп} -2,38$ ;  $t_{кр} - 2,07$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній з порушенням менструального циклу ( $r_s = (-0,47)$ ;  $t_{емп} - (-2,54)$ ;  $t_{кр} - (-2,07)$ ;  $p < 0,05$ ), наявністю мастопатії ( $r_s = (-0,47)$ ;  $t_{емп} - (-2,53)$ ;  $t_{кр} - (-2,07)$ ;  $p < 0,05$ ). У групі консервативного лікування показник аналізованої мікроРНК прямо пропорційно асоціювався із наявністю гарднерельозу ( $r_s = 0,66$ ;  $t_{емп} - 3,27$ ;  $t_{кр} - 2,07$ ;  $p < 0,01$ ).

У когорті жінок з лейоміомою без супутнього запалення геніталій відмічається позитивна кореляція рівня експресії miR-21 із наявністю ендометріозу ( $r_s = 0,64$ ;  $t_{емп} -3,33$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,01$ ), кіст яєчників ( $r_s = 0,53$ ;  $t_{емп} -2,48$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,05$ ), кандидозу ( $r_s = 0,68$ ;  $t_{емп} -3,72$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,01$ ) та гарднерельозу ( $r_s = 0,78$ ;  $t_{емп} -4,94$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,001$ ), причому в останньому випадку спостерігається сильний позитивний зв'язок. Негативний зв'язок середньої сили виникає в зазначеній групі між експресією miR-21 і ступенем крововтрати під час менструального циклу ( $r_s = (-0,63)$ ;  $t_{емп} - (-3,25)$ ;  $t_{кр} - (-2,12)$ ;  $p < 0,01$ ), а також порушенням менструального циклу ( $r_s = (-0,58)$ ;  $t_{емп} - (-2,82)$ ;  $t_{кр} - (-2,12)$ ;  $p < 0,05$ ).

У пацієток з лейоміомою матки в комбінації з запальними захворюваннями геніталій відмічався лише зворотний середньої сили між експресією досліджуваної мікроРНК та порушенням функції тазових органів ( $r_s = (-0,50)$ ;  $t_{емп} - (-2,62)$ ;  $t_{кр} - (-2,08)$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, miR-21 має різне патогенетичне значення у жінок з ЛМ на тлі та без запальних процесів статевих органів, що, в свою чергу потребує подальшого дослідження.

А саме збільшення чисельності обстежених когорт, збільшення тривалості проведеного дослідження. Це дасть можливість оцінити зміни експресії

мікроРНК у якості прогностичного фактору. На жаль зміни експресії однієї мікроРНК не можуть слугувати надійним індикатором розвитку патологічного стану. Лише зміна рівня експресії одразу кількох мікроРНК, що мають однонаправлену чи протилежно направлену дію, можуть мати значення в діагностиці тих чи інших захворювань.

Таким чином, проведені генетичні дослідження підтверджують роль генетичних факторів у розвитку ЛМ і можуть бути використані як прогностичні маркери розвитку захворювання та важкості його перебігу.

### **Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Rossokha ZI. *PROGINS* (T2) variant of the *PGR* gene may reduce the *ESR1* gene-dependent risk of uterine leiomyoma development. *World of Medicine and Biology*. 2021;2(76):58-63 [371].

2. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Rossokha ZI, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Vershyhora VO, Gorovenko NG. A variant of *TP53* gene (rs 1625895, 13494G>A) is associated with neoplasm localization in patients with uterine leiomyoma. *Exp Oncol*. 2021;43(2):155-8 [372].

3. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ, Чубей ГВ, Россоха ЗІ. Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;3(48):81-6 [373].

4. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ. Успіхи консервативної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з позиції генетичних та імуногістохімічних досліджень. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2020;(37):158-64 [374].

5. Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Корнацька АГ. Генетичні маркери розвитку лейоміоми матки великих розмірів. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні:*

проблеми, досягнення, пріоритети», присвяченої пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича. Чернівці, 2019. С.131-3 [375].

6. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики особливостей перебігу лейоміоми матки. Патент України UA 134282 U. 2019 трав. 10. 4 с [356].

## РОЗДІЛ 9

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

#### 9.1. Обґрунтування системи лікувальних заходів при лейоміомі матки у жінок репродуктивного віку

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

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

У разі наявності супутніх ХЗЗОМТ та відхилень у стані мікробіоценозу на першому етапі проводилася комплексна протизапальна терапія з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. Наступним кроком було призначення системної та місцевої противірусної терапії. В наступному необхідним ми вважали відновлення нормального мікробіоценозу за допомогою використання еубіотиків та пробіотиків.

Враховуючи хронічний перебіг запального процесу геніталій, порушення імунного статусу лікування розпочинали з імуномодуючої терапії, що полягала у призначенні низькомолекулярного індуктора синтезу ендогенного інтерферону препарату тилорону, механізм дії якого полягає в активації синтезу 3 типів інтерферону, що забезпечує адекватну імунокорекцію. Показаннями до застосування тилорону була наявність

ПСШ (хламідіозу, уреа/мікоплазмозу), вірусних та бактеріально-вірусних уражень геніталій. Імуномодулятор тиролон призначали по 125 мг/д протягом перших двох днів, потім через 48 годин по 125 мг. Курс лікування становив 3 тижні.

Через 48 годин від початку призначення імуномодулятора розпочинали антибактеріальну терапію в залежності від виявленої флори та чутливості до антибіотиків. Перевагу надавали антибактеріальним препаратам широкого спектру дії: цефалоспорином III-IV покоління або антибіотикам фторхінолонового ряду. У разі виявлення ПСШ (хламідіоз, мікоуреаплазмоз) препаратами вибору були фторхінолони та макроліди. При наявності асоціацій з анаеробною інфекцією, гарднерельозом або бактеріальним вагінозом призначався метронідазол (по 0,5 г внутрішньовенно два рази на добу). З метою лікування та профілактики кандидозу до терапії додавали таблетовані антимікотики у дозі 50 мг/д. Тривалість курсу антибактеріальної та антимікотичної терапії – 5-10 днів.

В комплекс терапевтичних заходів також включали призначення гепатопротекторів, ензимних препаратів, десенсибілізуючої та вітамінотерапії.

Місцева терапія полягала у санації піхви розчином хлоргексидину біглюконату та постановці двічі на добу піхвальних супозиторіїв, котрі містять 16 мг хлоргексидину біглюконату. Хлоргексидин – антисептик, що проявляє активність до грампозитивних та грамнегативних бактерій, в тому числі до *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*. Важливою перевагою хлоргексидину є відсутність впливу на функціональну активність біфідо- та лактобацил піхвального біотопу [376]. Курс лікування тривав 7-10 днів.

Комплексне протівірусне лікування призначалось пацієнткам при наявності вірусного інфікування з метою блокади реплікації вірусу – ациклічні нуклеозиди – протівірусні препарати прямої дії, котрі мають високу біодоступність (54%) та тривалість напіввиведення 10-20 годин [377,

378]. Це дозволило скоротити кратність прийому препарату: по 500 мг, два рази на добу. Тривалість системної противірусної терапії становила 7 днів. Одночасно з цим застосовували місцеву противірусну терапію вагінальними супозиторіями двічі на добу протягом 10 днів.

Паралельно проводилось обстеження та лікування статевого партнера, що було важливою запорукою ефективного лікування.

Для прийняття виваженого рішення, яке максимально би вирішило клінічне завдання, з метою дообстеження на наступному етапі для встановлення особливостей стану ендометрія та розміщення МВ по відношенню до порожнини матки проводили гістероскопію на 6-8 день циклу з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням ендометрію, отриманого під час втручання. А також паралельно за необхідності проводилося лікування супутніх станів: видалення поліпів, вишкрібання стінок порожнини матки при гіперплазії або корекція за наявності перетинки чи сінехій.

Жінкам з безплідністю проводили метросальпінгографію з метою уточнення стану маткових труб для встановлення достовірних чинників безплідності.

Наступним етапом лікування був вибір індивідуалізованого диференційованого підходу до терапії саме лейоміоми матки.

Дослідження кореляції наявності мінорних алелей рецепторів стероїдних гормонів та розміру доміантних МВ у жінок з ЛМ показало, що у жінок з міоматозними вузлами більш як 40 мм в діаметрі при УЗД мінорні алелі гену естрогенових рецепторів *ESR1* T397C виявлено у 85,7 % жінок, в той час як у жінок з малими МВ (менше 20 мм) вони виявлявся в 55,6 % випадків ( $p < 0,05$ ). Мінорні алелі локусу A351G гену естрогенових рецепторів *ESR1* також зустрічалися достовірно частіше у жінок з великими МВ порівняно з ЛМ менш ніж 20 мм за даними УЗД – відповідно 67,9 % проти 33,3 % ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє рекомендувати використання дослідження поліморфізму гену естрогенових рецепторів *ESR1* локусів T397C та A351G в



якості скринінгового прогностичного критерія швидкого росту ЛМ великих розмірів. Також логічним є використання цього показника у побудові алгоритму вибору методу лікування та прогнозування його ефективності.

Поліморфізм гену регулятора рецепторів прогестерону *PGR* (*PROGINS*) зустрічався у 33,3 % хворих з малими розмірами ЛМ і від 7,7 % до у 21,4 % жінок з великою ЛМ та МВ більше 20 мм в діаметрі при УЗД. Це підтверджує, що ріст міоми матки пов'язаний з впливом саме прогестерону, який реалізується через збережений рецепторний апарат. А саме, з одного боку, наявність поліморфізмів гену *PGR* (*Progins*) не дозволяє прогестерону реалізувати свій негативний вплив щодо росту ЛМ, а з іншого – знижує ефективність препаратів, що діють саме через рецептори прогестерону у даних хворих.

Тамим чином, результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати та розробити алгоритм діагностики, лікування та реабілітації жінок з ЛМ з врахуванням репродуктивних намірів, особливостей патогенетичних механізмів ушкодження репродуктивної системи та генетичного статусу (рис. 9.1).

Після лабораторно підтвердженого ефективного протизапального лікування вибір подальшої гормональної та/або хірургічної терапії заснований на результатах УЗД та генетичного дослідження поліморфізму рецепторів стероїдних гормонів. В залежності від типу ЛМ, розміру МВ та виявлених мінорних алелей генів естрогенових рецепторів *ESR1* локусів Т397С та А351G та гену рецептора прогестерону *PGR* *Progins* призначалися хірургічне органозберігаюче лікування (консервативна міомектомія) та/або гормонотерапія агоністами гонадотропіг-релізинг-гормону (АГн-РГ), антипрогестинами (міфепристон) або препаратами індол-3-карбінолу (ІТК) [379].

При наявності субмукозного вузла золотим стандартом лікування є гістероскопічна міомектомія. При малих розмірах вузлів 2-3 см гістерорезектоскопія виконується одномоментно. При більших розмірах вузлів

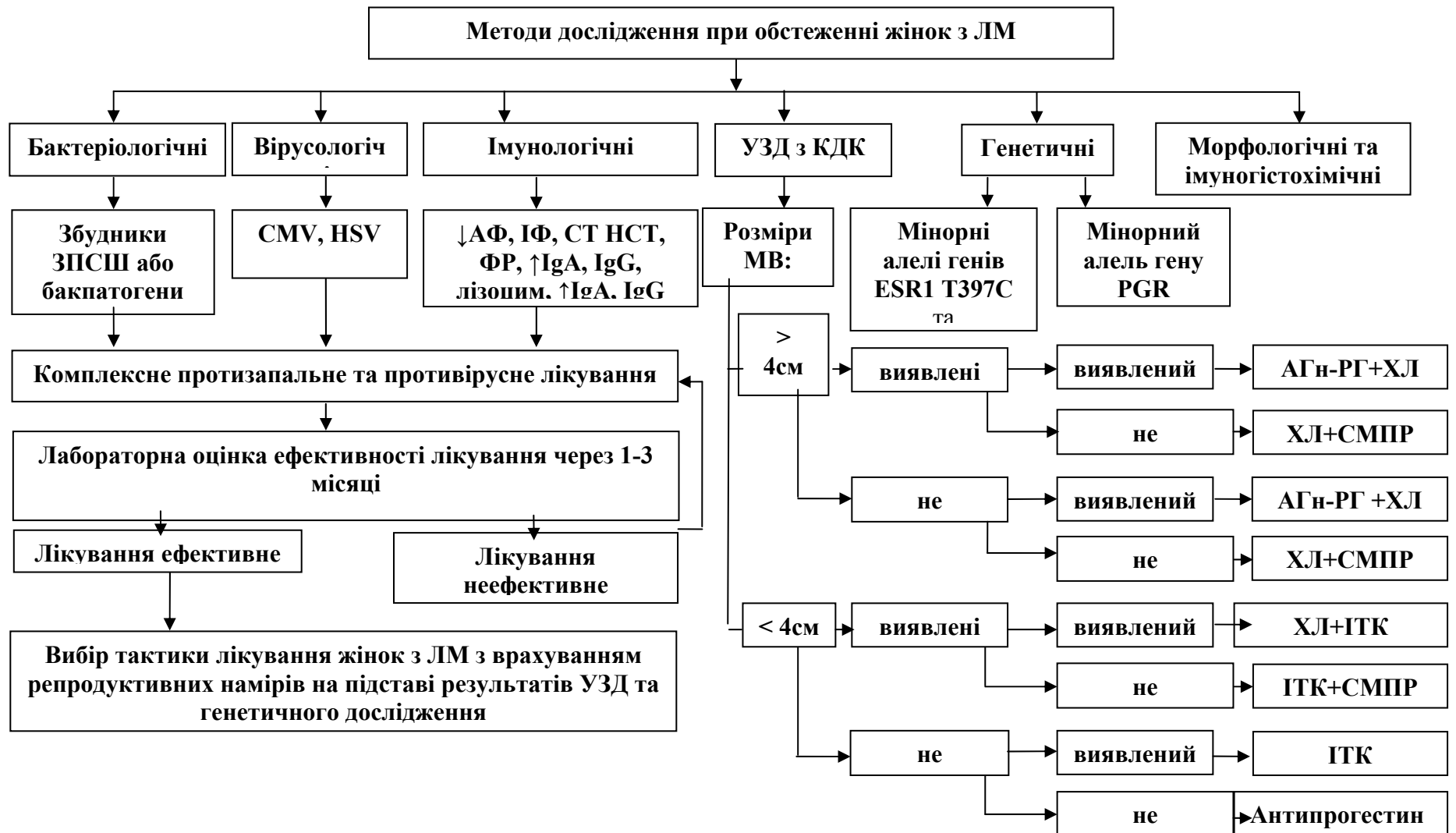


Рисунок 9.1. Алгоритм лікування та реабілітації жінок з ЛМ з врахуванням репродуктивних намірів

на першому етапі проводиться передопераційна підготовка МПР, а сама ГРС може включати два етапи з проведенням гормональної корекції між етапами лікування.

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

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

Як показали попередні дослідження [380], після трьох місяців прийому міфепристона по 50 мг на добу зменшення розмірів ЛВ на 50 % і більше мало місце тільки у 6 жінок з 30 обстежених, що склало 20 %. Ще у 11 пацієток вузли зменшилися від 25 до 50 % і у 13 хворих менше ніж на 20 %. З метою визначення чинників, які впливають на ефективність консервативної терапії проаналізували наявність поліморфізмів гену прогестерону *PGR* Progens та експресію рецепторів прогестерону в тканині ендометрія. В результаті такого аналізу, генотип T1/T2 гена *PGR* встановлено у 8 хворих (26,7 %), при чому майже в чотири рази частіше серед хворих, які погано відреагували на терапію міфепристонем. При цьому у жінок з генотипом T1/T1 гена *PGR* тільки в 13,6 % випадків виявлено помірну експресію рецепторів прогестерону в ендометрії (2 б). У решти мала місце виражена експресія рецепторів прогестерону (3 б). Тоді як у жінок з генотипом T1/T2 гена *PGR* в половині випадків експресія рецепторів прогестерону була від помірної до слабкої (1-2 б).

На основі отриманих даних можна припустити, що наявність поліморфізму гену прогестерону знижує експресію рецепторів прогестерону в половині випадків і обумовлює неефективність препаратів, що діють саме через дані рецептори, зокрема антигестагена міфепристон. Це потрібно враховувати при лікуванні жінок з ЛМ і базувати свій вибір на результатах

комплексного обстеження, що включає вивчення генетичного статусу та рецепторного апарату.

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

При ефективній консервативній терапії (зменшення розмірів матки > 50 %), невеликих розмірах вузлів, відсутності деформації порожнини матки та нормалізації менструальної функції подальша тактика базувалася на планах жінки щодо реалізації репродуктивної функції.

При плануванні вагітності проводилася прегравідарна підготовка. У разі відсутності репродуктивних планів, пізньому репродуктивному віці, невеликих початкових розмірах вузлів та відсутності поліморфізмів гену естрогенових рецепторів *ESR1* можливе спостереження з УЗД контролем раз в 3, 6 місяців.

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

У разі виявлення поліморфізмів гену рецептора прогестерону *PGR* Progens, а саме наявність генотипів T1/T2 або T2/T2, що з одного боку має протективну роль щодо росту ЛМ великих розмірів, а з іншого є неблагоприємним прогностичним маркером ефективності препаратів, що реалізують свій вплив через рецепторний апарат, зокрема антипрогестинів, жінкам з невеликими вузлами, які не деформують порожнину матки з метою

лікування і стабілізації росту ЛВ пропонували в якості терапії ВМС з левоноргестрелом за наявності гіперплазії ендометрія.

При зменшенні розмірів матки менше ніж на 50 % або відсутності реакції на лікування, розмірах МВ більше 40 мм проводилася міомектомія. Доступом вибору є лапаротомія (міні-лапаротомія) в зв'язку з необхідністю ретельного ушивання стінки матки.

З метою профілактики надмірної крововтрати перед оперативним втручанням використовували мізопростол у дозі 400 мкг ректально за 1 годину до втручання.

У разі виявлення поліморфізмів гену рецептора прогестерону *PGR* Progens, а саме наявність генотипів T1/T2 або T2/T2, що з одного боку має протективну роль щодо росту ЛМ великих розмірів, а з іншого є неблагоприємним прогностичним маркером ефективності препаратів, що реалізують свій вплив через рецепторний апарат, зокрема антипрогестинів. А також при наявності гіперплазії ендометрія, жінкам з МВ більше 40 мм призначали агоністи Гн-РГ в якості передопераційної підготовки. Як показано нашими дослідженнями, використання препаратів даної групи можливе тільки на етапі підготовки до операції, так як така терапія є неефективною щодо імуногістохімічних маркерів проліферації і нормалізації рецепторного апарату. Це пояснює відновлення росту вузлів після відміни терапії. Через 3 тижні після ін'єкції проводили консервативну міомектомію. Жінкам з невеликими вузлами, які не деформують порожнину матки з метою лікування і стабілізації росту МВ пропонували в якості терапії ВМС з левоноргестрелом за наявності гіперплазії ендометрія.

Враховуючи високий ризик рецидивування захворювання в післяопераційному періоді призначалася протирецидивна терапія. До вибору такої терапії підходили індивідуалізовано, враховуючи розміри матки, ризик швидкого повторного росту вузлів за даними генетичного, морфологічного, імуногістохімічного досліджень, передопераційну підготовку, стан ендометрія та плани жінки. У разі високого ризику рецидиву, коли не було

попереднього прийому антигестагенів, рекомендували курс міфепрестону по 50 мг на добу протягом 3 місяців.

В інших випадках використовували комплексний багатоцільовий препарат рослинного походження, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галлату. Протипухлинний ефект індол-3-карбінолу і його метаболіту диіндолілметану є результатом таких його властивостей: нормалізація метаболізму естрадіолу; пригнічення ростових факторів; індукція ферментів, що метаболізують канцерогени; стимуляція відновлення ДНК, індукція клітинного апоптозу. Поряд з цим, індол-3-карбінол та його метаболіт диіндолілметан регулюють функцію генів, контролюючих клітинний цикл, клітинну проліферацію та сигнальну трансдукцію. Епігалокатехін-3-галлат блокує неоангіогенез; пригнічує матриксні металопротеїнази, які залучаються до деградації позаклітинного матриксу; посилює апоптоз пухлинних клітин за рахунок збільшення прооксидантної активації; стимулює фагоцитоз; здійснює протизапальний вплив внаслідок пригнічення активності циклооксигенази 2-го типу та простагландинів [381].

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

За наявності супутньої патології МЗ, до лікування включали препарати мамопротекторної дії, зокрема рослинний негормональний препарат «комплекс селективних фітомолекул» по 30 крапель три рази на день 3 місяці та

препарат антиестрогенної дії, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галлату.

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

На другому етапі лікування базувалося на розміщенні та розмірах вузлів. Так, 116 жінок з МВ невеликих розмірів, до 40 мм в діаметрі отримували консервативну гормональну терапію.

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

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

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

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

## 9.2. Оцінка ефективності консервативного лікування жінок з лейоміомою матки

Після ретельного попереднього обстеження генетичного статусу, проведеної ГС та морфо-функціонального ендометрія 66 жінок із 116 пацієнток з ЛМ розмірами МВ до 40 мм, без гіперплазії ендометрія та підтвердженим референтним генотипом за геном *PGR Progins*, отримували антигестаген міфепристон по 50 мг на добу протягом 3 місяців. 36 хворим пізнього репродуктивного віку з супутньою гіперплазією ендометрія і невеликими вузлами, що не деформують порожнину матки, з метою лікування було введено гормоновмісну внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом. І 14 хворих з тих чи інших причин, яким була проти-показана гормональна терапія або відмовилися, без порушень менструальної функції, отримували негормональний препарат з антипроліферативною дією, що містить індолу-3-карбінолу 0,2 г та епігаллокатехін-3-галлата 0,045 г, по 1 таб. на добу протягом 6 місяців.

Результати такого індивідуалізованого підходу до консервативної терапії ЛМ оцінювали через 1-3 місяці після завершення лікування в залежності від термінів відновлення менструального циклу. Так, після лікування болі турбували 9 хворих (7,8 %), що було в шість разів рідше ніж до лікування. Частота порушень менструального циклу зменшилася в 4,5 рази, з 44 % до 9,5 %. Порушення функції тазових органів в динаміці лікування відзначали 7 хворих (6,0 %), а частота сексуальних розладів знизилася з 16,4 % до 6 %, в середньому майже у три рази. Розроблений комплекс лікування був ефективним у 75 жінок, що склало 64,7 %.

За даними УЗД після лікування переважали невеликі вузли розмірами до 20 мм. При цьому зменшення діаметру домінантного вузла на 50 % і більше відзначено майже у половини хворих, що отримували міфепристон (31 жінка або 47 %), що було в два рази більше ніж при призначенні терапії без урахування генетичного статусу. У решти відзначалося зменшення



розмірів ЛВ на 20-25 %. Залежно від локалізації лейоміоми, їх розмірів та кількості під час регресу вузлів змінювалися не тільки форма, розміри і структура матки, але також розташування і характер серединних маткових структур (із зниженням ступеню деформації, зменшенням зсуву її порожнини). За характером росту лейоміоми за даними УЗД змішаний інтерстиціальний рост після лікування перейшов в інтрамуральний за рахунок зменшення вузлів у 26 хворих (39,4 %). Товщина ендометрія у пролікованих жінок з лейоміомою матки становила від 4,5 до 10 мм, що більше відповідало фазам менструального циклу, ніж до лікування. У 4 (6,1 %) жінок за результатами ехографії діагностована гіпертрофія ендометрія, що відповідає прийому антигестагенів.

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

Таким чином, використання міфепристону в якості медикаментозного лікування ЛМ невеликих розмірів є патогенетично обгрунтованим з клінічною ефективністю до 64,7%. Вибір препаратів, який базується на визначенні наявності поліморфізму T1/T2 гену *PGR* та стану рецепторного апарата ендометрія дозволяє підвищити ефективність лікування в 2 рази.

### 9.3. Комбіноване лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

На першому етапі всі хворі ХГ, що планували вагітність або бажали зберегти матку, отримували передопераційну підготовку з метою нормалізації гемоглобіну при наявності анемії та створення більш сприятливих технічних умов для виконання органозберігаючого втручання. Вибір гормонального препарату залежав від наявності супутньої патології ендометрія та результатів генетичного обстеження. В результаті такого підходу 35 хворих (37,2 %) з супутньою гіперплазією ендометрія та/або

наявністю поліморфізму гену рецептора прогестерона *PGR* Progens отримували аГн-РГ в середньотерапевтичній дозі раз в 28 днів, 3 ін'єкції. А 59 хворих (62,8 %) з референтним генотипом без патології ендометрія отримували міфепристон по 50 мг на добу 3 місяці. Після передопераційної підготовки хворим проведена консервативна міомектомія шляхом лапаротомії. Ми рахуємо такий метод більш бережним по відношенню до матки, що дозволяє видалити максимально всі вузли, навіть ті, що невидимі, але доступні пальпації. При використанні інструментів під час лапароскопії неможливо пропальпувати матку і накласти так ретельно шви, як при ручній роботі і, як результат, створити максимально сприятливі умови для формування повноцінного рубця. Серед шовного матеріалу перевагу надавали вікрилу. При наявності множинної ЛМ з одного розрізу вилущували максимальну кількість вузлів з метою меншої травматизації стінки матки. Для профілактики надмірної крововтрати перед оперативним втручанням використовували мізопростол у дозі 400 мкг ректально за 1 годину до втручання.

Ефективність лікування також визначається не тільки проведенням втручання і підготовкою, але й веденням в післяопераційному періоді. Надавали перевагу ранній активізації хворої, профілактиці самих частих і серйозних гнійно-септичних ускладнень. Проводили антибактеріальну терапію в середньому 3 доби препаратами широко спектру дії згідно чутливості виділеної флори.

Результати оцінювали протягом передопераційного етапу, а також протягом 2-х років після операції.

До початку лікування порушення менструального циклу мали місце у 77 пацієнток, що склало 81,9 %, і проявлялися надмірними менструаціями та аномальними матковими кровотечами. Вже на етапі передопераційної підготовки через 1 місяць відсутність менструацій відзначено у 75 обстежених або 79,8 %, а після трьох циклів прийому терапії у всіх хворих наступила аменорея. Відновлення менструації через один місяць після

операції відзначали 10 жінок (10,6 %), через два 56 хворих (59,6 %) і на третій цикл менструації відновилися у всіх хворих. При цьому у 84 пацієнток (89,4 %) мала місце помірна крововтрата, а у 10 обстежених (10,6 %) відзначалася олігоменорея.

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

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

При проведенні УЗД в післяопераційному періоді МВ не візуалізувались. На місці видалених вузлів спостерігалися ехо (+) включення, що могли відповідати лігатурам та сполучній тканині, яка утворилась на місці вузла. Частіше це стосувалося МВ значних розмірів (більше 50 мм), натомість місце після видалення дрібних вузлів не мало жодних особливостей на ехограмі. Об'єм матки у даної категорії жінок після хірургічного лікування зменшився з  $298,8 \pm 17,4 \text{ см}^3$  до  $67,5 \pm 8,6 \text{ см}^3$  і наближався до показників жінок групи контролю ( $p < 0,05$ ).

В дослідженнях також оцінювалась перфузія незміненого міометрію, тому що за даними літератури є підстави розглядати ЛМ не як окрему доброякісну пухлину матки, а «лейоміоматозну хворобу матки», коли сам міометрій сприяє появі нових МВ та підтримує їх прогресування [249].

За результатами наших досліджень, у жінок ХГ групи, що не отримували додатково гормональну терапію рівень перфузії міометрія був вищим, ніж у тих, хто отримав аГн-РГ або антипрогестини. За даними літератури, наявність підвищеної перфузії навіть за умов видалення МВ є прогностично більш сприятливим для виникнення рецидиву ЛМ [249, 352].

З другого місяця терапії симптоми, викликані недостатністю естрогенів, такі як приливи, порушення сна, сухість піхви відзначали 14 хворих (40 %), які отримували аГн-РГ. На фоні прийому міфепристон побічні ефекти були слабо виражені і відзначалися у 12 жінок (20,3 %), що було в два рази рідше ніж в групі аГн-РГ.

В цілому лікування було визначено як ефективне у 86 жінок, що склало 91,5 %. Серед яких 31 жінка (88,6 %), що отримували аГн-РГ, і 55 хворих (93,2 %), яким призначали міфепристон. Протягом двох років спостереження у жінок, які отримували міфепристон виявляли нові вузли у 3 хворих (5,1 %). Після прийому аГн-РГ нові вузли виявлено у 4 жінок (11,4 %). Відновлення симптомів міоми матки у віддаленому періоді не спостерігали.

Протягом року спостереження вагітність наступила у 47 пацієнток із 68, що склало 69,1 %. Серед яких пологи відбулися у 43 жінок або 91,5 %. Із них у 30 пацієнток шляхом кесарського розтину (69,7 %) та у 13 жінок природнім шляхом (30,2 %). Не відзначали зміни або неповноцінність рубця на матці, що підтверджує оправданність ретельного накладання швів на матку шляхом лапаротомії з використанням у якості шовного матеріалу вікрилу.

Таким чином, застосування гормональної передопераційної підготовки та диференційований підхід до вибору препарату призводить до нормалізації стану хворої та зменшення розмірів МВ, що дає змогу провести орґано-

зберігаюче хірургічне лікування з мінімальною травматизацією матки. Перевагу слід надавати антигестагенам, так як при однаковій ефективності порівняно з аГн-РГ, вони краще переносяться пацієнтками і мають більш виражений позитивний вплив на стабілізацію процесу і рецидив захворювання. Такий комбінований підхід дозволяє підвищити ефективність лікування до 91,5 %, зберегти матку у жінок репродуктивного віку і сприяє наступленню вагітності у 69,1 % випадків.

#### 9.4. Лікування субмукозної лейоміоми матки

Серед 38 хворих з субмукозною локалізацією вузлів згідно класифікації FIGO переважали вузли 0 типу – 23 хворих або 60,5%. Вузли I типу були у 5 хворих (13,2%). Відповідно, II типу – у 10 пацієток (26,3%). У 17 жінок (44,7%) це був єдиний вузол. У 6 пацієток (15,8%) було два субмукозних вузла. У інших (15 жінок або 39,5%) мала місце множинна лейоміома матки у поєднанні з інтрамуральними вузлами різних розмірів і локалізації.

Розміри субмукозних вузлів коливалися від 10 до 65 мм. В середньому 20 мм (95% ДІ 18-25 мм). За розміром домінантного вузла переважали малі розміри до 20 мм у 21 хворої (55,3%). Середні розміри вузлів (21-50 мм) виявлено у 12 жінок (31,6%). Та вузли великих розмірів (більше 50 мм) мали місце в 5 випадках (13,1%).

Всі обстежені пацієнтки були репродуктивного віку від 28 до 49 років. Середній вік склав  $40,03 \pm 0,87$  років. Основними скаргами були порушення менструального циклу. На затяжні надмірні менструації вказували 34 хворих (89,5%). І тільки у 4 хворих (10,5%) менструація була помірною з тривалістю до 7 днів. При цьому серед них у однієї жінки була дисменорея (2,6%), у двох пацієток (5,3%) перименструальні кров'янисті виділення і тільки у однієї (2,6%) не було порушень.

Серед інших порушень менструальної функції у кожної другої (20 жінок, 52,6%) зустрічалася дисменорея. АМК турбували 6 хворих (15,8%).

Ще три жінки вказували на нерегулярний цикл, що склало 7,9%. Больовий синдром зустрічався у половини хворих (19 жінок, 50%).

Таким чином, основними проявами субмукозної міоми матки були порушення менструального циклу у вигляді надмірних менструацій та АМК.

Безплідність мала місце у кожній четвертій жінки. По 5 хворих (13,2%) з первинною і вторинною безплідністю.

Усім хворим проведено оперативне лікування. Із них у 31 хворій (81,6%) – гістерорезектоскопія. При чому в двох жінок (5,3%) на першому етапі видалено вузли великих розмірів, що народжувалися, а потім з метою контролю гемостазу, видалення ніжки вузла та коагуляції ложа проводилася гістерорезектоскопія.

Семи пацієнткам (18,4%) проведено втручання лапаротомічним доступом. Із них в чотирьох випадках (10,5%) виконана неповна гістеректомія за наполяганням хворих. Це були жінки пізнього фертильного віку, що реалізували репродуктивну функцію з вузлами II типу, АМК, які призводили до вираженої анемізації. Трьом жінкам (7,9%) виконано консервативну міомектомію лапаротомічним доступом в зв'язку з вузлами більше 60 мм II типу у поєднанні з множинною лейоміомою матки і наявністю великих інтрамуральних вузлів.

Проведення гістерорезектоскопії залежало від типу вузла та його розмірів.

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

Лейоматозні вузли I типу невеликих розмірів (до 20 мм) також видаляли одномоментно на фоні інфузії 5 ОД окситоцину, що призводило до скорочення матки і народження інтрамуральної частини вузла в матку. Так само видаляли субмукозну частину вузлів II типу. При великих розмірах

вузлів, особливо II типу, неможливості одномоментного видалення втручання проводили в два етапи. На першому етапі гістерорезектоскопічною петлею видаляли доступну частину вузла. Потім вводили ін'єкцію аналога Гн-РГ і через місяць проводили гістерорезектоскопію з видаленням частини вузла, що залишалася. Після першого етапу та використання аГнРГ зазвичай вузол зменшувався в розмірах та переміщався в порожнину матки, що полегшувало його видалення.

Вибір аГн-РГ в якості гормональної терапії базувався на даних про зниження експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів саме в субмукозних вузлах, що робить їх нечутливими до впливу медикаментозної терапії, зокрема препаратів, які діють через прогестеронові рецептори. З іншого боку, симптомний перебіг спонукає до необхідності хірургічного видалення вузлів. Хоча патологія, згідно наших даних, частіше зустрічається у жінок більш пізнього репродуктивного віку, які народили хоча б одну дитину, збереження органа є пріоритетним завданням.

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

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

Для успішного результату потрібно серйозно віднестися до етапу діагностики, а саме точного встановлення розмірів та локалізації вузлів. З даною метою, крім УЗД в різні фази циклу, можна використовувати

дослідження з введенням фізіологічного розчину, зображення в 3D режимі та МРТ. Від якості діагностики залежить вибір тактики і ефективність лікування.

Так, при вузлах 0 типу і невеликих вузлах I типу перевага надається одномоментному видаленню лейоміоми матки гістерорезектоскопічною петлею або механічним способом в залежності від форми вузла.

При великих вузлах I типу і II типу операція може проводитися у два етапи, між якими вводиться ін'єкція аГнРГ. Це сприяє зменшенню розмірів вузла та народженню у порожнину матки.

В результаті такого індивідуалізованого підходу під час гістерорезектоскопії одномоментно видалено лейоматозні вузли у 24 хворих із 29, що склало 82,8%. А у 5 хворих (17,2%) втручання проводили двічі.

Менструальна функція нормалізувалася у 24 хворих (70,6%). Крім того 15 пацієток перестали турбувати болі, що значно покращило їх якість життя. Частота больового синдрому зменшилася з 50% до 10,5%. Серед 20 хворих, що планували народження дитини, у 11 жінок (50,3%) наступила вагітність.

Таким чином, гістерорезектоскопія є методом вибору при лікуванні субмукозної лейоміоми матки. Індивідуалізований підхід до кожного випадку дозволяє ефективно видалити вузли найкращим способом за менш короткий час, покращити клінічні показники та сприяє підвищенню частоти наступлення вагітності.

#### 9.5. Результати використання променевої методики діагностики в моніторингу динаміки лікування лейоміоми матки

За результатами променево-діагностичних методів обстеження (УЗД, МРТ) 72 пацієнтки з лейоміомою матки були розподілені на групи відповідно за МР-типом та локалізацією лейоматозних вузлів (табл. 9.1-9.3).



Таблиця 9.1

Розподіл лейоматозних вузлів за класифікацією FIGO, абс.ч. (%)

| Тип лейоматозного вузла | кількість лейоматозних вузлів |
|-------------------------|-------------------------------|
| Тип 0, 1, 2             | 7 (9,8)                       |
| Тип 3                   | 12 (16,7)                     |
| Тип 4                   | 31 (43)                       |
| Тип 5                   | 22 (30,5)                     |
| Всього                  | 72 (100)                      |

Середній питомий об'єм лейоматозного вузла до початку лікування складав  $131 \text{ см}^3$ , мінімальний питомий розмір –  $3,7 \text{ см}^3$ , максимальний відповідно  $522 \text{ см}^3$ . Також в динаміці дослідженні ми оцінювали, як під час змін розмірів лейоматозних вузлів змінювався об'єм тіла матки, який до початку лікування в середньому склав  $342 \text{ см}^3$ .

При формуванні групи пацієток для можливої подальшої ультразвукової абляції лейоматозних вузлів були використані відповідні променево-діагностичні критерії виключення: сонографічні ознаки – наявність кальцинатів в міоматозному вузлі; інтенсивна васкуляризація під час виконання доплерометрії; МРТ ознаки – МР тип 3; комбінація МРТ та сонографічних ознак – за класифікацією FIGO тип 6, тип 7; локалізація в перешийку або проекції дна тіла матки; розмір менше 3 см по задній стінці матки; розмір міоматозного вузла більше 8 см.

Таблиця 9.2

Розподіл лейоматозних вузлів за МР типом, абс.ч. (%)

| Тип лейоматозного вузла | Кількість міоматозних вузлів |      |
|-------------------------|------------------------------|------|
|                         | абс                          | %    |
| МР тип 1                | 51                           | 84,8 |
| МР тип 2                | 21                           | 15,2 |
| Загальна кількість      | 72                           |      |

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

Таблиця 9.3

## Розподіл лейоматозних вузлів тіла матки за локалізацією

| Локалізація               | Кількість міоматозних вузлів |      |
|---------------------------|------------------------------|------|
|                           | абс                          | %    |
| Передня стінка тіла матки | 45                           | 62,5 |
| Задня стінка тіла матки   | 27                           | 37,5 |
| Загальна кількість        | 72                           |      |

Тільки при проведенні МРТ з парамагнетиком було можливим оцінити NPV (зона некрозу). На T2-33 ці зони неоднорідного, переважно гіпоінтенсивного MR-сигналу. На T133 ми відмічали гіперінтенсивний MR-сигнал, а після динамічного контрастування по периферії вузла неоднорідне накопичення парамагнетика.

Переважно в центрі строми лейоматозного вузла детектувалась ділянка відсутності накопичення парамагнетика у вигляді зони гіпоінтенсивного сигналу з чітким контуром, саме це і була зона некрозу (NPV). На рисунку 9.2 візуалізується чітко сформована зона некрозу (NPV) у вигляді гіпоінтенсивної однорідної зони з рівним чітким контуром. Сформована зона некрозу візуально майже співпадає з розміром лейоматозного вузла на МРТ знімку до проведення лікування. NPV 80 %.



Рис. 9.2. МРТ органів малого таза, T1 – 33 з використанням динамічного контрастування, сагітальна проекція. Лейоматозний вузол тіла матки після проведення процедури: чітко сформована зона некроза в проекції міоматозного вузла; гіперінтенсивний ендометрій, тіло матки.

Динаміка регресивних змін лейоматозних вузлів та тіла матки, як результат HIFU-впливу, представлені в таблиці 9.4. Регрес об'єму лейоміоми матки залежав від локалізації, об'єму та МР типу лейоматозного вузла. Аналізуючи отримані результати слід зауважити, що за місяць середній об'єм лейоматозних вузлів, які були піддані HIFU-впливу, майже не змінився та складав  $122 \text{ см}^3$ , тоді як через три місяці після лікування він склав –  $98 \text{ см}^3$ . Значного зменшення вузли зазнали через 6 місяців після лікування, їх об'єм в середньому склав  $61 \text{ см}^3$ .

Результати аналізу динаміки зменшення об'єму тіла матки, що є не менш важливим очікуваним результатом, засвідчили наступне: за перший місяць після втручання об'єм матки майже не змінився і, в порівнянні з середнім розміром до лікування  $342 \text{ см}^3$ , склав  $300 \text{ см}^3$ . За три місяці після лікування об'єм тіла матки зменшився до  $264 \text{ см}^3$ , а за шість місяців – до  $200 \text{ см}^3$ .

При оцінці вузла через 6 місяців після процедури, встановили, що в цей період відбувається значна редукція об'єму лейоміоми, що позитивно корелювало з клінічними проявами захворювання.

Таблиця 9.4

Динаміка регресивні зміни лейоматозних вузлів та тіла матки, як результат  
HIFU-впливу

| Параметр<br>(місяць)                   | Середнє                 | Медіана |
|--|-------------------------|---------|
| Питомий об'єм вузла (см <sup>3</sup> ) |                         |         |
| 1-й                                    | 122,4<br>СІ[94,2;150,5] | 82,9    |
| 3-й                                    | 98,7<br>СІ[74,9;122,5]  | 61,9    |
| 6-й                                    | 61,1<br>СІ[43,2;78,5]   | 37,2    |
| Питомий об'єм тіла матки               |                         |         |
| 1-й                                    | 300<br>СІ[253,2;347]    | 234,4   |
| 3-й                                    | 264,5<br>СІ[221;307,5]  | 202,8   |
| 6-й                                    | 200,4<br>СІ[167,8;233]  | 143,9   |

Таким, чином позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції залежить від його локалізації, об'єму та МР типу, що необхідно враховувати при відборі пацієнок для даного методу лікування. Терміни 1 та 3 місяці після ультразвукової абляції є недостатніми для об'єктивної променевої оцінки результату лікування, але є важливими для вибору подальшої тактики спостереження та лікування лейоміоми матки.

Позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції відзначена у всіх пацієнок, протягом 6 місяців об'єм вузла в середньому зменшився в два рази, а матки в 1,5 рази.

**Наукові праці, опубліковані за даними даного розділу:**

1. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Використання міфепростону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Здоров'я жінки. 2017;4(120):107-10 [380].
2. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Обухова ГЮ. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2017;4:82-5 [382].
3. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Ревенько ОО. Можливості негормональної терапії лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2018;3(41):3-6 [383].
4. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Реабілітація після оперативного лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Слово о здоров'ї. 2018;1:22-25 [384].
5. Флаксемберг МА. Особливості перебігу та лікування субмукозної лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):114-8 [385].
6. Karacharova IYu, Kozarenko TM, Flakseberg MA, Kornatska AG, Kondratiuk VK, Nikitina IM. Interdisciplinary interaction in maintaining the reproductive health in women with uterine leiomyoma. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74(5):1152-7 [386].
7. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ, Чубей ГВ, Россоха ЗІ. Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3(48):81-6 [373].
8. Флаксемберг МА. Результати комбінованого лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник. 2021;3: [387].
9. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ. Успіхи консервативної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з позиції генетичних

та імуногістохімічних досліджень. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2020;(37):158-64 [374].

10. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ. Спосіб лікування пацієнок з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки. Інформаційний лист. Київ, 2017; № 363. [388].

## АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Постійне зростання частоти ЛМ у жінок репродуктивного віку, негативний вплив на дітородний потенціал жіночого населення в умовах демографічної ситуації, що склалася в Україні, втрата жінками здатності до зачаття, виношування вагітності та народження здорового потомства має фатальні наслідки. Поряд з цим відзначається висока частота орган-видаляючих операцій у жінок репродуктивного віку із діагностовано ЛМ, що унеможлиблює реалізацію репродуктивної функції. Відсутність чітко визначених критеріїв діагностики швидкого росту та алгоритмів надання допомоги саме з точки зору збереження репродуктивного потенціалу обумовили проведення даного дослідження.

Для вирішення поставлених завдань з метою визначення стану проблеми на даний час на першому етапі проведено ретроспективний аналіз 7731 історій хвороб жінок, що лікувалися у відділенні гінекології Хмельницького обласного перинатального центру, і встановлено, що частота ЛМ склала в середньому 19,7 %. При цьому більше ніж половині жінок проводилися радикальні втручання (55,5 %) без тенденції до зниження, що негативно впливало на якість життя, призводило до ранньої менопаузи і не залишало шансів на можливість народити дитину тим, хто не реалізував репродуктивну функцію.

Згідно результатів ретроспективного аналізу 4510 історій хвороб пацієнток відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» ЛМ зустрічалася у 18,3 %. ЛМ, що потребувала оперативного лікування, не тільки розвивалася в більш молодому віці, але й жінки даної групи достовірно частіше потребували повторної госпіталізації в стаціонар в 19,5 % випадків. Серед хірургічних втручань переважали органозберігаючі операції (85,9 %).

Перевагу надавали лапаротомному доступу (42,6 %), що дозволяло максимально видалити вузли і ретельно ушити матку. При субмукозній локалізації вузлів використовували ГРС (13,4 %). Проте, кожній четвертій жінці (23,6 %) проведено радикальне втручання. Хоча ці жінки і виконали репродуктивну функцію, але видалення органа часто супроводжувалося певним психологічним дискомфортом та раннім наступленням менопаузи, що негативно впливало на якість життя. Тому, вивчення причин виникнення та розвитку ЛМ, особливо великих розмірів, що веде до необхідності хірургічного втручання є одним з актуальних завдань на сьогоднішній день, враховуючи демографічну кризу, відкладання народження дітей на більш пізній вік.

Безплідність при ЛМ зустрічалася у кожній четвертій пацієнтки, дещо частіше в ХГ (27,2 % проти 23,9 % в КГ). Виявлено певні відмінності в супутній патології по групах і вони швидше залежали від самої групи. Так, саме наявність супутніх ХЗЗОМТ, патології ендометрія і шийки матки у консервативній групі були причиною звернення за допомогою. А ЛМ в даній групі виявлялася при УЗД і протікала безсимптомно. Тоді як в ХГ саме ЛМ мала симптомний перебіг і була причиною звернення по допомогу. Великі розміри вузлів або особливості їх розташування відносно порожнини матки, зокрема деформація, обумовлювали клінічний перебіг, частіше призводили до анемії і потребували хірургічного видалення ЛМ. Вища частота ЗГЕ у жінок ХГ пояснюється тим, що саме операція є золотим стандартом встановлення даного діагнозу. А наявність більшої частоти доброякісних новоутворень яєчників залежала від того, що часто під час операції констатували функціональні ураження, які не фіксували в КГ.

Самою частою супутньою патологією органів малого тазу були запальні процеси геніталій, що обумовлено в першу чергу високою частотою даної групи захворювань. З іншого боку ХЗЗОМТ є одним із можливих чинників розвитку ЛМ. Встановлено, що лейоміома матки у жінок з супутніми запальними процесами геніталій розвивається на 5 років раніше і



найчастіше виявляється в активному репродуктивному віці 31-35 років, тоді як при відсутності ХЗЗОМТ пік захворюваності на ЛМ припадає на 41-45 років. Безплідністю жінки з ХХЗОМТ та ЛМ страждали в 6 разів частіше (53,2 %) порівняно із жінками з ізольованою ЛМ (9,1 %).

Для ЛМ, що потребує хірургічного втручання, характерний більш молодий вік, необхідність повторних госпіталізацій в кожному п'ятому випадку; більш часте поєднання з ЗГЕ та доброякісними утвореннями яєчників, що погіршує перебіг захворювання; а також наявність анемії у 15,4 %, що було достовірно частіше, ніж в консервативній групі.

Для жінок консервативної групи характерне більш часте поєднання з ХЗЗОМТ (39,9 %), патологією ендометрія (43,9 %) та шийки матки (20,0 %). І швидше наявність цієї супутньої патології обумовлювала клінічний перебіг захворювання і була причиною звернення за допомогою та супутньої безплідності. А ЛМ протікала без клінічних проявів і не мала тенденції до росту. І тому такий розподіл на групи є оптимальним для подальшого більш глибокого вивчення причин розвитку ЛМ та супутньої безплідності з метою розробки комплексу діагностично-лікувальних міроприємств для збереження та відновлення репродуктивної функції.

Часте поєднання ЛМ та ХЗЗОМТ, більш молодий вік таких хворих і висока частота безплідності саме у даного контингенту обстежених обумовили необхідність більш детального вивчення впливу запального процесу на розвиток та перебіг ЛМ з метою покращення репродуктивних результатів лікування даної патології.

З метою вивчення взаємозв'язку ЛМ і безплідності проведено детальний клініко-статистичний аналіз 336 історій хвороб жінок репродуктивного віку з ЛМ. Для подальшого аналізу жінки були розподілені на чотири групи в залежності від наявності безплідності і репродуктивних втрат: 1-а група – 63 хворих з первинною безплідністю, 2-а група – 52 жінки з вторинною безплідністю, 3-я група – 24 пацієнтки з репродуктивними втратами, 4-а група (порівняння) – 197 хворих без репродуктивних втрат і

безплідності. Середній вік по групах склав  $34,8 \pm 0,6$  років в 1-й,  $37,6 \pm 0,7$  років у 2-й,  $38,7 \pm 1,3$  років у 3-й та  $39,7 \pm 0,4$  років у 4-й групах. Жінки з безплідністю, як первинною, так і вторинною були достовірно молодшими порівняно з хворими 4-ї групи ( $p < 0,05$ ). Також ті, у кого не було жодної вагітності (1-а група) по віку достовірно відрізнялися від хворих, які втратили вагітність (3-я група). З отриманих результатів можна припустити, що у жінок 4-ї групи лейоміома матки виникла пізніше і вони встигли реалізувати репродуктивну функції до початку захворювання, а негативний вплив лейоміоми матки на репродукцію є значно суттєвішим.

Це підтверджують дані щодо віку виникнення захворювання. Так у жінок 1-ї групи середній вік початку захворювання склав  $29,2 \pm 0,7$  років, що було достовірно менше ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок інших груп, а саме: в 2-й групі вік початку захворювання склав  $32,4 \pm 0,8$  років, в 3-й групі  $34,3 \pm 1,5$  років, а в 4-й групі  $35,7 \pm 0,5$  років. При цьому тривалість захворювання мала протилежну тенденцію. Так, найдовше хворіли жінки з первинною безплідністю  $6,14 \pm 0,7$  років, чим достовірно відрізнялися від інших груп,  $p < 0,05$ . Жінки з вторинною безплідністю вважали себе хворими в середньому  $5,6 \pm 0,7$  років і це було достовірно довше порівняно з жінками групи порівняння (4-а група), де тривалість захворювання склала  $3,8 \pm 0,4$  роки. В групі з репродуктивними втратами жінки хворіли в середньому  $4,9 \pm 1,6$  років.

Тривалість безплідності в 1-й групі склала  $5,92 \pm 0,7$  років, а у 2-й групі  $5,3 \pm 0,7$  років. Це було менше, ніж захворювання лейоміомою матки, що підтверджує негативний вплив даного захворювання на реалізацію репродуктивної функції. Цікавим є те, середній вік перших пологів у 4-й групі склав  $22,9 \pm 0,5$  років, тобто в середньому майже за 13 років до виникнення лейоміоми матки.

Виходить, що наявність безплідності у жінок з лейоміомою матки залежить від віку, коли жінка планує вагітність. А відкладення реалізації репродуктивної функції на більш пізній вік, що зустрічається все частіше, є фактором ризику виникнення лейоміоми матки і як результат безплідності.

Наявність безплідності при ЛМ залежить від ранньої маніфестації захворювання. Визначення чинників, що призводять до раннього початку захворювання представляє інтерес щодо можливості попередження захворювання і вчасної діагностики. А також профілактики росту вузлів великих розмірів, які потребують оперативного лікування. Адже сама операція певною мірою є фактором ризику наступної безплідності і невиношування вагітності. Зокрема післяопераційний спайковий процес, неспроможність рубця на матці та ін.

З метою визначення факторів, що сприяють ранній маніфестації лейоміоми матки проаналізовано наявність супутньої патології. Встановлено, що ХЗЗОМТ є фактором ризику ранньої маніфестації лейоміоми матки. А на виникнення безплідності у даного контингенту впливає поєднання факторів. На це слід звертати увагу при обстеженні пацієнток. А саме у жінок з ХЗЗОМТ визначати можливі фактори ризику виникнення лейоміоми матки.

При порівнянні розмірів МВ у жінок різних груп виявлено, що для жінок з первинною безплідністю характерні лейоматозні вузли малих розмірів, при вторинній безплідності – середніх, для невиношування вагітності – великих, а розмір домінантного вузла більше 30 мм є несприятливим для виношування вагітності.

Цікавими є результати щодо частоти вузлів, які деформують порожнину матки (0-3 тип по FIGO). Достовірно частіше вони зустрічалися в групі з репродуктивними втратами (41,7%), а саме в три рази частіше ніж при первинній (12,7%,  $p < 0,05$ ) і в 2 рази ніж при вторинній безплідності (21,2%,  $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність лейоматозних вузлів, які деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм є критичним для невиношування вагітності. Отримані дані слід враховувати при плануванні тактики ведення хворих з лейоміомою матки.

Для жінок з безплідністю характерним є поєднання лейоміоми матки з хронічними запальними процесами органів малого тазу. Останні призводять до ранньої маніфестації лейоміоми матки і поглиблення патологічних станів.

Одним із механізмів розвитку безплідності може бути порушення рецептивності ендометрія, як за рахунок високої частоти хронічного ендометриту та і за рахунок порушень викликаних наявністю самої лейоміоми матки.

На другому етапі проведено комплексне обстеження 308 хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки, серед яких 192 хворих склали хірургічну (ХГ), а 116 пацієток – консервативну (КГ) групи. В обох групах переважали хворі з інтрамуральним розміщенням вузлів. Проте, в ХГ достовірно частіше зустрічалися субмукозні (17,2%) і субсерозні (38,5%) вузли, що логічно, так як саме наявність субмукозної та субсерозної ЛМ є показом до оперативного лікування незалежно від розмірів вузлів. В обох групах переважала множинна ЛМ (56,8% та 50,9%, відповідно). Щодо розмірів МВ у консервативній групі найчастіше зустрічалися вузли розмірами до 20 мм (41,4%) з поступовим зменшенням кількості хворих по мірі збільшення розмірів вузлів. У хірургічній групі у 33 жінок (17,2%) були вузли до 20 мм. Це жінки в основному з субмукозною локалізацією вузла. Або хворі з невеликими субсерозними вузлами, показаннями до операції у яких була не саме лейоміома матки, а інші супутні стани, такі як безплідність, кісти яєчників чи позаматкова вагітність і паралельно виконана консервативна міомектомія. А далі відбувається передбачуване зростання частки хворих від невеликих вузлів 21-30 мм у 6,3% до великого розміру домінантного вузла більше 50 мм у 54,1%. Так як саме розмір вузла обумовлював клінічний перебіг і необхідність оперативного втручання у даного контингенту пацієток.

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

Серед суб'єктивних скарг жінки обох груп найчастіше вказували на больовий синдром (52,6 % в ХГ та 50,9 % в КГ) та порушення менструального циклу (40,6 % та 44,0 %, відповідно). У жінок ХГ переважали рясні менструації (57,8 %), а для хворих КГ більш характерною була помірна крововтрата (49,1 %). Серед порушень менструальної функції найчастіше мали місце гіперполіменорея (43,8 % та 31,0 %), дисменорея (48,4 % та 44,8 %) та АМК (14,6 % та 9,5 %). Перименструальні кров'яністі виділення в два рази частіше виявляли у жінок КГ (21,6 %) проти 10,4 % ХГ,  $p < 0,05$ , що пов'язано з достовірно вищою частотою аденоміоза в даній групі.

Слід відзначити, що у кожній четвертій хворій хірургічної групи (23,4 %) та у кожній третій жінки консервативної групи (30,2 %) не було жодних скарг, тобто лейоміома матки протікала безсимптомно.

Що стосується фертильної функції, то безплідність мала місце у 40,6 % жінок. У жінок ХГ первинна та вторинна безплідність зустрічалися з однаковою частотою (22,9 % та 20,3 %, відповідно). В КГ в два рази частіше виявлено первинну безплідність (21,6 % проти 14,7 % вторинна безплідність).

У переважній більшості хворих в анамнезі були вагітності (67,2 % і 75,0 %). Перважали одні пологи (37,5 % та 34,5 %). Майже в два рази рідше жінки обох груп народжували вдруге (21,9 % та 19,8 %). Репродуктивні втрати мали місце у кожній п'ятій жінки з ЛМ (20,3 % і 16,4 %), серед яких найчастіше зустрічався мимовільний викидень, при чому в два рази частіше в ХГ (16,7 % проти 7,8 % в КГ,  $p < 0,05$ ). Це вказує на несприятливий вплив ЛМ саме великих розмірів або такої, що деформує порожнину матки, зокрема субмукозної локалізації, на перебіг і виношування вагітності.

У кожній третій жінки в анамнезі були штучні аборти (38,5 % та 33,6 %), що вказує на можливий зв'язок переривання небажаної вагітності з розвитком ЛМ.

Найчастіше жінки знали про наявність ЛМ протягом 1-2 років, а саме 24,5 % та 26,7 % жінок відповідно по групах. 3-4 роки хворіли 20,3 % та 16,4 % хворих. 5-9 років – 18,8 % та 18,1 %, а більше 10 років – 15,6 % та 18,1 %.

Кожна друга з обстежених хворих вказувала на перенесені дитячі інфекції (49,5 % та 51,7 %), а кожна третя відзначала часті ангіни та ГРВЗ (31,8 % та 34,5 %). Жінки ХГ достовірно частіше вказували на захворювання ШКТ (24,0 % проти 11,2 % в КГ,  $p < 0,05$ ), а також анемію (15,6 % проти 6,0 %) і захворювання сечовидільної системи (5,2 % проти 0,9 %). У жінок КГ частіше виявляли захворювання дихальної системи (12,9 % проти 7,3 %). Захворювання серцево-судинної системи та варикозне розширення виявляли в обох групах з однаковою частотою.

Серед оперативних втручань в анамнезі у обстежених пацієнток найчастіше це була апендектомія (18,8 % та 23,3 %). Кесарів розтин частіше мав місце у жінок КГ (11,2 % проти 4,7 % в ХГ). Операції на придатках матки та внутрішньоматкові втручання мали місце у кожної десятої жінки без відмінностей по групах. Консервативна міомектомія в анамнезі проводилася в 4,2 % випадків в ХГ та 4,3 % в КГ.

При бімануальному дослідженні у більшості хворих обох груп матка при пальпації була збільшена. У жінок КГ достовірно частіше розміри матки відповідали 5-6 тижням вагітності (47,4 % проти 13,5 % в ХГ,  $p < 0,05$ ). Тоді як у жінок ХГ достовірно частіше виявляли збільшення матки більше 11 тижнів вагітності (31,8 % проти жодного випадку в КГ). Слід зазначити, що в КГ переважали розміри матки до 7-8 тижнів вагітності, тоді як в ХГ після 9 тижнів вагітності. У більшості хворих матка при пальпації була обмежено рухомою (57,8 % та 60,4 %), неоднорідною по консистенції (64,0 % та 62,1 %), і бугристою (достовірно частіше в ХГ 62,5 % проти 47,4 % в КГ,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, клінічний перебіг ЛМ та необхідність того чи іншого виду лікування обумовлена в першу чергу розмірами та розміщенням МВ. Більшість хворих обох груп були до 40 років в активному репродуктивному віці. Клінічними проявами ЛМ найчастіше були больовий синдром та порушення менструальної функції у вигляді надмірних менструацій, АМК та дисменореї. Рідше виявляли диспареунію та порушення функції тазових органів.

У переважної більшості хворих в анамнезі були вагітності, що завершувалися пологами, частіше одними. Репродуктивні втрати мали місце у кожної п'ятої жінки з ЛМ. Найчастіше зустрічався мимовільний викидень, при чому в два рази частіше в ХГ, що вказує на несприятливий вплив ЛМ саме великих розмірів або такої, що деформує порожнину матки, зокрема субмукозної локалізації, на перебіг і виношування вагітності. У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти, що вказує на можливий зв'язок переривання небажаної вагітності з розвитком ЛМ.

Для жінок ХГ більш характерним був ізольований перебіг ЛМ, яка обумовлювала клінічну симптоматику. Тоді, як ЛМ у консервативній групі частіше поєднувалася з іншими гінекологічними захворюваннями, такими як ХЗЗОМТ, аденоміоз, патологія ендометрія та шийки матки. При цьому в ХГ ЛМ частіше протікала на фоні захворювань ШКТ, сечовидільної системи і призводила до розвитку анемії.

У 40,6 % жінок з лейоміомою матки спостерігалася безплідність, частіше первинна у групі жінок, яким проведено хірургічне втручання, рідше – у жінок, які одержували консервативну терапію.

Всі обстежені жінки з ЛМ відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту, відзначали порушення спроможності виконувати певну роботу або навчання. Наявність шести з дев'яти критеріїв дозволяє говорити про депресивні зміни у даного контингенту хворих. Особливо характерні такі ознаки як пригнічений настрій; втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія); неспроможність зосередитися; втома або втрата енергійності; безсоння або сонливість; суттєве збільшення або зменшення ваги тіла.

Для пацієнток з ЛМ в репродуктивному віці характерна замаскована (41,2 % та 44,0 %, відповідно по групах) та легка депресія невротичного генезу (28,1 % та 36,2 %, відповідно). Більш глибокі зміни – істинно депресивний стан було виявлено частіше у жінок ХГ (22,9 % проти 10,3 % в КГ,  $p < 0,05$ ), що потребувало невідкладних заходів корекції психологічного

стану. Відсутність депресії за ЛМ встановлено менше ніж у 10 % жінок, а саме у 7,8 % та 9,5 % пацієток, відповідно.

Переважає більшість хворих з ЛМ незалежно від групи мали невротичні прояви від низького рівня до високого, найчастіше в обох групах невизначеного, коли емоційні переживання коливаються між негативними і позитивними (29,2 % та 30,2 %). Високий рівень невротизації (висока за абсолютними величинами, не за негативною оцінкою), при якому може спостерігатись емоційна збудливість, що переходить до негативних переживань (тривожність, напруженість, роздратованість, підвищена подразливість), був виявлений у 5,2 % та 3,4 % жінок. Значну роль в цьому можуть відігравати як «внутрішні», так і «зовнішні» фактори. Крайній рівень невротизації може бути проявом дезадаптованості в загально-соціальному плані.

Низький рівень невротизації у вигляді емоційної стійкості, спокою, оптимізму рідко виявляли у жінок з ЛМ, в два рази частіше в КГ (12,1 % проти 5,2 % в ХГ), що може свідчити про продуманий, пережитий страх і чітко визначений подальший шлях. Такі стани також виявляються після тривалої психокорегуючої терапії.

Проведені дослідження якості життя показали, що пацієнтки з ЛМ мали порушення психоемоційного стану. Дуже високий та високий рівень тривожності є підґрунтям для розвитку більш значних змін – неврозів, астеничних синдромів та, в подальшому, психосоматичної патології. Тому, враховуючи виявлені значні зміни, до лікування даної категорії пацієнтів потрібно підходити з урахуванням індивідуальних особливостей хворої, її сімейного анамнезу та психосоматичних змін з використанням психокоригуючої терапії.

При проведенні активного клінічного та сонографічного мамологічного скринінгу патологія МЗ виявлена у 83,8 % жінок з ЛМ. Висока частота поєднання ЛМ з патологією МЗ вказує на важливе значення активних скринінгових обстежень МЗ у даного контингенту жінок. При цьому дещо



частіше ДДМЗ встановлено у групі жінок з ЛМ великих розмірів (90,1 % проти 73,3 % в КГ).

Головними клінічними проявами ДДМЗ були масталгія (41,6 % та 37,6 %) та виділення з сосків (45,1 % та 41,2 %), які були серозними у 20,5 % обстежених жінок, молочними (галакторея) – у 21,7 % хворих, гноєвидними – в 1,6 % випадків. У 73,6 % жінок виявляли дифузні форми ДДМЗ, серед яких переважала дифузна фіброзна мастопатія (36,4 %), у 12,0 % пацієнток мав місце залозистий компонент (аденоз), а у 25,2 % хворих – кістозна форма мастопатії без відмінностей по групах. Фіброаденоми в два рази частіше виявляли у жінок ХГ (20,2 % проти 9,4 % в КГ,  $p < 0,05$ ). Кісти МЗ виявлено у 12,1 % та 9,4 % випадків відповідно.

В обох групах визначалися надзвичайно різноманітна і майже однакова за частотою патологія МЗ, зокрема дифузна, що пояснюється спільними глибокими патогенетичними механізмами розвитку доброякісних захворювань органів репродуктивної системи, а саме ЛМ, незалежно від розмірів МВ. В залежності від виду мастопатії достовірні відмінності спостерігалися лише при виявленні вузлових форм патології МЗ, зокрема фіброаденом – у 20,2 % жінок ХГ проти 9,4 % випадків в КГ.

Звертає на себе увагу кількість виявлених лімфатичних вузлів у кожній четвертій пацієнтки – 25,4 % та 23,5 %, що потребує додаткового обстеження та осмислення в порівнянні з мікробіологічним та цитологічним дослідженням виділень з МЗ для можливого виділення запального предиктора. Цікаво, що 72,9 % обстежених жінок не мали суб'єктивних скарг з приводу патології МЗ і лише 21,3 % хворих виявили її при самообстеженні.

Таким чином, ЛМ у жінок репродуктивного віку часто поєднується з ДДМЗ, а саме у 83,8 % випадків, з незначною перевагою серед жінок з великими МВ, що потребують хірургічного лікування. Серед різноманітної патології МЗ переважають дифузні форми мастопатії (73,6 %) з переважанням фіброзного компоненту (36,4 %) без відмінностей по групах. Досить часто виявляється вузлова патологія МЗ, при чом фіброаденоми в два рази

частіше у жінок, що потребують хірургічного лікування (20,2 % в ХГ проти 9,4 % в КГ), що може вказувати на більш глибокі порушення у жінок саме цієї групи. Тому в алгоритм обстеження жінок з лейоміомою матки повинен обов'язково входити активний клінічний сонографічний скринінг МЗ, консультація мамолога з наступним формуванням груп ризику з розвитку мамологічної патології.

УЗ дослідження органів малого тазу показало, що середні параметри тіла матки в групах з ЛМ перевищували показники контрольної групи в 3,2 рази в ХГ і в 1,3 рази у КГ. Розміри тіла матки у обстежених жінок ХГ коливалися в значних межах і відповідали 5-18 тижням «умовної вагітності». Більш як у 25,0 % жінок ХГ розміри матки перевищували 10 тижнів вагітності. У пацієток КГ групи в 44,0 % випадків спостерігались нормальні розміри матки, у решти (56,0 %) загальні розміри коливались в межах 5-8 тижнів «умовної вагітності». Розміри домінантного МВ в ХГ групі коливались від 45 мм до 90 мм, і становили в середньому 67 мм, в КГ – від 15 мм до 42 мм, в середньому – 29 мм. Об'єм матки у жінок ХГ був достовірно більшим порівняно з жінками КГ та контрольної групи, ( $p < 0,05$ ), що є закономірним.

Під час проведення УЗД в В-режимі були виявлені: поодинокі та/або численні дрібні МВ, розмір яких не перевищував 20 мм; поодинокі великі вузли, частіше з інтрамуральним та інтрамурально-субсерозним розташуванням, розміри яких перевищували 30 мм та численні великі вузли з різноманітним розташуванням. В більшості випадків у обстежених жінок МВ визначались як гіпоехогенні однорідні утворення округлої форми з рівним чітким контуром та сполучнотканинною капсулою. В 1,9 % випадків відзначалися МВ неправильної форми за рахунок утворення конгломератів. У 26,9 % пацієток МВ були, розмірами від 50 мм і в них визначалися ділянки некрозу та дегенерації, у вигляді анехогенних (кістозних включень) і гіперехогенних включень. В одному випадку МВ являв собою округле утворення, розмірами в діаметрі більше 150 мм з анехогенним вмістом. Під

час оперативного втручання виявилось, що вузол зазнав повну кістозну дегенерацію і містив у собі до 1,5 л рідини.

В більшості випадків (49,0 %) локалізація МВ була інтрамуральна з центральним ростом, при цьому не змінювалась конфігурація матки зовні та не відбувалась деформація її порожнини. В той час, як інтрамуральні вузли з центріпетальним ростом деформували порожнину матки в 13,9 % випадків, а центріфунгальним – у 35,1 % обстежених – її контур.

За наявності тільки окремих дрібних субсерозних вузлів, у 12,0 % обстежених жінок вони виявлялись в області дна, частіше на тонкій основі (ніжці). За даними УЗД дрібні субсерозні вузли, що локалізувалися в проекції придатків, мали затруднення при дифдіагностиці з яєчниками. В окремому випадку субсерозний вузол з частковою кістозною дегенерацією імітував ендометріюідне утворення в яєчнику.

У 22,1 % жінок міометрій мав, окрім вогнищевої неоднорідності, ще і дифузну, за рахунок наявності в міометрії ехо (+) та ехо (-) утворень, що трактували, як поєднання ЛМ та ендометріозу матки.

У 77,9 % обстежених жінок з ЛМ спостерігався овуляторний цикл, при цьому у 55,8 % із них визначалась НЛФ. Це мало віддзеркалювання у недосягненні доміантним фолікулом розміру 18 мм з наступною його атрезією та/або наявністю жовтого тіла, розмірами до 15 мм. Яєчники мали звичайну структуру без патологічних включень. Полікістозно змінені яєчники були не характерні для жінок з ЛМ.

Часто у обстежених жінок визначалась дискоординація між станом ендометрія та ростом овуляторного фолікула, при цьому у 3-х шарового ендометрія визначався гіперехогенний ободок, в той час, як доміантний фолікул не досягав мінімального розміру і зазвичай потім мав зворотній розвиток (тобто овуляція взагалі не відбувалась) і, навпаки, в ранній проліферативній фазі виявлявся доміантний фолікул більше 25 мм та витончений незрілий ендометрій.

Хронічна ановуляція та/або НЛФ у обстежених жінок могла бути обумовлена наявністю хронічного запального процесу в ОМТ, що також визначалось за даними УЗД. Характер ендометрія змінювався при тривалому запальному процесі, при цьому змінювався його контур, структура та ехогенність. В проведених дослідженнях виявлені ультразвукові ознаки хронічного ендометриту у 34,1 % жінок, а саме нерівний контур ендометрія, відсутність його трансформації протягом МЦ, неоднорідність структури (наявність кістозних порожнин, ехо (+) включень різного розміру та кількості), що відповідало поліповидним утворенням в порожнині матки, а також патологічним зрощенням (синехіям).

Водночас у частини обстежених жінок з ЛМ була констатована невідповідність ендометрія фазі МЦ, так у 29,9 % жінок спостерігали потовщений гіперехогенний ендометрій, що свідчить про відсутність його трансформації протягом цикла, а у 17,9 % жінок визначалось потовщення ендометрія та ехо (-) кістозні включення від 2 мм до 5 мм, що могло відповідати різним видам гіперплазії ендометрія. Виражених анатомічних змін маткових труб у обстежених жінок не виявлялось. Маткові труби визначались у вигляді закритих сактосальпінксів лише у 8,1 % жінок.

За даними доплерометричного дослідження виявлено 4 типи ангіоархітекtonіки МВ: аваскулярні вузли – з відсутністю кровообігу в самому вузлі та по периферії; вузли з периферичною васкуляризацією – з наявністю огинаючих судин по периферії вузла; вузли зі змішаною васкуляризацією – з наявністю як огинаючих, так і внутрішньовузлових судин; вузли з центральною васкуляризацією – з наявністю тільки внутрішньовузлових судин.

При найбільших розмірах матки виявлено змішаний і центральний тип ангіоархітекtonіки, що може свідчити про виражений проліферативний потенціал міометрія при даних типах ангіоархітекtonіки матки. Мінімальні МВ в обох групах відзначалися при аваскулярних типах кровообігу.

Порівняно з аваскулярними МВ, вузли, що мали периферичний або змішаний типи кровопостачання мали більший розмір у 2-3 рази, відповідно.

У 19,8 % пацієток, коли тривалість захворювання склала декілька років, а ЛМ майже не змінювалась у розмірі, ми спостерігали помірне кровопостачання частіше з периферичним типом кровотоку, у той час, як нещодавній дебют захворювання зі значним прогресуючим ростом вузлів, як правило, супроводжувався підвищеною перфузією вузлів та змішаним типом кровотоку. За наявності вузла, що перевищував у діаметрі 50 мм у 4,5 % жінок, спостерігався периферичний кровоток з аваскулярним вузлом у середині, при цьому виявлялась різна ступінь його дегенерації. Що підтверджує дані деяких авторів, що характер та інтенсивність кровотока МВ має прогностичне значення стосовно росту та морфологічної природи [162, 249, 351].

При оцінці ступеню васкуляризації МВ встановлено, що кровопостачання в деяких випадках залежить від локалізації вузлів і має більшу ступінь при субсерозній локалізації, що збігається з даними літератури [277].

За даними кровопостачання в маткових артеріях (МА) достовірної різниці в обох групах не було. При порівняльному аналізі максимальної систолічної швидкості ( $C_{max}$ ) та ІР у жінок ХГ та групи контролю відзначаються явні відмінності даних показників. Збільшення  $C_{max}$  в МА зі зниженням в них ІР свідчить про посилення кровообігу в судинному басейні матки на тлі МВ. Так,  $C_{max}$  в МА позитивно корелювала з кількістю МВ ( $r=0,5$ ) та об'ємом матки ( $r=0,8$ ), що підтверджується даними літератури [353].

Таким чином, ультразвукове дослідження матки при ЛМ являється високоінформативним неінвазивним методом, що допомагає встановити наявність, розміщення, структуру та розміри ЛМ, а також виявити супутню патологію ОМТ, що необхідно враховувати при виборі тактики ведення даного контингенту пацієток. Визначення якісних та кількісних показників

кровообігу при вузловій трансформації матки дозволяє отримати інформацію про активність росту ЛМ, що необхідно з метою прогнозу подальшого розвитку процесу. Ехографічна та доплерометрична оцінка ЛМ поряд з особливостями васкуляризації в діагностичному алгоритмі ЛМ допомагає диференційовано підходити до вибору методу лікування (консервативного або хірургічного).

При проведенні метросальпінгографії відмінностей між групами по стану матки, труб та розподілу контрасту в черевній порожнині нами не виявлено. Для жінок з ЛМ характерними були неправильна порожнина матки (по 44,4 % у кожній групі), наявність дефектів наповнення (33,3 % в ХГ та 37 % в КГ). Розширення порожнини матки дещо частіше виявляли у жінок з великими розмірами вузлів (33,3 % в ХГ проти 22,2 % в КГ). Тоді як нерівність контурів матки була більш характерною для жінок КГ (44,4 % проти 27,8 % в ХГ). Що стосується маткових труб, то вони були непрохідними або затруднена прохідність частіше зустрічалися у жінок КГ. Так, частково прохідні маткові труби за даними метросальпінгографії були у кожної шостої жінки (16,7 %) в ХГ і у кожної четвертої (25,9 %) в КГ, а непрохідність маткових труб мала місце у кожній третью хворої (33,3 %) в КГ проти 16,7 % хворих в ХГ. Це вказує на поєднання ЛМ та трубного фактору при безплідності у жінок з невеликими розмірами вузлів, тоді як за великих вузлів, саме вони можуть сприяти безплідності без супутнього трубного фактора.

Відсутність виходу контрасту відображало частоту непрохідності маткових труб і відповідно частіше виявляли в КГ. А обмеженість його спайками зустрічалася досить часто в обох групах, а саме у 44 % хворих ХГ і у більшості жінок КГ (51,9 %), що вказує на супутній перитонеальний фактор безплідності.

Таким чином, МСГ є доступним інформативним методом щодо визначення стану порожнини матки і маткових труб у жінок з ЛМ і супутньою

безплідністю, дозволяє більш чітко встановити фактори безплідності і виважено підходити до вибору тактики ведення пацієнтів.

За даними гістероскопії неправильну форму порожнини матки достовірно частіше виявляли у жінок в ХГ (56,8 % проти 26,5 % в КГ,  $p < 0,05$ ), що обумовлено більшими розмірами вузлів або їх розміщенням. Так, субмукозні вузли деформували порожнину матки у 25,4 % хворих в ХГ проти 1,0 % в КГ,  $p < 0,05$ . Інтрамуральні вузли з центрипетальним ростом, що деформують порожнину матки також достовірно частіше виявляли у жінок ХГ, а саме у 37,3 % проти 22,4 % в КГ,  $p < 0,05$ . Нерівний рельєф стінок порожнини матки відзначався досить часто, з однаковою частотою по групах, (43,2 % та 53,1 %).

Супутня гіперпроліферативна патологія зустрічалася часто, при чому достовірно частіше в КГ (гіперплазія едометрія – 21,4 % проти 9,3 % в ХГ,  $p < 0,05$ ; поліпи – 74,5 % проти 39,8 %,  $p < 0,05$ ).

Як бачимо, гістероскопія є інформативним методом діагностики стану порожнини матки та виявлення супутньої внутрішньоматкової патології. Що дозволяє більш виважено підходити до вибору лікування, особливо у жінок з ЛМ невеликих розмірів. Як показали наші дослідження, ЛМ, що потребує оперативного лікування, частіше деформує порожнину, обумовлює клінічний перебіг захворювання і є фактором, який сприяє безплідності. Тоді як при ЛМ невеликих розмірів, клініка захворювання і безплідність обумовлені швидше супутньою патологією, такою як поліпи і/або гіперплазія ендометрія, а також трубний фактор, обумовлений запальними процесами геніталій.

При вивченні стану мікробіоценозу у жінок із лейоміомою матки методом бактеріоскопії були виявлені дисбіотичні порушення, які проявлялись неспецифічним вагінітом та бактеріальним вагінозом. Так, у жінок ХГ неспецифічний вагініт виявлено у 35,4 %, а вагіноз – у 20,3 % хворих. У хворих КГ ці показники відповідно склали 41,1 % та 24,1 %. Серед виділеної мікрофлори з найбільшою частотою реєструвались представники кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості, а саме стафілокок епідер-

мальний з гемолітичними властивостями у 43,2 % та у 47,4 %, що було достовірно частіше ніж у здорових жінок (3,3 %,  $p < 0,05$ ). *Str. faecalis* виявляли у 29,2 % та у 23,3 %, *E.coli* – 21,9 % та 21,6 %, гриби р. *Candida* – 30,2 % та 21,6 %.

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

Щодо кількісного складу показників контамінації піхви потенційно патогенною мікрофлорою, то у більшості обстежених вони визначалися у концентраціях  $\lg 2,0$  КУО/мл –  $\lg 5,0$  КУО/мл. При цьому патогенна флора виявлялася в достовірно вищих концентраціях порівняно зі здоровими. Так, середня концентрація *St. epidermidis* з гемолітичними властивостями у жінок з ЛМ склала  $3,70 \pm 0,18$  КУО/мл в ХГ та  $3,92 \pm 0,22$  КУО/мл в КГ проти  $2,28 \pm 0,12$  КУО/мл у здорових,  $p < 0,05$ . *St. aureus* виявляли у жінок з ЛМ у високих концентраціях ( $4,11 \pm 0,19$  КУО/мл та  $4,21 \pm 0,24$  КУО/мл, відповідно) проти жодного випадку серед здорових жінок. Ентеробактерії у високих концентраціях, що свідчило про значні зрушення в мікроекології статевих шляхів, виявлено у жінок КГ: *Str. faecalis*  $3,51 \pm 0,36$  КУО/мл, що було достовірно вище показника здорових жінок  $2,44 \pm 0,27$  КУО/мл,  $p < 0,05$ . *Enterobacter spp.* в даній групі виявлено у концентрації  $5,11 \pm 0,23$  КУО/мл, що було достовірно вище порівняно з жінками ХГ ( $2,86 \pm 0,40$  КУО/мл) та здоровими ( $2,43 \pm 0,16$  КУО/мл),  $p < 0,05$ .

Що стосується нормальної мікрофлори, то тут спостерігається протилежна картина. Так, середня концентрація *St. epidermidis* у здорових була достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) порівняно з жінками з ЛМ і склала  $3,21 \pm 0,11$  КУО/мл проти  $2,38 \pm 0,38$  КУО/мл в ХГ та  $2,17 \pm 0,17$  КУО/мл в КГ. *St. saprophiticus* в достовірно нижчих концентраціях висівали у жінок ХГ порівняно зі здоровими, а саме  $2,51 \pm 0,25$  КУО/мл проти  $3,80 \pm 0,37$  КУО/мл,



$p < 0,05$ . А також в два рази нижчими були кількісні показники висіву *Lactobacillus spp.* у жінок з ЛМ ( $3,96 \pm 0,35$  КУО/мл та  $3,56 \pm 0,39$  КУО/мл по групах обстежених відповідно) проти здорових ( $6,88 \pm 0,54$  КУО/мл,  $p < 0,05$ ).

Серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, найчастіше виявляли уреоплазмоз: 27,6 % та 37,9 %. Хламідіоз достовірно частіше виявляли у хворих ХГ (16,7 % проти 6,9 % у КГ,  $p < 0,05$ ).

У хворих ХГ достовірно частіше порівняно з жінками КГ виявляли цитомегаловірус (53,1 % проти 27,6 %) і папіломавірус (22,9 % проти 6,0 %). Наявність вірусу герпесу 2 типу частіше встановлено у жінок КГ (56,0 % проти 37,5 % в ХГ,  $p < 0,05$ ).

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

Таким чином, згідно отриманих даних ЛМ розвивається на фоні значного порушення мікроекології статевих органів, яке проявлялося у більшості хворих наявністю неспецифічного вагініту та бактеріального вагінозу, збільшенням частоти та концентрації патогенної флори (стафілококів та стрептококів з гемолітичними властивостями, ентеробактерій), ПСШ (уреоплазмоз, хламідіоз, вірусні інфекції) у вигляді двох-трьох компонентних асоціацій та відсутністю або низькою концентрацією нормальної мікрофлори. При цьому для хворих ХГ більш характерна вища частота хламідіозу, цитомегало- та папіломавірусу, тоді як в КГ достовірно частіше виявляли вірус герпесу 2 типу та ентеробактерії.

У жінок обох досліджуваних груп було встановлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, що характеризувалося достовірним зниженням функції поглинання нейтрофілів (за показниками активності фагоцитозу) майже в два рази до  $31,4 \pm 2,8$  % у ХГ та до  $34,2 \pm 4,6$  % в КГ, проти  $70,2 \pm 2,3$  % у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Виявлено також достовірне

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

У жінок з ЛМ в сироватці крові відзначалося суттєве підвищення концентрації Ig G ( $12,38 \pm 0,41$  г/л та  $12,74 \pm 0,38$  г/л проти  $9,5 \pm 0,20$  г/л в контрольній групі,  $p < 0,05$ ) та Ig A ( $3,74 \pm 0,26$  г/л та  $3,15 \pm 0,18$  г/л проти  $1,60 \pm 0,10$  г/л в 3-й групі,  $p < 0,05$ ). Середні показники концентрацій Ig M в сироватці крові не відрізнялись по групах.

Концентрація лізоциму у сироватці крові жінок з ЛМ були достовірно вищими за аналогічний показник контрольної групи ( $0,042 \pm 0,009$  г/л та  $0,053 \pm 0,004$  г/л проти  $0,018 \pm 0,002$  г/л).

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

концентраціях ( $0,38 \pm 0,11$  г/л та  $0,35 \pm 0,09$  г/л, відповідно), тоді як у жінок контрольної групи в цервікальному слизу Ig M не виявлявся в жодному випадку. Концентрація лізоциму у цервікальному слизу обстежених пацієнток не відрізнялася від здорових жінок.

Таким чином, при вивченні стану системного та локального імунітету у жінок з лейоміомою матки було встановлено, що дана патологія перебігає на тлі суттєвих порушень функціонування імунної системи, що полягало у активації специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, достовірному підвищенні сироваткових концентрацій Ig G, Ig A та лізоциму порівняно зі здоровими жінками.

При дослідженні концентрації ФСГ в динаміці менструального циклу було встановлено, що в фолікулінову фазу менструального циклу (7-й день) середні показники ФСГ у жінок з ЛМ не відрізнялись від показника контрольної групи. Проте, в середині менструального циклу (14-й день) у жінок з ЛМ не відзначалось суттєвого зростання концентрації ФСГ, яке є характерним для фізіологічного преовуляторного періоду ( $8,4 \pm 1,2$  МО/л та  $8,6 \pm 1,3$  МО/л відповідно проти  $14,2 \pm 1,8$  МО/л в контрольній групі,  $p < 0,05$ ).

При дослідженні концентрацій ЛГ в динаміці менструального циклу у обстежених жінок було встановлено, що на 7-й день менструального циклу його середні показники у жінок з лейоміомою матки відповідали показнику здорових жінок. В перiovуляторний період (14-й день) відзначалось підвищення секреції ЛГ у жінок обох досліджуваних груп ( $11,9 \pm 2,1$  МО/л та  $12,3 \pm 1,5$  МО/л, відповідно), проте він не досягав показника групи контролю, який становив  $16,7 \pm 1,1$  МО/л, ( $p < 0,05$ ), що свідчить про можливе порушення процесу овуляції. В лютеїнову фазу менструального циклу (21-й день) концентрація ЛГ у жінок з ЛМ відповідала показнику контрольної групи.

Середні показники концентрації пролактину у жінок з лейоміомою матки обох груп суттєво не відрізнялись від показника контрольної групи, проте аналіз індивідуальних показників концентрацій пролактину жінок з

лейоміомою матки встановив, що у 13,3 % жінок з ЛМ відзначалась гіперпролактинемія із підвищенням його концентрації  $> 25$  нг/мг.

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

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

Середній показник концентрації тестостерону у жінок з ЛМ відповідав показнику здорових, проте у 13,3 % жінок відзначалось абсолютне збільшення показника сироваткової концентрації тестостерону, що мало місце у жінок з супутнім синдромом полікістозних яєчників. Концентрації ДЕАс у жінок з ЛМ не відрізнялися від здорових. У 13,3 % жінок відзначалось його абсолютне збільшення, що мало місце у жінок з супутнім синдромом полікістозних яєчників та свідчило про змішану гіперандрогенію як яєчникового, так і наднирничкового генезу. При визначенні сироваткових концентрації 17-оксіпрогестерону не виявлено достовірної різниці між показниками по групам.

Середній показник концентрації кортизолу у жінок з ЛМ також достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи. Проте у 21,7 % жінок відзначалось відносне перевищення середнього показника концент-

рації кортизолу, що може свідчити про роль хронічного стресу як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов ЛМ.

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

Таким чином, проведені дослідження гормонального гомеостазу у жінок з лейоміомою матки визначили певні особливості у функціонуванні гіпофізарно-яєчникової системи. Встановлено, що наявність ЛМ асоціювалась з відсутністю преовуляторного піку ЛГ та ФСГ, зростанням концентрації естрадіолу в фолікулінову фазу менструального циклу, а також зростання концентрацій прогестерону в перiovуляторний період, що сприяє порушенню процесів овуляції.

Наявність субклінічного гіпотиреозу встановлено у 23,3 % жінок з лейоміомою матки, а гіперандрогенія змішаного генезу – у 13,3 % жінок. Відносно підвищення концентрації кортизолу у 21,7 % жінок з лейоміомою матки свідчить про наявність хронічного стресу, як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов лейоміоми матки.

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

В результаті морфофункціональних та імуногістохімічних досліджень встановлено, що проста лейоміоми матки спостерігалась у 36,7 % пацієток. Ще у 36,7 % пацієток з ЛМ крім ознак простої міоми визначалися вогнища клітинної. Клітинну міому матки виявлено у кожній п'ятій жінки (20 %).

Також у 1 пацієнтки (3,4 %) було виявлено епітеліоїдну міому матки і у 1 жінки (3,4 %) – судинну.

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

Таким чином, для жінок із ЛМ характерні патологічні зміни в структурах ендометрія у вигляді морфологічних ознак хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, простої та комплексної неатипової гіперплазії ендометрія, невідповідності розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, які можуть мати негативний вплив на імплантацію бластоцисти чи провокувати невиношування вагітності й призводити до репродуктивних втрат.

Під час гістологічного дослідження лейоміоматозних вузлів від жінок, які отримували перед операцією протизапальну терапію, в більшості випадків спостерігали наявність лейоміоми простого типу (54,3 %). У 37,1 % жінок поряд з ознаками простої ЛМ визначалися вогнища клітинної. Клітинну міому виявлено тільки у 8,6 % пацієнток. Що стосується дослідження ендометрія, то у жінок з ЛМ і супутніми ХЗЗОМТ хронічний ендометрит виявляли в 68,6 % випадків, поліпи ендометрія – у 28,6 % хворих, що було достовірно нижче, ніж без проведення лікування (60,5 %,  $p < 0,05$ ). Гіперплазію ендометрія діагностовано гістологічно у 45,7 % жінок, а невідповідність дню менструального циклу у 20,0 % пацієнток.

Таким чином, після проведеної протизапальної терапії наявність клітинної міоми матки зменшується майже в три рази з 20 % до 8,6 %, і відповідно майже вдвічі зростає кількість випадків з простою міомою матки з 36,7 % до 54,3 %. А також достовірно нижчою була кількість жінок з

поліпами ендометрія, що розширює можливості подальшого медикаментозного лікування.

У жінок після гормональної терапії у лейоматозних вузлах були виявлені вогнища дистрофії гладко-м'язових клітин, вогнища некрозу та набряку, що свідчило про порушення кровообігу в судинах та порушення трофіки.

Дослідження експресії рецепторів статевих гормонів в тканинах лейоміом показали наявність нерівномірної експресії рецепторів естрогенів та прогестерону в ядрах гладком'язових клітин. Експресія рецепторів естрогенів коливалася від 20 % до 80 %, як до лікування так і після. Але, до лікування спостерігались випадки коливань від зниження до 10 % та підвищення до 90 %, що вказує на дисхроноз рецептивності в лейоматозних вузлах. А після проведеної гормональної терапії відзначалася більш однорідна експресія рецепторів естрогенів в межах 20-80 %.

Експресія рецепторів до прогестерону в ядрах гладком'язових клітин лейоміом коливалася в межах від 40 % до 90 % до лікування та була більш однорідною від 50 % до 80 % після гормональної терапії. Якщо порівнювати різні типи лейоміом, то більший відсоток рецептивності був виявлений в лейоматозних вузлах клітинного типу з вогнищами 50 % – 90 %. Тобто, рецептивність лейоматозних вузлів до рецепторів прогестерону та естрогенів була нерівномірною, вогнищева з однаковою відносною кількістю експресії в ядрах структур лейоміом.

Що стосується експресії проліферативного маркера Кі-67, то у жінок з ЛМ він виявляється у вигляді вогнищ (1-2-5) в лейоматозних вузлах. Після лікування значно рідше, лише в 1 ядрі, що вказує на позитивний вплив гормональної терапії щодо зниження проліферативного потенціалу ЛМ, зокрема вузлів.

У хворих із ЛМ визначається виразна експресія TNF- $\alpha$  2-3 бали в цитоплазмі клітин лейоміоми. При цьому спостерігали нерівномірний розподіл інтенсивності експресії цього маркера в тканинах лейоміоматозних

вузлів протягом різних фаз менструального циклу: більш виразна експресія TNF- $\alpha$  (2-3 бали) спостерігалась в цитоплазмі клітин протягом проліферативної фази в порівнянні із помірною цитоплазматичною експресією TNF- $\alpha$  (2 бали) в клітинах лейоміоматозних вузлів в секреторну фазу. Після проведення протизапальної терапії відзначалось зниження експресії TNF- $\alpha$  залежно від типу лейоміоми матки. Так, у хворих із простою лейоміомою матки експресія TNF- $\alpha$  була помірною (2 бали), а за наявності клітинної лейоміоми була знижена до 1-2 балів в цитоплазмі клітин цього типу лейоміоми. Зниження експресії TNF- $\alpha$  спостерігалось і в цитоплазмі епітеліальних клітин ендометрія (1 бал), з дещо більш вираженою інтенсивністю забарвлення (1-2 бали) в мембранних структурах епітелія залоз вогнищево.

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

Виявлені зміни в рівнях маркерів апоптозу Ki-67 та p53, а саме: у пацієнток, що отримували гормональну терапію рівень цих маркерів в ендометрії наближався до нормальних рівнів експресії. Однак, в лейоматозних вузлах він не мав суттєвих зрушень після гормональної терапії.

Також після гормонального лікування в частині випадків виявлено лейоміоми з вогнищами дистрофії гладком'язових клітин, набряку та некрозу, що свідчить про порушення кровообігу в судинах та порушення трофіки у вузлах після проведеної медикаментозної передопераційної підготовки, і в подальшому потребує обов'язкового подальшого оперативного лікування. Такі зміни відзначалися після використання аГн-РГ



з метою передопераційної підготовки, що вказує на можливість застосування даної групи препаратів тільки з метою підготовки до операції. А для медикаментозної терапії краще застосовувати антигестагени або модулятори прогестеронових рецепторів.

Проведені дослідження лейоматозних нодулярних вузлів встановило наявність коливань рецептивності до естрогенів та прогестерону: від зниження до 10 % та підвищення до 90 %, що вказує на дисхроноз рецептивності в лейоматозних вузлах. Після проведення гормональної терапії експресія рецепторів ставала більш рівномірною, проте все одно з досить вираженими коливаннями від 20 % до 80 % у деяких пацієток і це обумовлювало неефективність консервативної терапії.

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

При вивченні ролі генетичних факторів у розвитку ЛМ аналіз розподілу поліморфних варіантів генів *ESR1* та *PGR* у пацієток з ЛМ та у групі порівняння (жінки репродуктивного віку без ЛМ) не виявили значущих відмінностей за варіантами генів *ESR1*. Проте, у пацієток з ЛМ була значуще підвищена частота розповсюдження генотипу T1/T1 та значуще знижена частота розповсюдження генотипу T1/T2 за геном *PGR* на відміну від жінок групи порівняння. Отримані результати вказують на те, що наявність генотипу T1/T1 гена *PGR* асоційована зі зростанням ризику розвитку ЛМ ( $\chi^2=4.18$ ,  $p=0.048$ ,  $OR=2.43$  (1.03-5.74)), підвищуючи його майже у 2,5 рази, в той час як наявність гетерозиготного генотипу T1/T2 асоційована зі зниженням ризику захворювання ( $\chi^2=4.82$ ,  $p=0.0281$ ,  $OR=0.38$  (0.15-0.91)). При порівнянні частот комбінацій генотипів у групах порівняння виявили відмінності для наступних варіантів за дослідженими генами. У пацієток з ЛМ були значуще підвищеними на відміну від групи

порівняння сполучення генотипів T1/T1+351AA (30,7% vs 9.8%,  $\chi^2=5,06$ ,  $p=0.024$ , OR=4,09 (1.28-13.09)) за варіантами генів *PGR* та *ESR1*. Отже варіант гена *PGR* модифікує ризик виникнення ЛМ у жінок з варіантами гена *ESR1*.

В Україні було проведено обмаль досліджень щодо внеску варіантів генів *ESR1* та *PGR* у розвиток патології органів жіночої репродуктивної системи, а масштабних популяційних досліджень взагалі не було проведено, тому порівняння з популяційними частотами не було можливим. При зіставленні розповсюдження частот генотипів отриманих в нашому дослідженні і частот у групах здорових жінок з відсутністю ускладнень у акушерсько-гінекологічному анамнезі та відсутністю обтяженості родоводу випадками будь-якої онкологічної патології (захворюваність родичів першого та другого ступеня спорідненості) виявлено значущі відмінності. Для групи пацієнтів з ЛМ на відміну від здорових виявлено зниження частоти розповсюдження і відповідно протективний вплив генотипів 397TT ( $\chi^2=15.44$ ,  $p=0.0001$ , OR=0.21 (0.10-0.47)) і 351AA ( $\chi^2=5.77$ ,  $p=0.0163$ , OR=0.38 (0.19-0.85)) та збільшення ризику при наявності генотипів 397CC ( $\chi^2=6.49$ ,  $p=0.0109$ , OR=5.53 (1.51-20.32)), 351GG ( $\chi^2=9.87$ ,  $p=0.0017$ ) і алелів 397C ( $\chi^2=18.89$ ,  $p=0.0001$ , OR=3.47 (1.96-6.16)) та 351G ( $\chi^2=10.94$ ,  $p=0.0009$ , OR=2.81 (1.50-5.25)) досліджуваних поліморфних варіантів гена *ESR1*.

Для пацієток з ЛМ при зіставленні із здоровими виявлено достовірне збільшення частоти розповсюдження генотипу T1/T1 ( $\chi^2=5.49$ ,  $p=0.0191$ , OR=3.16 (1.18-8.47)) та алеля T1 ( $\chi^2=5.69$ ,  $p=0.0171$ , OR=2.63 (1.17-5.90)) і достовірне зниження частоти розповсюдження гетерозиготного варіанта T1/T2 за геном *PGR* ( $\chi^2=4.02$ ,  $p=0.045$ , OR=0.36 (0.13-0.99)). Виявлені нами генетичні особливості розподілу комбінацій генотипів в групах порівняння вказують на те, що наявність варіанта гена *PGR* T1/T2 знижує ризик розвитку ЛМ для жінок.

Ще одним аспектом нашого дослідження було вивчення можливого впливу досліджуваних поліморфних варіантів генів *PGR* та *ESR1* на перебіг

захворювання. Для цього були проаналізовано клінічні показники групи хворих з ЛМ в залежності від генотипів. В результаті аналізу було виявлено, що у носіїв генотипу 397CC гену *ESR1* спостерігався значуще більш ранній ( $p < 0,05$ ) початок захворювання ( $34,5 \pm 7,1$  роки) у порівнянні з генотипом 397TC ( $40,1 \pm 6,5$  роки). Також у носіїв генотипу 397CC виявляли значуще більшого розміру домінантні вузли ( $63,3 \pm 48,5$  mm) у порівнянні із генотипом 397TT ( $31,7 \pm 24,1$  mm). Схожі, але незначущі відмінності, були виявлені і для генотипів за поліморфним варіантом A351G гена *ESR1*.

При дослідженні статусу метилування промоторної ділянки гена *ESR1* гіперметилування в гетерозиготному стані було виявлено у 57,1 % пацієток з ЛМ. Гетерозиготний варіант Met/UnMet було виявлено при різних варіантах комбінацій генотипів – 397TT+351AA+T1/T1, 397TC+351AA+T1/T1, 397TC+351AG+T1/T1, так само і неметилований варіант UnMet/UnMet – 397TT+351AA+T1/T1, 397TC+351AA+T1/T1, 397CC+351GG+T1/T2.

Для жінок з наявністю гетерозиготного варіанту Met/UnMet характерна наявність лейоматозних вузлів великих розмірів з тенденцією до швидкого росту, незалежно від локалізації і неефективне лікування ЛМ в анамнезі. Для жінок з неметилованим варіантом UnMet/UnMet характерна наявність вузлів невеликих розмірів без тенденції до росту.

Отже, за наявності гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* характерні великі лейоматозні вузли з тенденцією до швидкого росту, рецидивування та неефективністю консервативної терапії, що потребує проведення оперативних втручань. Тоді як при неметилованому варіанті гена *ESR1* (UnMet/UnMet) вузли невеликих розмірів і не відзначається їх швидкий ріст, а тактика лікування визначається локалізацією вузлів.

Визначення статусу метилування *ESR1* проводилося в процесі лікування, тому для цих пацієнтів неможливо встановити його причетність до ризику розвитку захворювання, але порівнюючи ці результати з отриманими у здорових виявили відсутність гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* у жінок без ЛМ.

При обстеженні 2 видів біологічного матеріалу виявили, що дослідження периферичної крові було менш інформативним. У 25% пацієток з ЛМ не було виявлено гіперметилування промоторної ділянки гена в периферичній крові на відміну від біоптата, тому важливо у подальших дослідженнях збирати для визначення метилування біоптату, а оцінку гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* у пацієток з ЛМ проводити до початку лікування, бажано, після вперше встановленого діагнозу.

Що стосується ролі естрогену та рецепторів до естрогену – традиційно естрадіол вважається основним стимулом для росту та розвитку ЛМ, і чисельні дослідження на культурі клітин та моделях тварин підтримують цю концепцію [227]. На відміну від естрогену, внесок прогестерону у розвиток ЛМ до кінця не з'ясований. У дослідженнях було показано, що прогестерон може як стимулювати ріст культивованих клітин міоми, так і пригнічувати [363]. Згідно останніх даних, прогестерон через активацію прогестеронових рецепторів може сприяти росту ЛМ за рахунок збільшення проліферації, клітинної гіпертрофії та деградації позаклітинного матриксу [12, 363, 364]. Грунтуючись на цих даних можна припустити, що варіанти гена рецептора прогестерону, які призводять до зміни його функціональної активності, опосередковано можуть впливати і на ризик розвитку та прогресування ЛМ.

Наявність вставки *Alu* в 306 bp в інтроні G гена *PGR* знижує стабільність транскрипту і сприяє появі неповноцінних форм прогестеронових рецепторів зі зміненими властивостями, зокрема, зі зниженою чутливістю до прогестерону [365]. А прогестеронові рецептори та прогестерон, як згадувалось вище, відіграють ключову роль у розвитку і рості ЛМ. Проте у більшості досліджень щодо впливу поліморфного варіанту *Progn3* гена *PGR* на ризик розвитку ЛМ не було виявлено взаємозв'язку між ними [366]. І лише у дослідженні проведеному Gomes M.T. зі співавторами вказано на протективний вплив варіанту *Progn3* гена *PGR* (зокрема генотипів T1/T2+T2/T2) щодо ризику розвитку ЛМ [367]. Автори даного дослідження

припустили, що можливий протективний механізм пов'язаний із меншою дією прогестерону на гени-мішені. У нашому дослідженні підтверджено асоціацію генотипу T1/T2 за геном PGR зі зниженням ризику розвитку ЛМ.

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

При порівнянні розподілу варіантів гена *TP53* у пацієток з ЛМ та у контрольній групі значущих відмінностей не виявлено, що свідчить про те, що досліджувані варіанти генів не були пов'язані з ризиком розвитку захворювання. За наявності генотипу 119CC пацієтки схильні до розвитку хвороби в молодшому віці порівняно з генотипом 119GG, але розмір домінантного вузла при цьому був меншим. Пацієтки з генотипом 119GG, з іншого боку, відзначали початок захворювання в більш старшому віці, але розмір домінантного вузла був більшим. Ці особливості вказують на потенційний різноспрямований вплив досліджуваного гена на розвиток захворювання. Варіант гена *TP53* G119C викликає заміщення проліну до аргініну в кодоні 72 (CCC до CGC). В результаті утворюються два варіанти білка p53, які мають різні біохімічні властивості. Відповідно, генотипи варіанта G119C гена *TP53* пов'язані з різними рівнями експресії p53 у клітинах [368]. Варіант 119C має вирішальне значення для специфічної активації p53-залежних генів відновлення ДНК в різних клітинах, що призводить до більш високої ефективності відновлення ДНК *in vitro* [369]. Можливо, тому пацієтки з генотипом 119CC мали менший розмір домінантного вузла. На противагу цьому, протеїн p53, утворений 119G варіантом, є більш ефективним індуктором апоптозу [370] і тому захворювання у таких пацієток розвивалося пізніше.

Також нами встановлено, що у пацієток субсерозною ЛМ (VI – VII тип FIGO) значно частіше ( $\chi^2=5,12$ ,  $p=0,02$ ) зустрічався генотип 13494GG порівняно з жінками з інтрамуральною ЛМ (III – V тип по FIGO). В противагу, достовірне збільшення частоти гетерозиготного генотипу

13494GA ( $\chi^2=4,29$ ,  $p=0,04$ ) спостерігали у пацієток з інтрамуральною локалізацією МВ.

Що стосується гену *TNF- $\alpha$*  встановлено, що переважна більшість хворих (74,2 %) були носіями референтного генотипу GG і тільки у 25,1 % жінок виявляли мінорний алель A у гетерозиготному або гомозиготному стані. Отримані дані дозволяють говорити про те, що поліморфізм гену *TNF- $\alpha$*  rs 1800629 не асоціюється з виникненням лейоміоми матки.

З метою встановлення патофізіологічної ролі епігенетичних чинників у розвитку лейоміоми матки вивчали експресію мікроРНК. Зокрема miR-21, так як відомо, що зміна цієї мікроРНК може чинити прямий регуляторний вплив на експресію специфічних генів-мішеней, продукти яких відграють ключову роль у клітинному перетворенні та їх подальшому рості та/або апоптозі. Проведений аналіз показав певну тенденцію до підвищення експресії miR-21 у жінок з ЛМ. Це може бути маркером лейоміоми матки незалежно від способу лікування. Проте, достовірною різницею при дослідженні експресії мікроРНК рахується підвищення рівнів у п'ять і більше разів. Незважаючи на наявні в літературі прямі докази участі даної мікроРНК у патогенезі лейоміоми матки та зміни її експресії в клітинах лейоміоми, у нашому дослідженні експресія miR-21 у крові залишилась незмінною в досліджуваних групах, порівняно з контролем.

З метою визначення взаємозв'язків між miR-21 у досліджуваних групах було проведено кореляційний аналіз Спірмена. Встановлено, що у жінок з ЛМ великих розмірів відмічався середньої сили позитивний зв'язок із наявністю злукового процесу ( $r_s = 0,44$ ;  $t_{емп} -2,38$ ;  $t_{кр} = 2,07$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній з порушенням менструального циклу ( $r_s = (-0,47)$ ;  $t_{емп} = (-2,54)$ ;  $t_{кр} = (-2,07)$ ;  $p < 0,05$ ), наявністю мастопатії ( $r_s = (-0,47)$ ;  $t_{емп} = (-2,53)$ ;  $t_{кр} = (-2,07)$ ;  $p < 0,05$ ). У групі консервативного лікування показник аналізованої мікроРНК прямо пропорційно асоціювався із наявністю гарднерельозу ( $r_s = 0,66$ ;  $t_{емп} = 3,27$ ;  $t_{кр} = 2,07$ ;  $p < 0,01$ ). У когорті жінок з лейоміомою без супутнього запалення геніталій відмічається позитивна кореляція рівня експресії miR-21

із наявністю ендометріозу ( $r_s = 0,64$ ;  $t_{емп} -3,33$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,01$ ), кіст яєчників ( $r_s = 0,53$ ;  $t_{емп} -2,48$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,05$ ), кандидозу ( $r_s = 0,68$ ;  $t_{емп} -3,72$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,01$ ) та гарднерельозу ( $r_s = 0,78$ ;  $t_{емп} -4,94$ ;  $t_{кр} - 2,12$ ;  $p < 0,001$ ). При чому в останньому випадку спостерігається сильний позитивний зв'язок. Негативний зв'язок середньої сили виникає в зазначеній групі між експресією miR-21 і ступенем крововтрати під час менструального циклу ( $r_s = (-0,63)$ ;  $t_{емп} - (-3,25)$ ;  $t_{кр} - (-2,12)$ ;  $p < 0,01$ ), а також порушенням менструального циклу ( $r_s = (-0,58)$ ;  $t_{емп} - (-2,82)$ ;  $t_{кр} - (-2,12)$ ;  $p < 0,05$ ). У пацієток з лейоміомою матки в комбінації з запальними захворюваннями геніталій відмічався лише зворотний середньої сили між експресією досліджуваної мікроРНК та порушенням функції тазових органів ( $r_s = (-0,50)$ ;  $t_{емп} - (-2,62)$ ;  $t_{кр} - (-2,08)$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, miR-21 має різне патогенетичне значення у жінок з ЛМ на тлі та без запальних процесів статевих органів, що, в свою чергу потребує подальшого дослідження.

Таким чином, проведені генетичні дослідження підтверджують роль генетичних факторів у розвитку ЛМ і можуть бути використані як прогностичні маркери розвитку захворювання, важкості його перебігу і ефективності консервативної терапії.

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

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

У разі наявності супутніх ХЗЗОМТ та відхилень у стані мікробіоценозу на першому етапі проводилася комплексна протизапальна терапія з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних

препаратів. Наступним кроком було призначення системної та місцевої противірусної терапії. В наступному необхідним ми вважали відновлення нормального мікробіоценозу за допомогою використання еубіотиків та пробіотиків.

Наступним етапом лікування був вибір індивідуалізованого диференційованого підходу до терапії саме лейоміоми матки. Дослідження кореляції наявності мінорних алелей рецепторів стероїдних гормонів та розміру доміантних МВ у жінок з ЛМ показало, що у жінок з міоматозними вузлами більш як 40 мм в діаметрі при УЗД мінорні алелі гену естрогенових рецепторів *ESR1* T397C виявлено у 85,7 % жінок, в той час як у жінок з малими МВ (менше 20 мм) вони виявлявся в 55,6 % випадків ( $p < 0,05$ ). Мінорні алелі локусу A351G гену естрогенових рецепторів *ESR1* також зустрічалися достовірно частіше у жінок з великими МВ порівняно з ЛМ менш ніж 20 мм за даними УЗД – відповідно 67,9 % проти 33,3 % ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє рекомендувати використання дослідження поліморфізму гену естрогенових рецепторів *ESR1* локусів T397C та A351G в якості скринінгового прогностичного критерія швидкого росту ЛМ великих розмірів.

Поліморфізм гену регулятора рецепторів прогестерону *PGR* Progens зустрічався у 33,3 % хворих з малими розмірами ЛМ і від 7,7 % до у 21,4 % жінок з великою ЛМ та МВ більше 20 мм в діаметрі при УЗД. Це підтверджує, що ріст міоми матки пов'язаний з впливом саме прогестерону, який реалізується через збережений рецепторний апарат. А саме, з одного боку, наявність поліморфізмів гену *PGR* Progens не дозволяє прогестерону реалізувати свій негативний вплив щодо росту ЛМ, а з іншого – знижує ефективність препаратів, що діють саме через рецептори прогестерону у даних хворих.

Після лабораторно підтвердженого ефективного протизапального лікування вибір подальшої гормональної та/або хірургічної терапії заснований на результатах УЗД та генетичного дослідження поліморфізму



генів рецепторів стероїдних гормонів. В залежності від типу ЛМ, розміру МВ та виявлених мінорних алелей генів естрогенових рецепторів *ESR1* локусів Т397С та А351G та гену рецептора прогестерону *PGR* Progens призначалися хірургічне органозберігаюче лікування (консервативна міомектомія) та/або гормонотерапія аГн-РГ, антипрогестинами (міфепристон) або препаратами ІТК.

При наявності субмукозного вузла золотим стандартом лікування є гістероскопічна міомектомія. При малих розмірах вузлів 2-3 см гістерорезектоскопія виконується одномоментно. При більших розмірах вузлів на першому етапі проводиться передопераційна підготовка антигестагенами, а сама ГРС може включати два етапи з проведенням гормональної корекції між етапами лікування.

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

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

Як показали наші дослідження, після трьох місяців прийому міфепристона по 50 мг на добу зменшення розмірів МВ на 50 % і більше мало місце тільки у 20,0 % жінок. Ще у 36,7 % пацієток вузли зменшилися від 25 до 50 % і у 43,3 % хворих менше ніж на 20 %. З метою визначення чинників, які впливають на ефективність консервативної терапії проаналізували наявність поліморфізмів гену прогестерону *PGR* Progens та експресію рецепторів прогестерону в тканині ендометрія. В результаті такого аналізу, генотип Т1/Т2 гена *PGR* встановлено у 26,7 % хворих, при чому майже в чотири рази частіше серед хворих, які погано відреагували на терапію міфепристомом. При цьому у жінок з генотипом Т1/Т1 гена *PGR* тільки в 13,6 % випадків виявлено помірну експресію рецепторів прогестерону в

ендометрії (2 б). У решти мала місце мала місце виражена експресія рецепторів прогестерону (3 б). Тоді як у жінок з генотипом T1/T2 гена *PGR* в половині випадків експресія рецепторів прогестерону була від помірної до слабкої (1-2 б).

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

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

При ефективній консервативній терапії (зменшення розмірів матки > 50 %), невеликих розмірах вузлів, відсутності деформації порожнини матки та нормалізації менструальної функції подальша тактика базувалася на планах жінки щодо реалізації репродуктивної функції. При плануванні вагітності проводилася прегравідарна підготовка. У разі відсутності репродуктивних планів, пізньому репродуктивному віці, невеликих початкових розмірах вузлів та відсутності поліморфізмів гену естрогенових рецепторів *ESR1* можливе спостереження з УЗД контролем раз в 3, 6 місяців.

При хорошому ефекті консервативної терапії, МВ більше 30 мм, небажанні вагітності можливе проведення ще одного курсу медикаментозного лікування гінестрилом по 50 мг/день протягом 3 місяців під контролем стану

печінки та системи гемостазу з наступним УЗД моніторингом реакції лейоматозних вузлів і матки на лікування.

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

При зменшенні розмірів матки менше ніж на 50 % або відсутності реакції на лікування, розмірах МВ більше 40 мм проводилася міомектомія. Доступом вибору є лапаротомія (міні-лапаротомія) в зв'язку з необхідністю ретельного ушивання стінки матки. З метою профілактики надмірної крововтрати перед оперативним втручанням використовували мізопростол у дозі 400 мкг ректально за 1 годину до втручання.

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

Враховуючи високий ризик рецидивування захворювання в післяопераційному періоді призначалася протирецидивна терапія. До вибору такої

терапії підходили індивідуалізовано, враховуючи розміри матки, ризик швидкого повторного росту вузлів за даними генетичного, морфологічного, імунногістохімічного досліджень, передопераційну підготовку, стан ендометрія та плани жінки. У разі високого ризику рецидиву, коли не було попереднього прийому антигестагенів, рекомендували курс міфепристону по 50 мг на добу протягом 3 місяців.

В інших випадках використовували комплексний багатоцільовий препарат рослинного походження, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галлату. Протипухлинний ефект індол-3-карбінолу і його метаболіту диіндолілметану є результатом таких його властивостей: нормалізація метаболізму естрадіолу; пригнічення ростових факторів; індукція ферментів, що метаболізують канцерогени; стимуляція відновлення ДНК, індукція клітинного апоптозу. Поряд з цим, індол-3-карбінол та його метаболіт диіндолілметан регулюють функцію генів, контролюючих клітинний цикл, клітинну проліферацію та сигнальну трансдукцію. Епігалокатехін-3-галлат блокує неоангіогенез; пригнічує матриксні металопротеїнази, які залучаються до деградації позаклітинного матриксу; посилює апоптоз пухлинних клітин за рахунок збільшення прооксидантної активації; стимулює фагоцитоз; здійснює протизапальний вплив внаслідок пригнічення активності циклооксигенази 2-го типу та простагландинів [381].

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

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

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

На другому етапі лікування базувалося на розміщенні та розмірах вузлів. Так, 116 жінок з МВ невеликих розмірів, до 40 мм в діаметрі отримували консервативну гормональну терапію.

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

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

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

Таким чином, розроблений алгоритм діагностики ЛМ з урахуванням всіх можливих факторів впливу, зокрема тригерної ролі запальних процесів

геніталій, порушень імунного та гормонального гомеостазу, генетичних чинників в патогенезі ЛМ дозволив патогенетично обґрунтувати та персоналізовано підійти до вибору тактики лікування жінок з ЛМ.

Після ретельного попереднього обстеження генетичного статусу, проведеної ГС та морфо-функціонального ендометрія 66 жінок із 116 пацієнток з ЛМ розмірами МВ до 40 мм, без гіперплазії ендометрія та підтвердженим референтним генотипом за геном *PGR Prognis*, отримували антигестаген міфепристон по 50 мг на добу протягом 3 місяців. 36 хворим пізнього репродуктивного віку з супутньою гіперплазією ендометрія і невеликими вузлами, що не деформують порожнину матки, з метою лікування було введено гормономісну внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом. І 14 хворих з тих чи інших причин, яким була протипоказана гормональна терапія або відмовилися, без порушень менструальної функції, отримували негормональний препарат з антипроліферативною дією, що містить індолу-3-карбінолу 0,2 г та епігаллокатехін-3-галлата 0,045 г, по 1 таб. на добу протягом 6 місяців.

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

За даними УЗД після лікування переважали невеликі вузли розмірами до 20 мм. При цьому зменшення діаметру домінантного вузла на 50 % і більше відзначено майже у половини хворих, що отримували міфепристон (47 %), що було в два рази більше ніж при призначенні терапії без урахування генетичного статусу. У решти відзначалося зменшення розмірів МВ на 20-25 %. Залежно від локалізації лейоміоми, їх розмірів та кількості

під час регресу вузлів змінювалися не тільки форма, розміри і структура матки, але також розташування і характер серединних маткових структур (із зниженням ступеню деформації, зменшенням зсуву її порожнини). За характером росту лейоміоми за даними УЗД змішаний інтерстиціальний ріст після лікування перейшов в інтрамуральний за рахунок зменшення вузлів у 39,4 % хворих. Товщина ендометрія у пролікованих жінок з лейоміомою матки становила від 4,5 до 10 мм, що більше відповідало фазам менструального циклу, ніж до лікування. У 6,1 % жінок за результатами ехографії діагностована гіпертрофія ендометрія, що відповідала прийому антигестагенів.

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

Таким чином, використання міфепристону в якості медикаментозного лікування ЛМ невеликих розмірів є патогенетично обгрунтованим з клінічною ефективністю до 64,7%. Вибір препаратів, який базується на визначенні наявності поліморфізму T1/T2 гену *PGR* та стану рецепторного апарата ендометрія дозволяє підвищити ефективність лікування в 2 рази.

Серед жінок ХГ до початку лікування порушення менструального циклу мали місце у 77 пацієток, що склало 81,9 %, і проявлялися надмірними менструаціями та аномальними матковими кровотечами. Вже на етапі передопераційної підготовки через 1 місяць відсутність менструацій відзначено у 79,8 % обстежених, а після трьох циклів прийому терапії у всіх хворих наступила аменорея. Відновлення менструації через один місяць після операції відзначали 10,6 % жінок, через два 59,6 % хворих і на третій цикл менструації відновилися у всіх хворих. При цьому у 89,4 % пацієток мала місце помірна крововтрата, а у 10,6 % обстежених відзначалася олігоменорея.

Також на фоні передопераційної підготовки відзначена позитивна динаміка щодо синдрому тазових болей. Так, частота больового синдрому, не

пов'язаного з менструальним циклом знизилася з 52,1 % до 9,6 % ( $p < 0,05$ ), диспареунії з 12,8 % до 4,3 %, дисменореї з 47,9 % до 8,5 % ( $p < 0,05$ ). По мірі відновлення менструацій у хворих відзначалася дисменорея, проте вираженість больового синдрому була значно нижчою, порівняно з даними до лікування.

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

При проведенні УЗД в післяопераційному періоді МВ не візуалізувались. На місці видалених вузлів спостерігалися ехо (+) включення, що могли відповідати лігатурам та сполучній тканині, яка утворилась на місці вузла. Частіше це стосувалося МВ значних розмірів (більше 50 мм), натомість місце після видалення дрібних вузлів не мало жодних особливостей на ехограмі. Об'єм матки у даної категорії жінок після хірургічного лікування зменшився з  $298,8 \pm 17,4 \text{ см}^3$  до  $67,5 \pm 8,6 \text{ см}^3$  і наближався до показників жінок групи контролю ( $p < 0,05$ ).

В дослідженнях також оцінювалась перфузія незміненого міометрію, тому що за даними літератури є підстави розглядати ЛМ не як окрему доброякісну пухлину матки, а «лейоміоматозну хворобу матки», коли сам міометрій сприяє появі нових МВ та підтримує їх прогресування [249].

За результатами наших досліджень, у жінок ХГ, що не отримували додатково гормональну терапію рівень перфузії міометрія був вищим, ніж у тих, хто отримав аГнРГ або антипрогестини. За даними літератури, наявність



підвищеної перфузії навіть за умов видалення МВ є прогностично більш сприятливим для виникнення рецидиву ЛМ [249, 352].

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

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

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

Таким чином, застосування гормональної передопераційної підготовки та диференційований підхід до вибору препарату призводить до нормалізації стану хворої та зменшення розмірів МВ, що дає змогу провести органозберігаюче хірургічне лікування з мінімальною травматизацією матки. Перевагу слід надавати антигестагенам, так як при однаковій ефективності порівняно з аГн-РГ, вони краще переносяться пацієнтками і мають більш виражений позитивний вплив на стабілізацію процесу і рецидив захворювання. Такий комбінований підхід дозволяє підвищити ефективність лікування до 91,5 %, зберегти матку у жінок репродуктивного віку і сприяє наступленню вагітності у 69,1 % випадків.

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

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

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

Вибір аГн-РГ в якості гормональної терапії базувався на даних про зниження експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів саме в субмукозних вузлах, що робить їх нечутливими до впливу медикаментозної терапії, зокрема препаратів, які діють через прогестеронові рецептори. З іншого боку, симптомний перебіг спонукає до необхідності хірургічного видалення вузлів. Хоча патологія, згідно наших даних, частіше зустрічається у жінок більш пізнього репродуктивного віку, які народили хоча б одну дитину, збереження органа є пріоритетним завданням.

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

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

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

Так, при вузлах 0 типу і невеликих вузлах I типу перевага надається одномоментному видаленню лейоміоми матки гістерорезектоскопічною петлею або механічним способом в залежності від форми вузла. При великих вузлах I типу і II типу операція може проводитися у два етапи, між якими

вводиться ін'єкція аГн-РГ. Це сприяє зменшенню розмірів вузла та народженню у порожнину матки.

В результаті такого індивідуалізованого підходу під час гістерорезектоскопії одномоментно видалено лейоматозні вузли 82,8 % хворих, а у 17,2 % хворих втручання проводили двічі. Менструальна функція нормалізувалася у 70,6 % хворих. Частота больового синдрому зменшилася з 50% до 10,5%. У 50,3 % жінок наступила вагітність.

Таким чином, гістерорезектоскопія є методом вибору при лікуванні субмукозної лейоміоми матки. Індивідуалізований підхід до кожного випадку дозволяє ефективно видалити вузли найкращим способом за менш короткий час, покращити клінічні показники та сприяє підвищенню частоти наступлення вагітності.

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

Під час виконання сонографії в проекції зони некрозу, результат HIFU-впливу, візуалізувалось підвищення ехогенності, відсутність васкуляризації. За допомогою ультразвукового дослідження оцінювали розмір міоматозного вузла в цілому. Всім пацієткам після проведення процедури проводили МРТ органів малого тазу. І якщо до проведення процедури HIFU результати МРТ були інформативними без контрастного підсилення, то після лікування

внутрішньовенне введення парамагнетика при проведенні МРТ було обов'язковим.

Тільки при проведенні МРТ з парамагнетиком було можливим оцінити NPV (зона некрозу). На T2-33 ці зони неоднорідного, переважно гіпоінтенсивного MR-сигналу. На T133 ми відмічали гіперінтенсивний MR-сигнал, а після динамічного контрастування по периферії вузла неоднорідне накопичення парамагнетика. Переважно в центрі строми лейоматозного вузла детектувалась ділянка відсутності накопичення парамагнетика у вигляді зони гіпоінтенсивного сигналу з чітким контуром, саме це і була зона некрозу (NPV). Сформована зона некрозу візуально майже співпадає з розміром лейоматозного вузла на МРТ знімку до проведення лікування. NPV 80%.

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

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

Таким, чином позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції залежить від його локалізації, об'єму та MR типу, що необхідно враховувати при відборі пацієнток для даного методу лікування. Терміни 1 та 3 місяці після ультразвукової абляції є

недостатніми для об'єктивної променевої оцінки результату лікування, але є важливими для вибору подальшої тактики спостереження та лікування лейоміоми матки. Позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції відзначена у всіх пацієнток, протягом 6 місяців об'єм вузла в середньому зменшився в два рази, а матки в 1,5 рази.

## ВИСНОВКИ

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

1. Лейоміома матки серед жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної захворюваності зустрічалася у 19,2 % випадків і не мала тенденції до зниження. Безплідність при лейоміомі матки виявлялася у кожної четвертої жінки (25,1 %) і визначалася поєднанням з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (73 %), з тазовими злуками (39,1 %), з генітальним ендометріозом (38,3 %), з патологією ендометрія (43,9 %), шийки матки (20,0 %) та яєчників (17,4 %).

2. Клінічний перебіг лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку характеризувався великою частотою порушення менструальної функції по типу менорагії (53,6 %), аномальних маткових кровотеч (12,7 %), тазового болю (51,9 %), рідше диспареунією (14 %) та порушеннями функції тазових органів (19,2 %). У переважної більшості були пологи (58,8 %), у кожної п'ятої жінки (18,8 %) – репродуктивні втрати (мимовільний викидень – 13,3 %, вагітність, що не розвивається – 4,9 %, трубна вагітність – 1,0 %); у третини (36,7 %) – штучні аборти. У жінок з наявністю множинних вузлів, які деформують порожнину матки, в поєднанні з аденоміозом та патологією ендометрія відзначали анемію різного ступеня важкості. При поєднанні лейоміоми матки з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза у 39,3 % жінок зустрічалася безплідність, при цьому переважали

одиначні вузли (52,2 %), в той час для множинної лейоміоми матки характерні репродуктивні втрати (66,7 %). Для жінок з первинною безплідністю характерні вузли малих розмірів, при вторинній – середніх, а для невиношування вагітності – великих. Наявність лейоматозних вузлів, що деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм була критичною для виношування вагітності.

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

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



обов'язковий метод дослідження перед вибором лікування хворих на міому матки, а при субмукозному розташуванні вузла гістерорезектоскопія – оптимальний малоінвазивний метод лікування.

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

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

7. Для жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку за даними морфологічних та імуногістохімічних досліджень видалених вузлів характерні клітинна лейоміома (56,7 %) у поєднанні з супутньою патологією ендометрія (73,3 %), нерівномірною експресією рецепторів естрогенів (20-80 %) та прогестерону (40-90 %), підвищення експресії Ki-67, TNF- $\alpha$  – в проліфе-

ративну фазу циклу та зниження в секреторну фазу та поява p53 в залежності від проліферативного потенціалу вузлів і вираженої експресії естрогенових рецепторів. Після консервативної терапії частота клітинної міоми матки зменшувалася майже в три рази з 20,0 до 8,6 % зі зниженням рівнів експресії Ki-67 та TNF- $\alpha$ , більш однорідною експресією рецепторів естрогенів і прогестерону, проте дисхроноз рецептивності та відсутність змін експресії маркерів проліферації та апоптозу в лейоматозних вузлах порівняно з ендометрієм, свідчили, що вузли залишаються джерелом гіперпроліферативного процесу та порушення апоптозу, а це безумовно могло перешкоджати настанню вагітності й обумовлювати доцільність консервативної міомектомії у даного контингенту жінок.

8. Наявність генотипів 397CC, 351GG і алелів 397C, 351G поліморфних варіантів гена *ESR1* реалізувалася у зростанні ризику розвитку лейоміоми матки з більш раннім початком захворювання ( $34,5 \pm 7,1$  роки) і більшими розмірами вузлів ( $63,3 \pm 48,5$  мм) майже у 2,5 рази, особливо у поєднанні з генотипом T1/T1 гена *PGR*. В той час як гетерозиготний генотип T1/T2 асоційований зі зниженням ризику захворювання за рахунок появи неповноцінних форм прогестеронових рецепторів, нечутливих до прогестерону, що підтверджувало роль даного гормону у розвитку лейоміоми матки, пояснювало неефективність терапії у певної частини хворих, що необхідно враховувати при виборі лікування. Поліморфізми генів *TP53* та *TNF- $\alpha$*  не пов'язані з ризиком розвитку лейоміоми матки. Генотип 119CC за геном *TP53* сприяв розвитку хвороби в молодшому віці з меншим розміром вузлів, а збільшення частоти гетерозиготного генотипу 13494GA спостерігали у пацієнток з інтрамуральною лейоміомою матки, що потрібно враховувати при прогнозуванні перебігу захворювання.

9. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм в залежності від віку жінки, репродуктивних намірів та результатів всебічного обстеження, включаючи генетичний статус, дозволив суттєво покращити результати лікування лейоміоми матки та відновлення репродуктивного здоров'я.

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

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

II етап – при наявності супутньої патології корекція виявлених змін.

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

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

б) при субсерозній локалізації метод вибору лапароскопія.

в) при інтрамуральних вузлах в залежності від виявлених генотипів T397C та A351G гену естрогенових рецепторів *ESR1* та гену рецептора прогестерона *PGR Progins* призначали гормонотерапію агоністами гонадотропін-рилізінг гормону, антипрогестинами (міфепристон у дозі 50 мг на добу протягом трьох місяців до двох курсів через місяць) або ВМС з левоноргестрелом. Курс лікування 3-6 місяців до стійкого терапевтичного ефекту.

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

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

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

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

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Татарчук ТФ. Миома матки: гистеректомия или медикаментозная терапия? Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія». Червень-липень, 2017:18.
2. Хміль СВ, Корда ІВ, Дроздовська ЮБ, Хміль МС, Чудійович НЯ. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;4 (74):97-100.
3. Дронова ВЛ, Дронов ОІ, Теслюк РС, Мокрик ОМ, Рощина ЛО, Бакунець ЮП. Клініко-статистичний аналіз виявлення захворюваності на лейоміому матки у пацієнок під час вагітності та пологів. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020;2(82):35-41.;
4. Siebiera M, Ali M, Prince L, Jackson-Bey T, Atabiekov I, Zgliczyński S, Al-Hendy A. The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids. J. Clin. Med. 2020;9(5):1479.
5. Венцківська ІБ, Прощенко ОМ, Вітовський ЯМ, Маркітанюк СВ. Оцінка якості життя після гистеректомії з приводу міоми матки. Здоров'я жінки. 2020;8(154):59-63.
6. Жилка НЯ. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки. Здоровье женщины. 2016; 7(113):104–106.
7. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Ревенько ОО. Морфологічно-функціональні та імуногістохімічні особливості лейоміоматозних вузлів та ендометрія у жінок із лейоміомою матки Здоров'я України. Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія». 2019;2(34):30-3.
8. Тайц АН, Рухляда НН, Матухин ВИ и др. Современные представления о патогенезе миомы матки. Педиатр. 2019;10(1):91-9.
9. Бадмаева СЖ, Цхай ВБ, Григорян ЭС, Полстяная ГН. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы). Мать и дитя в Кузбассе. 2019;1(76):4-9.

10. Scalia P, Durand MA, Forcino RC, Schubbe D, Barr PJ, O'Brien N, O'Malley AJ, Foster T, Politi MC, Laughlin-Tommaso S, Banks E, Madden T, Anchan RM, Aarts JWM, Velentgas P, Balls-Berry J, Bacon C, Adams-Foster M, Mulligan CC, Venable S, Cochran NE, Elwyn G. Implementation of the uterine fibroids Option Grid patient decision aids across five organizational settings: a randomized stepped-wedge study protocol. *Implement Sci.* 2019;14(1):88.
11. Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Predictive Factors of Response to Selective Progesterone Receptor Modulator (Ulipristal Acetate) in the Pharmacological Treatment of Uterine Fibroids. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(3):798.
12. Omar M, Laknaur A, Al-Hendy A, Yang Q. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):92.
13. Commandeur AE, Styer AK, Teixeira JM. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):593-615.
14. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4857.
15. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(24):6151.
16. Веропотвелян ПН, Бондаренко АА, Веропотвелян НП. Миома матки у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины.* 2015;10(106):153-6.
17. Макаренко МВ, Говсеев ДА, Жайворонок СА, Сыса ОН, Тяг ОВ. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у беременных с лейомиомой матки. *Здоровье женщины.* 2015;6(102):11-3.

18. Макаrchук ОМ, Гаврилюк ГМ. Сравнительная оценка показателей качества жизни у пациенток после оперативного лечения по поводу миомы матки. *Здоровье женщины*. 2016;8(114):94-7.
19. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Цехмистренко ИС, Бондаренко АА. Современное представление о миоме матки и ее лечении. *Здоровье женщины*. 2016;7(113):16-22.
20. Адамян ЛВ, соавт. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Национальное руководство. 2012;6-35.
21. Augusciak-Duma A, Sieron AL. Molecular characteristics of leiomyoma uteri based on selected components of the extracellular matrix. *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2008;14(62):148-65.
22. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil. Steril.* 2013;99(7):1951-7.
23. Jayes FL, Ma X, Leppert PC. Treatment of uterine fibroids with highly purified clostridial collagenase. *ASRM Abstracts*. 2012;98(Supp.3):232.
24. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008;22(4):571-88.
25. Нужнов СГ. Фармакологическая коррекция миомы матки. *Уральский медицинский журнал*. 2011;14:106-9.
26. Феофилова МА, Томарева ЕИ, Евдокимова ДВ. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(4):249-60.
27. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Пашков ВМ, Лебедев ВА. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011;281.
28. Laganà AS, Alonso Pacheco L, Tinelli A, Haimovich S, Carugno J, Ghezzi F, Mazzon I, Bettocchi S. Management of Asymptomatic Submucous



- Myomas in Women of Reproductive Age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019;26(3):381-3.
29. Baird DD, Harmon QE, Upson K et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. *J. Womens Health (Larchmt).* 2015;24(11):907-15.
  30. Bulun SE. Uterine Fibroids. *The New England Journal of Medicine.* 2013;369(14):1344-55.
  31. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009;94(5):1752-6.
  32. Mitro SD, Zota AR. Vitamin D and uterine leiomyoma among a sample of US women: Findings from NHANES, 2001–2006. *Reproductive Toxicology.* 2015;25:2001-6.
  33. Walker CL, Stewart E. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science. (New York).* 2005;308(5728):1589-92.
  34. Laughlin S, Stewart E. Uterine Leiomyomas: Individualizing the Approach to a Heterogeneous Condition. *Obstet. Gynecol.* 2011;117(2Pt1):396-403.
  35. Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2007;75(10):1503-8.
  36. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum. Reprod. Update.* 2007;13(5):465-76.
  37. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. *Women and Health.* San Diego: Academic Press; 2013;285-306.
  38. Sparic R. Uterine myomas in pregnancy, childbirth and the puerperium. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2014;142(1-2):118-24.

39. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL et al. Reproductive factors, hormonal contraception and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2004;159(2):113-23.
40. Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR, Cozier YC, Tandon A, Patterson N. et al. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata. *Am. J. Epidemiol.* 2012;176(12):1159-68.
41. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008;22(4):589-601.
42. Duhan N. Current and emerging treatments of uterine myoma-an update. *Int. J. Womens Health.* 2011;3:231-41.
43. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International Journal of Fertility and Sterility.* 2016;9(4):424-35.
44. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kupperman M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;202(6):514-21.
45. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet. Gynecol.* 2009;113(3):630-5.
46. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L. Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(6):1620-31.
47. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Rosenberg L. A prospective study of dairy intake and the risk of uterine leiomyomata. *Am. J. Epidemiol.* 2010;171(2):221-32.
48. Wise LA, Radin RG, Kumanyika SK, Ruiz-Navarez EA, Palmer JR, Rosenberg L. Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99(5):1105-16.

49. Wise LA, Palmer JR, Ruiz-Navarez E, Reich DE, Rosenberg L. Is the observed association between dairy intake and fibroids in African Americans explained by genetic ancestry? *Am. J. Epidemiol.* 2013;178(7):1114-9.
50. Uimari O, Suomalainen-Konig S, Sakkinen N, Santala M, Nieminen P, Ryyananen M. Natural history of familial myomas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006;125(2):255-8.
51. Eggert SL, Huyck KL, Somasundaram P, Kavalla R, Stewart EA, Lu AT et al. Genome-wide linkage and association analyses implicate FASN in predisposition to uterine leiomyomata. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;91(4):621-8.
52. He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, Wang P. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case control study in China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013;22(1):109-17.
53. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil. Steril.* 2007;87(4):725-36.
54. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol.* 1999;94(3):395-8.
55. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 2013;24(3):447-53.
56. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyomata tumors in the Eker rat model. *Biol. Reprod.* 2012;86(4):116.
57. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LA et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health study. *Hum. Reprod.* 2004;19(8):1746-54.
58. Nagata C, Nakamura K, Oba S, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *Br. J Nutr.* 2009;101(10):1427-31.

59. Wise LA, Palmer JR, Cozier YC, Hunt MO, Stewart EA, Rosenberg L. Perceived racial discrimination and risk of uterine leiomyomata. *Epidemiology*. 2007;18(6):747-57.
60. Vines AI, Ta M, Esserman DA. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids. *Womens Health Issues*. 2010;20(4):294-8.
61. Буянова СН, Юдина НВ, Гукасян СА, Мгелиашвили МВ. Современные аспекты роста миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;4:42-8.
62. Ищенко АИ, Ботвин МА, Ланчинский ВИ. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: ИД Видар. 2010;244.
63. Hoh JK, Lee WM, Lee HJ, Hwang JH. Misdiagnosis of a large uterine vein thrombosis as a uterine myoma prior to hysterectomy: a case report. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2013;42(2):88-90.
64. Gu Y, Zhu L, Liu A, Ma J, Lang J. Analysis of hysterectomies for patients with uterine leiomyomas in China in 2010. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2015;129(1):71-4.
65. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Saccardi C, Borgato S, Litta P. Laparoscopic uterine artery bipolar coagulation plus myomectomy vs traditional laparoscopic myomectomy for «large» uterine fibroids: comparison of clinical efficacy. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017;296(6):1167-73.
66. Naval S, Naval R, Naval S, Rane J. Tips for Safe Laparoscopic Multiple Myomectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2017;24(2):193.
67. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J. BUON*. 2016;21(2):320-5.
68. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013;22(4):553-60.

69. Ходжаева АС. Изучение патологии репродуктивной системы в семьях больных миомой матки. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000;3:113-4.
70. Цхай ВБ, Штох ЕА. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;8(4):42-8.
71. Jennelle C, Hodge C, Morton C. Genetic heterogeneity among uterine leiomyoma: insights into malignant progression. *Human Molecular Genetics*. 2017;16(1):1031-51.
72. Mavrelos D, Ben-Nagi J, Holland T et al. The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2017;35:238-42.
73. Коробков ДМ, Абрамова СВ. Воспалительные заболевания органов малого таза и интерпретация ключевых клинических симптомов. Наука в современном информационном обществе: материалы X международной научно-практической конференции: в 3-х т. М.: Научно-издательский центр «Академический». 2016:29-31.
74. Williams ARW. Uterine fibroids – what's new? *F1000Res*. 2017;6:2109.
75. Brosens I. *Uterine Leiomyomata: Pathogenesis and Management*. Abingdon, England, Informa Healthcare/Taylor & Francis, 2006;232.
76. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Monti N, Giannubilo SR, Litta P et al.: Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstetrics and Gynecology International*. 2013;173-84.
77. Medikare V, Kandukuri LR, Ananthapur V, Deenadayal M, Nallari P. The genetic bases of uterine fibroids; a review. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2011;12(3):181-91.
78. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon VJS, Dyson MT, Navarro A, Marsh EE, Chakravarti D, Kim JJ, Wei JL et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum. Reprod. Update*. 2015;21:1-12.

79. Aleksandrovych V, Bereza T, Sajewicz M, Walocha JA, Gil K. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article). *Folia Medica Cracov.* 2015;1:61-75.
80. Потапов ВО, Воронін КВ, Медведєв МВ та ін. Оцінка ефективності алгоритму органозберігаючого лікування лейоміоми матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: 2012:338-41.
81. Камінський ВВ, Дунаєвська ВВ. Ретроспективні результати комплексної методики діагностики та лікування лейоміоми матки. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013;3(3):86-91.
82. Воробйова ЛІ, Жилка НЯ, Зайкова ТВ. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури. *Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України.* 2012;2:14-6.
83. Краснопольский ВИ, Сергеев ПВ, Гаспарян НД и др. Беременность и прогестеронзависимая миома матки. *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2003;3:3.
84. Zhang Y, Gu X, Meng Y, Guo H, Du J, Xing W. Analysis of the effect of laparoscopy and hysteroscopy on ovarian function, immune function and quality of sexual life of patients with hysteromyoma at different ages. *Oncol. Lett.* 2018;15(3):2929-34.
85. Сидорова ИС. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). М.: МИА; 2003.256с.
86. Тихомиров АЛ. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, лечения и профилактики миомы матки: дисс. д-ра мед. наук. М.; 2000.28с.
87. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Белоцерковцева ЛД, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Глухов ЕЮ и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация (клинические рекомендации), 2015. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. 100с.

88. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int. J. Womens. Health.* 2014;6:95-114.
89. Chill HH, Safrai M, Reuveni Salzman A, Shushan A. The Rising Phoenix – Progesterone as the Main Target of the Medical Therapy for Leiomyoma. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:4705164.
90. Cooper NA, Barton PM, Breijer M et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for the management of abnormal uterine bleeding (heavy menstrual bleeding and post-menopausal bleeding): a decision analysis. *Health. Technol. Assess.* 2014;18(24):1-201,v-vi.
91. Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(1):97.e1-e6.
92. Bereza T, Lis G, Mitus J, Sporek M, Chmielewski P, Kolber W, Mazur M, Goncerz G, Kuniewicz M. Blood vessels of the intratumoral septa in uterine leiomyomata. *Folia Med. Cracov.* 2013;53(2):99-106.
93. AAGL Practice Report: Practice, Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2012;19(2):152-71.
94. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>.
95. Makker A, Goel M. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2013;20(6):631-8.
96. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2000;15(12):2663-8.

97. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, Pinn VW, Dixon D. Proceedings from the third National Institutes of Health International Congress on advances in uterine leiomyoma research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20:309-33.
98. Стрижаков АН, Давыдов АИ. Трансвагинальная эхография: 2D и 3D методы. М.: ОСЛН. 2006.160с.
99. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015;37(3):277-88.
100. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;11:CD003857.
101. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011;37(3):361-5.
102. Hammoud AO, Asaad R, Berman J et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2006;13(5):386-90.
103. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB et al. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;198(4):357-66.
104. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil. Steril.* 2008;90:S125-30.
105. Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments [published correction. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(4):797]. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):1-12.
106. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY et al. The management of uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015;37(2):157-81.



107. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS et al. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet. Gynecol.* 1995;85(1):42-7.
108. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur. Radiol.* 2013;23(8):2306-14.
109. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;186(3):409-15.
110. Bharathi C, Anupama D, Pratibha N, Venkateshwari A. Impact of Genetic Variants in Estrogen Receptor- $\beta$  Gene in the Etiology of Uterine Leiomyomas. *J. Reprod. Infertil.* 2019;20(3):151-60.
111. Wright JD, Tergas AI, Burke WM, Cui RR, Ananth CV, Chen L, Hershman DL. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. *JAMA.* 2014;312:1253-5.
112. De la Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician.* 2017;95(2):100-7.
113. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum. Reprod. Update.* 2015;21:262-74.
114. Andreotti RF, Fleischer AC. Practical applications of 3D sonography in gynecologic imaging. *Radiol. Clin. North Am.* 2014;52:1201-13.
115. Wong L, White N, Ramkrishna J, Araujo Júnior E, Meagher S, Costa Fda S. Threedimensional imaging of the uterus: the value of the coronal plane. *World J. Radiol.* 2015;7:484-93.
116. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, Sosa Fernandez LM, Nappi C. Review of new of fice-based hysteroscopic procedures 2003–2009. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2010;17:436-48.

117. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015;S1521–6934: 00231–0023.
118. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: diagnosis and management. *BMJ.* 2015;351:h4887.
119. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1646-55.
120. Lin G, Yang LY, Huang YT, Ng KK, Ng SH, Ueng SH, Chao A, Yen TC, Chang TC, Lai CH. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma/smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2015;10:1002.
121. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008;22(4):627-42.
122. Чаплин АВ, Ребриков ДВ, Болдырева МН. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2017;2:5-13.
123. Шалепо КВ, Михайленко ТГ, Савичева АМ. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016;4:65-75.
124. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;195:1611-6.
125. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007;1101:1-20.
126. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212(5):611.e1-9.

127. Коган ЕА, Аскольская СИ, Бурькина ПН и др. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2012;8(2):42-8.
128. Мальцева ЛИ, Миннуллина ФФ. Значение рецидивирующего бактериального вагиноза в изменении состояния рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин репродуктивного возраста. *Генитальные инфекции и патология шейки матки: сборник тезисов Российского конгресса*. М.: 2004:58-9.
129. Муллагалина АЗ, Хамадянов УР, Тайчинова СФ, Акчурина РС. Влияние дисбиозов влагалища и кишечника на возникновение воспалительных заболеваний гениталий и предрака шейки матки. *Креативная хирургия и онкология*. 2011;4:126-9.
130. Коваленко ВЛ, Воропаева ЕЕ, Казачков ЕЛ и др. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Архив патологии*. 2008;70(2):6.
131. Ромащенко ОВ, Возіанова СВ, Руденко АВ та ін. Лікування запальних захворювань органів малого таза, спричинених мікст-інфекцією. *Здоровье женщины*. 2016;6:134-43.
132. Рак ЛМ, Юзько ТА, Юзько ОМ та ін. Особливості мікробіоценозу ендометрія жінок із безпліддям, які лікуються з використанням допоміжних репродуктивних технологій. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011;14(3);1(55):199-201.
133. Подольський ВлВ, Лісяна ТО, Пономарьова ІГ. Стан мікробіоценозу уrogenітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу. *Здоровье женщины*. 2015;2:142-150.
134. Константинова ОД, Гриценко ВА, Симонов АА. Особенности клинко-микробиологического статуса пациенток с внутриматочной патологией при проведении гистероскопии. *Медицинский альманах*. 2008;4: 115-7.

135. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod. Sci.* 2014;21(5):640-7.
136. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:69-75.
137. Chen C, Song X, Wei W et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017;8(1):875.
138. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, van Leeuwenhoek A. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Int. J. General and Molecular Microbiology.* 2018;111(6):933-43.
139. Яворський ПВ. Особливості імунної відповіді при розвитку лейоміоми матки на тлі ожиріння. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(2),ч.1(58):3.
140. Iwabe T, Harada T, Tsudo T et al. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2008;69:924-30.
141. Алтухова ОБ. Изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с миомой матки: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва. 2010. 24с.
142. Madej P, Plewka D, Pluta D et al. Profile of Selected Cytokines and Growth Factors in Uterine Myomas in Females of Various Age. *Int. J. of Gynecological and Obstetrical Research.* 2014;2:73-84.
143. Тухватуллина ЛМ, Антропова ЕЮ. Адьювантные и альтернативные методы лечения больных миомой матки. *Казанский медицинский журнал.* 2007;88(2):138-41.
144. Кан НИ, Потатуркина-Нестерова НИ, Тарабрина ЕП. Патогенетические аспекты развития миомы матки у женщин с уреаплазменной

- инфекцией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016;3:100-10.
145. Согоян НС, Адамян ЛВ. Генетические механизмы развития миомы матки. Проблемы репродукции. 2016;22(1):28-34.
  146. Штох ЕА, Цхай ВБ. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. Сибирское медицинское обозрение. 2015;1(91):22-7.
  147. Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M et al. Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Uterine Fibroid Biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(11):E2435.
  148. Siegler L, Erber R, Burghaus S. Fumarate hydratase (FH) deficiency in uterine leiomyomas: recognition by histological features versus blind immunoscreening. *Virchows. Arch.* 2018; doi: 10.1007/s00428-018-2292-6.
  149. Song D, Feng X, Zhang Q et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod. Biomed. Online.* 2018;36(1):78-83.
  150. Можейко ЛФ, Белонович КВ. Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки. *Медицинский журнал.* 2014;3(49):19-22.
  151. Радзинский ВЕ, Фаткуллин ИФ, Баканова АР, Добрецова ТА. Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2014. 16с.
  152. Jacobsen VM, Horwitz KB. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012;357(1-2):18-29.
  153. Blake RE. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *J. Natl. Med. Assoc.* 2007;99(10):1170-84.
  154. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172(1Pt1):14-18.
  155. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum. Reprod. Update.* 2004;10(3):207-20.

156. Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J. Steroids*. 2003;68(10-13):817-24.
157. Bakas P, Liapis A, Vlahopoulos S et al. Estrogen receptor alpha and beta in uterine fibroids: a basis for altered estrogen responsiveness. *Fertil. Steril.* 2008;90(5):1878-85.
158. Тихомиров АЛ. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий. *Медицинский алфавит*. 2017;2(10(307)):17-22.
159. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.* 2015;91(4):14-8.
160. Casini ML, Rossi F, Agostini R et al. Effect of the position of fibroids on fertility. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;22:106-9.
161. Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V et al. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertility and Sterility*. 2015;82:154-9.
162. Литвиненко ОВ, Громова АМ, Сакевич РП, Фадда Б. Якість життя у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій. *Світ медицини та біології*. 2013;2(38):140-3.
163. Алексенко ОО, Медведева ЛЄ, Медведев МВ. Інтрамуральна лейоміома тіла матки і фертильність (огляд літератури). *Медичні перспективи*. 2015;20(4):10-5. Режим доступа: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр\\_2015\\_20\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2015_20_4_4).
164. Потапов ВО, Медведев МВ, Зіненко ТО, Польщиков ПІ. Шляхи підвищення ефективності хірургічного органозберігаючого лікування міоми матки у жінок репродуктивного віку. *Медичні перспективи*. 2010;15(1):36-41.
165. Игнатова ВЕ. Морфологические и иммуногистохимические особенности разных гистологических типов лейомиомы матки: автореф. дис. канд. мед. наук. М.: 2013. 28с.

166. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of nbromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum. Reprod. Update.* 2015;4:520-5.
167. Сорокина МВ. Комплексный анализ полиморфизма генов факторов роста и апоптоза и их взаимосвязь с особенностями клинического проявления и течения миомы матки: автореферат дис. канд. мед. наук. Белгород. 2014. 24с.
168. Islam S, Protic O, Giannubilo SR et al. Uterine Leiomyoma: Available Medical Treatments and New Possible Therapeutic Options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(3):921-34.
169. Карданова ВВ. Генетические детерминанты прогнозирования течения болезни при сочетании миомы матки и аденомиоза: автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва. 2013. 24с.
170. Sozen I, Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyoma. *Fertil. Steril.* 2002;78:1-12.
171. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science.* 2011;334(6053):252-5.
172. Mittal P, Shin YH, Yatsenko SA, Castro CA, Surti U, Rajkovic A. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability. *J. Clin. Invest.* 2015;125(8):3280-4.
173. Wang T, Zhang X, Obijuru L et al. A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(4):336-47.
174. Marsh EE, Lin Z, Yin P, Milad M, Chakravarti D, Bulun S. Differential expression of microRNA species in human uterine leiomyoma versus normal myometrium. *Fertil. Steril.* 2008;89(6):1771-6.
175. Luo X, Chegini N. The expression and potential regulatory function of microRNAs in the pathogenesis of leiomyoma. *Semin. Reprod. Med.* 2008;26(6):500-14.

176. Qiang W, Liu Z, Serna VA et al. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2014;155(3):663-9.
177. Crabtree JS, Jelinsky SA, Harris HA et al. Comparison of human and rat uterine leiomyomata: identification of a dysregulated mammalian target of rapamycin pathway. *Cancer Res*. 2009;69(15):6171-8.
178. Kovács KA, Lengyel F, Környei JL et al. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003;87(04-05):233-40.
179. Karra L, Shushan A, Ben-Meir A et al. Changes related to phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling in leiomyomas: possible involvement of glycogen synthase kinase 3alpha and cyclin D2 in the pathophysiology. *Fertil. Steril.* 2010;93(8):2646-51.
180. Yin XJ, Wang G, Khan-Dawood FS. Requirements of phosphatidylinositol-3 kinase and mammalian target of rapamycin for estrogen-induced proliferation in uterine leiomyoma- and myometrium-derived cell lines. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(2):176.e1-5.
181. Varghese BV, Koohestani F, McWilliams M et al. Loss of the repressor REST in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 2013;110(6):2187-92.
182. Lara PN Jr., Longmate J, Mack PC et al. Phase II study of the AKT inhibitor MK-2206 plus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who previously progressed on erlotinib. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(19):4321-6.
183. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling pathways in leiomyoma: understanding pathobiology and implications for therapy. *Mol. Med.* 2015;21:242-56.
184. Gustavsson I, Englund K, Faxén M, Sjöblom P, Lindblom B, Blanck A. Tissue differences but limited sex steroid responsiveness of c-fos and c-jun in human fibroids and myometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 2000;6(1):55-9.



185. Yu L, Saile K, Swartz CD et al. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas. *Mol. Med.* 2008;14(05/06):264-75.
186. Nierth-Simpson EN, Martin MM, Chiang TC et al. Human uterine smooth muscle and leiomyoma cells differ in their rapid 17beta-estradiol signaling: implications for proliferation. *Endocrinology.* 2009;150(5):2436-45.
187. Ono M, Yin P, Navarro A et al. Inhibition of canonical WNT signaling attenuates human leiomyoma cell growth. *Fertil. Steril.* 2014;101(5):1441-9.
188. Mangioni S, Viganò P, Lattuada D, Abbiati A, Vignali M, Di Blasio AM. Overexpression of the Wnt5b gene in leiomyoma cells: implications for a role of the Wnt signaling pathway in the uterine benign tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(9):5349-55.
189. Tanwar PS, Lee HJ, Zhang L et al. Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol Reprod.* 2009;81(3):545-52.
190. Peng L, Wen Y, Han Y et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 2009;91(6):2664-75.
191. Burroughs KD, Howe SR, Okubo Y, Fuchs-Young R, LeRoith D, Walker CL. Dysregulation of IGF-I signaling in uterine leiomyoma. *J. Endocrinol.* 2002;172(1):83-93.
192. Swartz CD, Afshari CA, Yu L, Hall KE, Dixon D. Estrogen-induced changes in IGF-I, Myb-family and MAP kinase pathway genes in human uterine leiomyoma and normal uterine smooth muscle cell lines. *Mol. Hum. Reprod.* 2005;11(6):441-50.
193. Дубенко ОД. Стан молочних залоз у жінок з неплідністю та лейоміомою матки на тлі запальних захворювань (активний скринінг, чинники ризику). *Здоровье женщины.* 2015; 2:52-6.
194. Дубоссарская ЗМ, ред. Теория и практика гинекологической эндокринологии. Дн-ск.: Лира ЛТД. 2005. 409с.

195. Корнацька АГ, Дубенко ОД. Оптимизация комплексной современной терапии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочных желез. *Здоровье женщины*. 2011;1(37):43-8.
196. Данкович Н. Актуальні питання збереження і відновлення репродуктивного здоров'я. *Жіночий лікар*. 2012;6:22.
197. Приймак СГ, Семеняк АВ, Андрієць ОА. Спосіб лікування фіброзно-кістозної мастопатії у жінок з міомою матки. Патент на корисну модель. UA 106165 U (54) 25.04.2016,5.
198. Міщенко ВП, Запорожченко МБ, Танцюра ОМ. Корекція гормональних порушень при лейоміомі матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015;1:162-4.
199. Дубоссарская ЗМ, Юй Ян. Доброкачественные дисплазии молочных желез: диагностика, лечение, профилактика. *Мед. аспекты здоровья женщины*. 2014;4:15-22.
200. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J. Med. Genet.* 2013;50(6):360-7.
201. Леваков СА, Боровкова ЕИ. Современные аспекты терапии миомы матки (обзор зарубежной литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015;2(1):13-7.
202. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Лебедев ВА. Миома матки: патогенез, диагностика и лечение. *Вопросы гинекологии, акуш. и перинат.* 2008;17(4):7-19.
203. Сидорова ИС, Унанян АЛ. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011;2:16-20.
204. Streuli I, Dubuisson J, Santulli P et al. An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014;15(16):2347-60.

205. Кондратович ЛМ. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки. *Российский медицинский журнал*. 2014;5:36-40.
206. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*. 2016;22:665-86.
207. Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat. Endocrinol*. 2004;3(2):83-9.
208. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol. Endocrinol*. 2016;32(9):696-700.
209. Ищенко АА, Горбенко ОЮ, Ищенко АИ, Жуманова ЕН. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(3):30-4.
210. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Кривко БЯ. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестероном діеногестом. *Здоровье женщины*. 2015;4(100):118-21.
211. Cosson M, Querleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil. Steril*. 2002;77(4):684-92.
212. Прилепская ВН. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы. *РМЖ*. 2007;3:182-4.
213. Mabrouk M, Solfrini S, Frascà C, Del Forno S. A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/20 mcg. *Gynecol. Endocrinol*. 2012;28(6):451-4.
214. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2008;15:735-8.
215. Zhang YX. Effect of mifepristone in the different treatments of endometriosis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2016;43(3):350-3.

216. Ferrero S, Racca A, Tafi E et al. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: A retrospective comparative study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016;23:390-5.
217. Адамян ЛВ, Зайратьянц ОВ, Тихомиров АЛ и др. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристола на лейомиому матки *in vitro*. *Проблемы репродукции.* 2014;3:41-4.
218. Севостьянова ОС. Досвід застосування улипристалу ацетату при медикаментозному лікуванні лейомиоми матки у пацієнтки із вторинним безпліддям. *Жіночий лікар.* 2015;2:34-5.
219. Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(11):1136-42.
220. Muzii L, Boni T, Bellati F et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil. Steril.* 2010;94:1496-9.
221. Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil. Steril.* 2013;100:178-93.
222. Marsh EE, Chibber S, Wu J, Siegersma K, Kim J, Bulun S. Epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 expression and regulation in uterine leiomyoma. *Fertil. Steril.* 2015;S0015–0282:02172.
223. Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH, Cinti S, Petraglia F, Ciavattini A, Castellucci M et al. Possible involvement of inflammatory/repairative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2015;26613601(PMID).
224. Yin P, Ono M, Moravek MB, Coon VJS, Navarro A, Monsivais D, Dyson MT, Druschitz SA, Malpani SS, Serna VA et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:E601-6.

225. Ciarmela P, Carrarelli P, Islam MS, Janjusevic M, Zupi E, Tosti C, Castellucci M, Petraglia F. Ulipristal acetate modulates the expression and functions of activin a in leiomyoma cells. *Reprod. Sci.* 2014;21:1120-5.
226. Karmon AE, Cardozo ER, Rueda BR, Styer AK. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? *Hum. Reprod. Update* 2014;20:670-87.
227. Kim J, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358:223-31.
228. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum. Reprod.* 1999;14:2844-50.
229. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, Jiang B, Tosti C, Centini G, Shen FR, Chen YG, Petraglia F. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil. Steril.* 2015;104:170-5.
230. Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30:683-4.
231. Chabbert-Buffet N, Ebser N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil. Steril.* 2014;102:630-9.
232. Bestel E, Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2014;9:79-92.
233. Islam MS, Akhtar MM, Ciavattini A, Giannubilo SR, Protic O, Janjusevic M, Procopio AD, Segars JH, Castellucci M, Ciarmela P. Use of dietary phytochemicals to target inflammation, fibrosis, proliferation, and

- angiogenesis in uterine tissues: promising options for prevention and treatment of uterine fibroids? *Mol. Nutr. Food Res.* 2014;8: 1667-84.
234. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015b;27:422-31.
235. Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;02:21.
236. Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Гончаров ИЮ. Миома матки. Безоперационное лечение. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;2:3-6.
237. Запорожченко МБ. Лейомиома матки – алгоритмы лечения женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины.* 2015;5(101):55-8.
238. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2013;100:1722-6.
239. Whitaker LH, Williams AR, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014;26:237-42.
240. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramírez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;8:CD007687.
241. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией. *Здоровье женщины.* 2018;10(136):22-5.
242. Литвак ЕО. Влияние медикаментозной коррекции на морфологические изменения лейомиомы матки. *Здоровье женщины.* 2019;1(137):101-4.
243. Татарчук ТФ. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп. *Репродуктивна ендокринологія.* 2014;6(20):9-19.
244. Гришин ИИ, Рощина ВА, Каусева ОИ, Доброхотова ЮЭ. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;2:169-72.

245. Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012a;366:409-20.
246. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sodowski K Bestel E et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012b;366:421-32.
247. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil. Steril.* 2014b;101:1565-73.
248. Courtoy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment *Fertil. Steril.* 2015;104:426-34.
249. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011;113:1-2.
250. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2014;102:1404-9.
251. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, Pellicer A. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014;2014:314587.
252. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil. Steril.* 2016;105:165-73.
253. Шаповалова АИ. Лейомиома матки и репродукция. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(1):93-101.

254. Коган ИЮ, Беженарь ВФ, Долинский АК, Чмаро МГ. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2012;61(4):113-8.
255. Долинский А. К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(1):42-7.
256. Parker WH, Feskanich D, Broder MS et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses – health study. *Obstet. Gynecol.* 2013;121:709-16.
257. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet. Gynecol.* 2008;112:387-400.
258. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;165:156-64.
259. Zupi E, Centini G, Sabbioni L, Lazzeri L, Argay IM, Petraglia F. Nonsurgical alternatives for uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015;S1521–6934:00227-8.
260. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. What does ‘ diagnostic hysteroscopy ’ mean today? The role of the new techniques. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2003;15:303-8.
261. Casadio P, Youssef AM, Spagnolo E, Rizzo MA, Talamo MR, De Angelis D, Marra E, Ghi T, Savelli L, Farina A et al. Should the myometrial free margin still be considered a limiting factor for hysteroscopic resection of submucous fibroids? A possible answer to an old question. *Fertil. Steril.* 2011;95:1764-8.
262. Mazzon I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Di Renzo GC, Gerli S. Is cold loop hysteroscopic myomectomy a safe and effective technique for the treatment of submucous myomas with intramural development? A series of 1434 surgical procedures. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22:792-8.



263. Tan YH, Lethaby A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11p.
264. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Di Carlo C, Guida M, Perino A, Nappi C. Coldloops applied to bipolar resectoscope: A safe “one-step” myomectomy for treatment of submucosal myomas with intramural development. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015;41:1935-41.
265. Saridogan E. Surgical treatment of fibroids in heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond Engl)* 2016;12:53-62.
266. Lee MM, Matsuzono T. Hysteroscopic intrauterine morcellation of submucosal fibroids: preliminary results in Hong Kong and comparisons with conventional hysteroscopic monopolar loop resection. *Hong Kong Med. J.* 2016;10:12809.
267. Munro MG. Hysteroscopic Myomectomy of FIGO Type 2 Leiomyomas Under Local Anesthesia: Bipolar Radiofrequency Needle-Based Release Followed By Electromechanical Morcellation. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016;23:12-3.
268. Bosteels J, Weyers S, Mathieu C, Mol BW, D’Hooghe TM. The effectiveness of reproductive surgery in the treatment of female infertility: facts, views and vision. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2010a;2:232-52.
269. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D’Hooghe TM. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 2010b;16:1-11.
270. Bosteels J, Weyers S, Kasius J, Broekmans FJ, Mol BW, D’Hooghe TM. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;11:CD011110.

271. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;10:CD004638.
272. Thomas RL, Winkler N, Carr BR, Doody KM, Doody KJ. Abdominal myomectomy – a safe procedure in an ambulatory setting. *Fertil. Steril.* 2010;94:2277-80.
273. Bae JH, Chong GO, Seong WJ, Hong DG, Lee YS. Benefit of uterine artery ligation in laparoscopic myomectomy. *Fertil. Steril.* 2011;95:775-8.
274. Gargiulo AR, Srouji SS, Missmer SA, Correia KF, Vellinga TT, Einarsson JI. Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy. *Obstet. Gynecol.* 2012;120:284-91.
275. Pitter MC, Gargiulo AR, Bonaventura LM, Lehman JS, Srouji SS et al. Pregnancy outcomes following robot-assisted myomectomy. *Hum. Reprod.* 2013;28:99-108.
276. Lewis EI, Srouji SS, Gargiulo AR. Robotic single-site myomectomy: initial report and technique. *Fertil. Steril.* 2015;103:1370-7.
277. Carbonnel M, Goetgheluck J, Frati A, Even M, Ayoubi JM. Robot-assisted laparoscopy for infertility treatment: current views. *Fertil. Steril.* 2014;101:621-6.
278. Donnez O, Squifflet J, Leconte I, Jadoul P, Donnez J. Posthysterectomy pelvic adenomyotic masses observed in 8 cases out of a series of 1405 laparoscopic subtotal hysterectomies. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007;14:156-60.
279. Pereira N, Bender JL, Hancock K, Lekovich JP, Elias RT, Kligman I, Rosenwaks Z. Routine monitoring of liver, renal, and hematologic tests after single- or double-dose methotrexate treatment for ectopic pregnancies after in vitro fertilization. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22:1266-70.
280. Donnez O, Donnez J. A series of 400 laparoscopic hysterectomies for benign disease: a single centre, single surgeon prospective study of complications confirming previous retrospective study. *BJOG.* 2010;117:752-5.

281. Parker WH, Kaunitz AM, Pritts EA, Olive DL, Chalas E, Clarke-Pearson DL, Berek JS. Leiomyoma Morcellation Review Group. U.S. Food and Drug Administration's Guidance regarding morcellation of leiomyomas: well-intentioned, but is it harmful for women? *Obstet. Gynecol.* 2016;127:18-22.
282. Parker WH, Pritts EA, Olive DL. What is the future of open intraperitoneal power-morcellation of fibroids? *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016;59:73-84.
283. Ton R, Kilic GS, Phelps JY. A medical-legal review of power morcellation in the face of the recent FDA warning and litigation. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22:564-72.
284. Bojahr B, De Wilde RL, Tchartchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015;292:665-72.
285. Pritts EA, Parker WH, Brown J, Olive DL. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22:26-33.
286. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22:410-4.
287. Brohl AS, Li L, Andikyan V, Običan SG, Cioffi A, Hao K, Dudley JT, Ascher-Walsh C, Kasarskis A, Maki RG. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. *Oncologist.* 2015;20:433-9.
288. Kanade TT, McKenna JB, Choi S, Tsai BP, Rosen DM, Cario GM, Chou D. Sydney contained in bag morcellation for laparoscopic myomectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014;21:981.
289. Kho KA, Brown DN. Surgical Treatment of Uterine Fibroids Within a Containment System and Without Power Morcellation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016;59:85-92.

290. Cholkari-Singh A, Miller CE. Power morcellation in a specimen bag. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22:160.
291. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil. Steril.* 2014a;102:640-8.
292. Donnez O, Donnez J, Dolmans MM, Dethy A, Baeyens M, Mitchell J. Low Pain Score After Total Laparoscopic Hysterectomy and Same-Day Discharge Within Less Than 5 Hours: Results of a Prospective Observational Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015c;22:1293-9.
293. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum. Reprod.* 2002;17:1424-30.
294. Galliano D, Bellver J, Días-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum. Reprod. Update.* 2015;21:13-38.
295. Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Tao X, Zhang W, Zhu X. Effects of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy on uterine leiomyoma: a meta-analysis. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2015;22:177e84.
296. Tian YC, Long TF, Dai YM. Pregnancy outcomes following different surgical approaches of myomectomy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015;41:350e7.
297. Flynn M, Jamison M, Datta S, Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;195:955-64.
298. Lykke R, Blaakær J, Ottesen B, Gimbel H. Hysterectomy in Denmark 1977 – 2011: changes in rate, indications, and hospitalization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;171:333-8.
299. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD003677.

300. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG*. 2009;116:492-500.
301. McKenna JB, Kanade T, Choi S, Tsai BP, Rosen DM, Cario GM, Chou D. The Sydney contained in bag morcellation technique. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2014;21:984-5.
302. Siedhoff MT, Wheeler SB, Rutstein SE, Geller EJ, Doll KM, Wu JM, Clarke-Pearson DL. Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroid tumors in premenopausal women: a decision analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015;212:591.
303. Zupi E, Piredda A, Marconi D, Townsend D, Exacoustos C, Arduini D, Szabolcs B. Directed laparoscopic cryomyolysis: a possible alternative to myomectomy and/or hysterectomy for symptomatic leiomyomas. *YMOB*. 2004;190:639-43.
304. Hald K, Langebrekke A, Klow NE, Noreng HJ, Berge AB, Istre O. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: Initial experience and comparison to uterine artery embolization. *YMOB*. 2004;190:37-43.
305. Moss J, Christie A. Uterine artery embolization for heavy menstrual bleeding. *Womens Health* 2016;12:71-7.
306. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraruvigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995;346:671-2.
307. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014;12:CD005073
308. Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int. J. Womens Health*. 2014;6:623-9.

309. Spies JB. Current role of uterine artery embolization in the management of uterine fibroids. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016;59:93-102.
310. Goodwin SC, Spies JB. Uterine fibroid embolization. *N. Engl. J. Med.* 2009;13:690-7.
311. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013;24:459-67.
312. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008;31:73-85.
313. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014;26:151-61.
314. Park MJ, Kim YS, Rhim H, Lim HK. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;25:231-9.
315. Fischer K, McDannold NJ, Tempny CM, Jolesz FA, Fennessy FM. Potential of minimally invasive procedures in the treatment of uterine fibroids: a focus on magnetic resonance-guided focused ultrasound therapy. *Int. J. Womens Health.* 2015;7:901-12.
316. Kim HK, Kim D, Lee MK, Lee CR, Kang SY, Chung YJ, Cho HH, Kim JH, Kim MR. Three cases of complications after high-intensity focused ultrasound treatment in unmarried women. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2015;58:542-6.
317. Kim YS, Kim HK, Park MJ, Rhim H, Jung SH, Sohn I, Kim TJ, Keserci B. Screening Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction Model for Assessing Immediate Therapeutic Response to Magnetic Resonance Imaging-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids. *Invest. Radiol.* 2016;51:15-24.

318. Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, Jacoby A, Lager J, Schembri M, Rieke V, Grady D, Vittinghoff E, Coakley FV. PROMISE trial: a pilot, randomized, placebo–controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2015;S0015-0282:02090-7
319. Berman JM, Bolnick JM, Pemueler RR, Garza Leal JG. Reproductive outcomes in women following radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic fibroids. A retrospective case series analysis. *J. Reprod. Med.* 2015;60:194e8.
320. Ji Y, Hu K, Zhang Y et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;296(6):1181-8.
321. Meshorer A, Prionas SD, Fajardo LF et al. The effects of hyperthermia on normal mesenchymal tissues. Application of a histologic grading system. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1983;107(6):328-34.
322. Назаренко ГИ, Краснова ТВ, Хитрова АН. Возможности эхографии в мониторинге и оценке эффективности ультразвуковой абляции миомы матки. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2012;5:39-52.
323. Назаренко ГИ, Краснова ТВ, Хитрова АН и др. Опыт применения высокоинтенсивного фокусированного ультразвука при лечении миомы матки. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2012;1:41-51.
324. Назаренко ГИ, Краснова ТВ, Тонконогова ИВ, Богданова ЕГ, Прилуцкая МА. Оценка эффективности безопасности абляции высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU-абляции) при лечении миомы матки в зависимости от расположения узлов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2016;1:29-39.
325. Назаренко ГИ, Краснова ТВ, Хитрова АН, Кудрявцев ЮГ. Возможности высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в лечении миомы матки. *Медицинская визуализация.* 2013;1:80-8.
326. Назаренко ГИ, Хитрова АН, Краснова ТВ, Епишева ТС. Возможности ультразвуковой абляции миомы матки в повышении репродуктивной функции. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011;1:71-6.

327. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206(211):e1-9.
328. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelkar SS, Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213:141-60.
329. Коцан ІЯ, Ложкін ГВ, Мушкевич МІ. Психологія здоров'я людини. Луцьк: РВВ «Вежа» Волин. нац. ун-ту ім. Лесі Українки, 2011. 430 с.
330. Недошивин АО, Кутузова АЭ, Петрова НН, Варшавский СЮ, Перепеч НБ. Исследование качества жизни. *Русский медицинский журнал.* 2000;1(1):5.
331. Рябинкина НИ, Погорелова АБ, Петухов ВГ, Фролова ОГ. Оценка качества жизни женщин с нарушениями репродуктивного здоровья. *Бюл. НИИ социал. гигиены, экономики и упр. здравоохранением им. Н.А. Семашко,* 1999. С.147-152.
332. Семиченко ВА. Психология деятельности. К.: Издатель Эшке А.Н., 2002. 248с.
333. Малкина-Пых ИГ. Психосоматика: Справочник практического психолога. М.: Изд-во Эксмо, 2005. 992с.
334. Шапарь ВБ, Тимченко АВ, Швыдченко ВН. Практическая психология. Инструментарий. Ростов н/Д: издательство «Феникс», 2002. 688с.
335. Sharma K, Bora MK, Venkatesh BP et al. Role of 3D ultrasound and dopplerin differentiating clinically suspected cases of leiomyomaand adenomyosis of uterus. *J Clin Diagn Res.* 2015 Apr;9(4):QC08-12. doi: 10.7860/JCDR/2015/12240.5846.
336. Озерская ИА и др. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. *Мед. Журнал Sono Ace-Ultrasound.* 2010;21:40-56.
337. Anousha N, Hossein-Nezhad A, Biramijamal F, Rahmani A, Maghbooli Z, Aghababaei E, Nemati S. Association study of estrogen receptor alpha gene



- polymorphisms with spontaneous abortion: is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? *Biomed Res. Int.* 2013;2013:256470.
338. Lajin B, Alachkar A, Alhaj SA. Duplex Detection of TP53 Arg72Pro and 16 bp Del/Ins Polymorphisms by a Simple Optimized PCR-RFLP Method. *N Am J Med Sci.* 2012 May;4(5):212-5.
339. Hu Z, Li C, Chen K. Single Nucleotide Polymorphisms in Selected Apoptotic Genes and BPDE-Induced Apoptotic Capacity in Apparently Normal Primary Lymphocytes: A Genotype-Phenotype Correlation Analysis. *J Cancer Epidemiol.* 2008;2008:147905.
340. Ibrahim Altedlawi Albalawi et al. Utility Of Amplification-Refractory Mutation System For The Detection Clinically Significant Estrogen And Progesterone Receptors Gene Variations in Breast Cancer Patients in Saudi Arabia. *Indo Am. J. P. Sci.* 2019;06(02).
341. Гордиенко СМ. Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитратного тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия. *Лабораторное дело.* 1983;2:21-3.
342. Patterson-Delfield J, Lehrer RIA. Simple microscopic method for identifying and quantitation phagocytic cells in vitro. *J. Immunol. Meth.* 1977;18:377-9.
343. Мотавкина НС, Ковалев ВМ, Шаронов АС. Микрометод количественного определения лизоцима. *Лабораторное дело.* 1979;12:722-4.
344. Jocelyn H. Bruce-Gregorios, M.D. *Histopathologic Techniques*, JMC Press Inc., Quezon City, Philippines, 1974.
345. Флаксемберг МА. Особливості клінічного перебігу міоми матки у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки.* 2018;6(132):102-6.
346. Флаксемберг МА. Клініко-параклінічні аспекти лейоміоми матки, ускладненої безплідністю. *Сімейна медицина.* 2020;1-2(87-88):142-5.
347. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Бражук МВ. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: частота та структура супутньої

- патології (Ретроспективний аналіз). Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;5(45):42-7.
348. Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Флаксемберг МА. Психоемоційні зміни у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. Здоров'я жінки. 2020;7(153):31-5.
349. Корнацька АГ, Овчар ІВ, Даниленко ОГ, Флаксемберг МА, Дубенко ОД, Ревенько ОО, Сичінава РМ, Баранецька ІО, Чубей ГВ, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб корекції психоемоційних порушень у жінок з лейоміомою матки. Патент України UA 126150 U. 2018 черв. 11. 4 с.
350. Есипова ІА, Каминский ВВ, Дунаевская ВВ. Ретроспективные результаты комплексной методики диагностики и лечения лейомиомы матки. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;3(3):85-91.
351. Гаврилюк ГМ. Оптимізація програми реабілітаційної терапії у пацієнток після операцій на матці: автореф. дис. канд. мед. наук. Івано-Франківськ, 2017. 20 с.
352. Кочетов АГ, Лянг ОВ, Масенко ВП и др. Методы статистической обработки медицинских данных. Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
353. Медведєв МВ, Потапов ВО, Польщіков ПІ. Характеристики перфузії міоматозної матки до та після органозберігаючих методів лікування. Медичні перспективи. 2012;17(2):57-62. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр\\_2012\\_17\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2012_17_2_12).
354. Корнацька АГ, Дубчак АЄ, Флаксемберг МА, Баранецька ІО. Застосування ультрасонографії для вибору тактики лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Буковинський медичний вісник. 2020;24.4(96):32-40.

355. Флаксемберг МА. Використання гістерорезектоскопії в діагностиці та виборі лікування у жінок з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5(50):61-4.
356. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики особливостей перебігу лейоміоми матки. Патент України UA 134282 U. 2019 трав. 10. 4 с.
357. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Особливості гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):27-31.
358. Корнацька АГ, Трохимович ОВ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Стамболі ЛВ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів та імунного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4(49):99-105.
359. Флаксемберг МА. Морфологічні особливості ендометрія у пацієнок з лейоміомою матки і безплідністю. Здоров'я жінки. 2020;5-6(151-152):33-7.
360. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Лейоміома матки та безплідність: морфологічні та імуногістохімічні зміни рецепції та проліферативних маркерів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2019;(36):134-45.
361. Pakharenko LV. Evaluation of progesterone and progesterone receptor gene PROGENS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. Reproductive health of woman. 2020;1(41):10-4. doi:10.30841/2708-8731.1.2020.471241.
362. Paliychuk OV, Polishchuk, LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Molecular-genetic models for prognosis of development of tumors of reproductive system in women with family history of cancer. Exp Oncol. 2018 Mar;40(1):59-67. doi:10.31768/2312-8852.2018.40(1):59-67.

363. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev.* 2013 Feb;34(1):130-62. doi:10.1210/er.2012-1043.
364. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update.* 2015 Mar-Apr;21(2):155-73. doi:10.1093/humupd/dmu056.
365. Romano A, Delvoux B, Fischer DC, Groothuis P. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone. *J Mol Endocrinol.* 2007 Feb;38(1-2):331-50. doi:10.1677/jme.1.02170.
366. da Silva F, Pabalan N, Ekaratcharoenchai N, Serpa Neto A, Christofolini DM, de Oliveira R, Bianco B, Barbosa CP. PROGINS polymorphism of the progesterone receptor gene and the susceptibility to uterine leiomyomas: a systematic review and meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018 May;22(5):295-301. doi:10.1089/gtmb.2017.0233.
367. Gomes MT, Castro Rde A, Villanova FE, da Silva ID, Baracat EC, de Lima GR, et al. The progesterone receptor gene polymorphism, PROGINS, may be a factor related to the development of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2007 May;87(5):1116-21. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.099.
368. Zhang G, Xu Q, Wang Z et al. p53 protein expression affected by *TP53* polymorphism is associated with the biological behavior and prognosis of low rectal cancer. *Oncol Lett.* 2019;18:6807–21.
369. Proestling K, Hebar A, Pruckner N et al. The Pro allele of the p53 codon 72 polymorphism is associated with decreased intratumoral expression of BAX and p21, and increased breast cancer risk. *PLoS One* 2012;7:e47325.
370. Shen CC, Cheng WY, Lee CH et al. Both p53 codon 72 Arg/Arg and pro/Arg genotypes in glioblastoma multiforme are associated with a better prognosis in bevacizumab treatment. *BMC Cancer* 2020;20:709.
371. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Rossokha ZI. *PROGINS* (T2) variant of the

- PGR* gene may reduce the *ESR1* gene-dependent risk of uterine leiomyoma development. *World of Medicine and Biology*. 2021;2(76):58-63.
372. Kornatska AG, Flakseberg MA, Chubei GV, Trokhymovych OV, Rossokha ZI, Fishchuk LYe, Medvedieva NL, Vershyhora VO, Gorovenko NG. A variant of *TP53* gene (rs 1625895, 13494G>A) is associated with neoplasm localization in patients with uterine leiomyoma. *Exp Oncol*. 2021;43(2):155-8.
373. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ, Чубей ГВ, Россоха ЗІ. Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;3(48):81-6.
374. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ. Успіхи консервативної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з позиції генетичних та імуногістохімічних досліджень. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2020;(37):158-64.
375. Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Корнацька АГ. Генетичні маркери розвитку лейоміоми матки великих розмірів. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», присвяченої пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича*. Чернівці, 2019. С.131-3.
376. Кира ЕФ, Прилепская ВН, Костава МН и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:47-50.
377. Молочков ВА. *Генитальные вирусные инфекции*. М.: БИНОМ, 2009. 208 с.
378. Олина АА. Вирусно-бактериальные инфекции и патология шейки матки. *Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее»*. М., 2008. С. 104-5.

379. Тотчиев ГФ, Девятова ЕА. Миома матки – современные методы лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2016;1:47-58.
380. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Використання міфепристону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. *Здоров'я жінки.* 2017;4(120):107-10.
381. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Лечение циклической мастодинии у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. *Здоровье женщины.* 2007;3:87-90.
382. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Обухова ГЮ. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017;4:82-5.
383. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Ревенько ОО. Можливості негормональної терапії лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія.* 2018;3(41):3-6.
384. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Трохимович ОВ, Флаксемберг МА. Реабілітація після оперативного лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. *Слово о здоров'ї.* 2018;1:22-25.
385. Флаксемберг МА. Особливості перебігу та лікування субмукозної лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2020;19(1):114-8.
386. Karacharova IYu, Kozarenko TM, Flakseberg MA, Kornatska AG, Kondratiuk VK, Nikitina IM. Interdisciplinary interaction in maintaining the reproductive health in women with uterine leiomyoma. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021;74(5):1152-7.
387. Флаксемберг МА. Результати комбінованого лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. *Буковинський медичний вісник.* 2021;25(3):132-7.

388. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА, Борисюк ОЮ. Спосіб лікування пацієток з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки. Інформаційний лист. Київ, 2017; № 363.

## ДОДАТКИ

Додаток А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ  
ДИСЕРТАЦІЇ*****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

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

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

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

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

5. Корнацька АГ, Чубей ГВ, Флаксемберг МА. Використання міфепристону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. *Здоров'я жінки*. 2017;4(120):107-10. (Особистий



внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

6. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Обухова ГЮ. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2017;4:82-5. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ. Успіхи консервативної терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з позиції генетичних та імуногістохімічних досліджень. Збірник наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;(37):158-64. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, клінічне дослідження, підготовка матеріалів до друку).

***Опубліковані праці апробаційного характеру***

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

***Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації***

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

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

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

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

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017), тема «Сучасні підходи до лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» (доповідь);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, Яремче, 2017), тема «Диспластичні ураження епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки» (доповідь);

- науково-практичній конференції «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гіперпроліферативних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку» (Київ, 2018), тема «Лейоміома матки та безплідність. Оперативне та консервативне лікування: стратегії перетинаються чи ідуть паралельно?» (доповідь);

- пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018) тема «Поєднані форми безпліддя: нові виклики та підходи до вирішення проблеми» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», присвяченій пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича (Чернівці, 2019), тема «Генетичні маркери розвитку лейоміоми матки великих розмірів» (доповідь, тези);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль 2019), тема «Особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з лейоміомою матки» (доповідь);
- III Міжнародному конгресі планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я нації (Київ, 2019), тема «Консервативне та оперативне лікування лейоміоми матки: лінії паралельні, або які перетинаються?» (доповідь);
- пленумі асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019), тема «Концептуальні питання відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2019), тема «Особливості патологічних станів органів мішеней у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки» (стендова доповідь);
- науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2020), тема «Персоніфіковані підходи до відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки» (доповідь);
- науково-практичній конференції «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2021), тема «Лейоміома матки та безплідність: пошуки діагностики та лікування» (доповідь).