

Кузьоменська М. Л.,

Нікітіна І. М.

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ
ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ
В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

Монографія



Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет

**Кузьоменська М. Л.,
Нікітіна І. М.**

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ
ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ
В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

Монографія

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2022

УДК 618.14-089.87.053.84-039.71

К 20

Рецензенти:

А. В. Бойчук – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Науково-навчального інституту післядипломної освіти Державного вищого навчального закладу «Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України;

В. К. Кондратюк – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ);

А. М. Романюк – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як монографія
(протокол № 6 від 24 грудня 2020 року)*

Кузьоменська М. Л.

К 20 Оптимізація методів лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку : монографія / М. Л. Кузьоменська, І. М. Нікітіна. – Суми : Сумський державний університет, 2022. – 215 с.

ISBN 978-966-657-915-0

У монографії із сучасних позицій розглянуті питання етіології та патогенезу доброякісної пухлини матки – лейоміоми. Установлений вплив частоти, локалізації та розмірів міоматозних вузлів у генезі жіночої безплідності та розроблена тактика ведення пацієнток на різних етапах: від діагностики до відновлення репродуктивної функції. Представлені клініко-діагностичні аспекти лейоміоми матки, висвітлені основні методи лікування з акцентом на інноваційних консервативних, хірургічних та органозбережних методах лікування цієї патології.

Дослідження проведені на базі наукової лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету.

Наукове видання рекомендоване аспірантам, науковим працівникам, лікарям.

УДК 618.14-089.87.053.84-039.71

ISBN 978-966-657-915-0

© Сумський державний університет, 2022

© Кузьоменська М. Л., Нікітіна І. М., 2022

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
Розділ 1 Лейоміома матки: вплив на репродуктивну функцію.....	8
1.1 Гінекологічна хірургічна патологія – актуальність проблеми, перспективи лікування.....	8
1.2 Основні механізми морфогенезу лейоміоми матки.....	20
1.3 Сучасні додаткові методи обстеження хворих на лейоміому матки.....	33
Розділ 2 Основні принципи лікування та профілактики лейоміоми матки.....	41
2.1 Консервативні методи лікування хворих на лейоміому матки.....	43
2.2 Диференціальний підхід до хірургічного лікування міоми.....	59
Розділ 3 Особливості реабілітації репродуктивної функції жінок після консервативної міомектомії.....	80
3.1 Репродуктивне здоров'я жінок після консервативної міомектомії.....	80
3.2 Ехографічні особливості діагностики лейоміоми.....	95
3.3 Показання, особливості хірургічної тактики консервативної міомектомії.....	102
3.4 Перебіг раннього післяопераційного періоду.....	118
3.5 Обґрунтування принципів післяопераційної реабілітації.....	126
Розділ 4 Результати морфологічних досліджень.....	146
4.1 Результати морфологічних досліджень у хворих із лейоміомою матки.....	146
4.2 Результати дослідження радіоімунохімії	

рецепторного апарату утероціотів лейоміоми матки.....	152
Розділ 5 Віддалені результати консервативної міомектомії.....	155
Розділ 6 Вагітність і пологи в жінок після консервативної міомектомії.....	162
6.1 Акушерські та перинатальні результати розродження.....	162
6.2 Перинатальні наслідки.....	173
6.3 Результати морфологічного дослідження плацент у жінок із рубцем на матці після консервативної міомектомії.....	176
ВИСНОВКИ.....	184
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АКТГ – адренкортикотропний гормон.
- ВМК – внутрішньоматковий контрацептив.
- ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення.
- ЗРП – затримка росту плода.
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви.
- КТ – комп'ютерна томографія.
- КШК – криві швидкості кровотоку.
- ЛГ – лютеїнізуювальний гормон.
- МРТ – магнітно-резонансна томографія.
- МЦ – менструальний цикл.
- ПЕ – перенесення ембріона.
- УЗД – ультразвукова діагностика.
- ФПД – фетоплацентарна дисфункція.
- ФСГ – фолікулостимулювальний гормон.
- а-ГнРГ – агоністи гонадотропних рилізінг-гормонів.
- RE – рецептори естрогенів.
- RP – рецептори прогестерона.

ВСТУП

Проблема лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, це обумовлено тим фактом, що патологія займає перше місце у структурі всіх гінекологічних захворювань. Частота цієї патології серед жінок репродуктивного віку становить до 60 %, хоча реальна захворюваність значно вища, оскільки лише в половини хворих згідно з проведеними дослідженнями наявні клінічні симптоми, пов'язані з лейоміомою [1; 2; 3].

На сучасному етапі спостерігається збільшення частоти захворювань на лейоміому матки, особливо серед жінок молодого віку, що знижує якість їх життя і впливає на їх репродуктивну функцію.

Лейоміома матки є однією з провідних причин жіночої безплідності, частота якої за цієї патології досягає 80 % [4; 5; 6; 7].

У сучасній літературі немає єдиної думки про причини безплідності в разі лейоміоми матки, особливо за збереженого двофазного менструального циклу і прохідності маткових труб. Ефективність різних лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів у цей час не перевищує 50 % [8; 9; 10; 11; 12].

Останніми роками одним з основних методів оперативного лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку є консервативна міомектомія, яку все більшою мірою виконують за допомогою сучасних ендоскопічних методів [13; 14; 15].

Необхідність професійного й кар'єрного зростання жінок, пізні шлюби, укладання з працедавцем договорів про недопущення вагітності в перебігу певного терміну роботи

та інші аспекти сучасного життя є наслідком низки негативних явищ. Відкладання вагітності на тривалий період, переривання вагітності, пролонгація лікування вже існуючих гінекологічних захворювань, що негативно позначається на демографічній ситуації, призводять до появи тяжких, запущених форм захворювань репродуктивної сфери та екстрагенітальної патології [76; 90; 213; 146; 219; 267; 291].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій у цьому напрямку, не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я в жінок із лейоміомою матки після консервативної міомектомії, особливо в плані впливу цієї патології на клінічний перебіг гестаційного періоду, акушерські й перинатальні результати розродження, повністю вирішеною.

Усе вищевикладене свідчить про актуальність вибраної наукової проблеми, вирішення якої дозволить поліпшити репродуктивне здоров'я жінки групи високого ризику.

РОЗДІЛ 1

Лейоміома матки: вплив на репродуктивну функцію

1.1 Гінекологічна хірургічна патологія – актуальність проблеми, перспективи лікування

Однією з актуальних проблем сучасної медицини, обумовленої дією комплексу несприятливих соціальних, екологічних, професійних та інших чинників, є патологія репродуктивної системи, спричинена захворюваннями, що потребують хірургічного лікування [1; 2; 3; 4].

Найбільшу загрозу для здоров'я та життя становлять гінекологічні захворювання, що потребують ургентного хірургічного лікування: стани, супроводжувані гострою внутрішньочеревною кровотечею (трубна вагітність, апоплексія яєчника), гнійні запальні захворювання органів малого таза й захворювання, пов'язані з порушенням кровообігу у внутрішніх статевих органах (перекручення ніжки пухлиноподібного утвору яєчника). Частота гострих гінекологічних захворювань варіює в дуже широких межах і становить від 1 % до 26 % від загальної кількості пацієнток гінекологічного стаціонару [5; 6].

Структура гострих гінекологічних захворювань подана таким чином: позаматкова вагітність – 47 %, гострі запальні захворювання придатків матки – 24 %, апоплексія яєчника – 17 %, розрив (перекручення) ніжки кісти яєчника – 7 %. Одне з провідних місць у структурі гінекологічних захворювань займає ектопічна вагітність, причому в усіх країнах частота її впродовж останніх 10 років не має тенденції до зниження [7; 8]. Згідно з результатами світової статистики на цей час 1–2 % всіх вагітностей – позаматкові. Результат ектопічної вагітності завжди несприятливий. Діагноз позаматкової вагітності є абсолютним показанням до оперативного лікування [9; 10].

Апоплексія яєчника займає друге місце серед причин внутрішньочеревних кровотеч у гінекологічних хворих після позаматкової вагітності. Частота цієї патології становить до 3–4 % у хворих на гострі гінекологічні захворювання, тяжка форма захворювання не перевищує 12 % від загальної кількості оперованих [11; 12].

Частота пухлин яєчників також має чітку тенденцію до зростання й за останні роки збільшилася з 6–11 % до 19–25 % у структурі новоутворень статевих органів [13]. Причому ризик рецидиву захворювання також великий: за даними авторів [14], в 11 % пацієток терміном від 2 років до 6 років відмічений рецидив кісти або кістоми яєчника. Чинниками ризику розвитку цієї патології, на думку багатьох авторів, також є зростання частоти запальних захворювань придатків матки, наявність гормонального дисбалансу, велика кількість перенесених екстрагенітальних захворювань, втручання, що призводять до порушення мікроциркуляції яєчників [15; 16]. Значення гнійних запальних утворів органів малого таза в загальній структурі гінекологічної захворюваності визначається не лише їх поширеністю й тривалістю, а й частим порушенням дітородної функції, обмеженням працездатності [17].

Зростання частоти гострих запальних захворювань придатків матки, що спостерігається останніми роками в загальній популяції жінок репродуктивного віку, призводить до збільшення випадків гнійних ускладнень, що вимагають хірургічного лікування (у 15–25 % випадків). За даними Л. В. Адамян [18], частота тубооваріальних утворів жінок репродуктивного віку становить 5,9 %. У зв'язку з цим необхідність удосконалення методів лікування хворих із запальними захворюваннями статевих органів не викликає сумніву.

Поєднана гіперпластична патологія ендометрія залишається однією з найбільш значущих

проблем у гінекологічній практиці [19; 20]. Частота поєднання міоми з гіперплазією ендометрія досягає, за даними деяких авторів, 30–76 %, що свідчить про системний характер ушкодження матки за поєднаних гіперпластичних захворювань ендо- і міометрія. Вік виникнення захворювання має тенденцію до зниження і припадає на 30–35 років, що призводить до передчасної втрати репродуктивної функції, зростання частоти оперативних втручань, збільшення ступеня ризику раку ендометрія в молодих жінок [21; 22].

Лейоміома матки – доброякісна пухлина, що розвивається з гладком'язової тканини міометрія, є одним із найпоширеніших пухлинних захворювань жіночих статевих органів. У літературі наведені дані, за якими кожна 5-та жінка у світі хворіє на лейоміому матки [23; 24; 25; 26].

Раніше вважали, що лейоміома – хвороба пременопаузального віку, тому що максимальний відсоток захворюваності припадав саме на цей період життя жінки. Проте останнім часом усе частіше трапляються факти «омолодження» цієї патології. Висловлюють думку, що 80 % усіх жінок віком від 30 років до 40 років мають високий ризик захворювання на лейоміому [27; 28; 29; 30]. На жаль, у 20–30 % випадків лейоміома є етіологічним фактором безплідності та ще в 15–30 % – причиною невиношування вагітності [31; 32; 33; 34]. Виявлення механізмів порушення регуляції репродуктивної системи на тонкому біохімічному, гормональному й клітинному рівнях дозволяє розробити ефективні методи лікування хворих із порушеннями репродуктивної функції в поєднанні з екстрагенітальною хірургічною патологією [35].

Лейоміома матки є однією з основних причин жіночої безплідності, частота якої за цієї патології досягає 80 % [36; 37]. Міома матки дуже часто супроводжується первинною і вторинною безплідністю. Виявлено, що в

кожної третьої жінки з первинною безплідністю виявляють міому матки, а кожна п'ята жінка, яка страждає на цю патологію, – безплідна. У сучасній літературі немає єдиної думки про причини безплідності в разі лейоміоми матки, особливо за збереженого двофазного менструального циклу й прохідності маткових труб. Ефективність різних лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів на цей час не перевищує 50 % [38; 39].

Порушення репродуктивної функції у хворих на міому виявляють у 28–36 % випадків. Поєднання міоми з трубно-перитонеальним фактором безплідності, зовнішнім генітальним ендометріозом, синдромом полікістозних яєчників відзначене в 40–60 % хворих [40; 41; 42]. Водночас після видалення пухлини в пацієнок із безплідністю вагітність настає в 30–77 % випадків [43; 44]. Проте питання про роль міоми у формуванні порушень репродуктивної функції жінок залишається дискусійним. Одні автори вважають, що порушення репродуктивної функції та її терапія з використанням гормональної стимуляції сприяють розвитку міоми [45; 46]. Інші, навпаки, вбачають у міомі матки основну причину безплідності, пов'язуючи це зі збільшенням і деформацією порожнини матки, порушенням скорочувальної активності міометрія, підвищенням тону маткових труб, їх анатомічною непрохідністю, що виникає в разі міжм'язового та підслизового розміщення міоматозних вузлів [47; 48; 49].

Конкретні механізми, що приводять до безплідності та невиношування вагітності, до кінця не вивчені, хоча відомо, що навіть у разі міоми невеликих розмірів зростає збудливість міометрія, змінюється рецепторний апарат матки, порушується адекватна підготовка ендометрія до вагітності, транспорту сперматозоїдів, нідації ембріона [50; 51]. Розвивається ситуація, коли міома матки, не будучи абсолютною причиною безплідності, однак призводить до

зниження фертильності. Поряд із цим не можна виключити, що міома матки і безплідність виникають на фоні одних і тих самих нейрообмінно-ендокринних порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій та наднирковій системах і можуть бути поєднанням двох патологічних станів [52; 53; 54].

Існують публікації, в яких дослідники намагаються вивчити зв'язок міоми матки і фертильності, а також простежити кількість вагітностей після міомектомії в жінок, які страждали на безплідність. Так, за результатами аналізу 54 публікацій останніх років [55; 56; 57; 58], автори повідомляють, що наявність міоми асоціюється з меншою кількістю вагітностей, тоді як гістероскопічна резекція міом збільшує кількість настання вагітності. Кількість вагітностей після міомектомії коливається від 9,6 % до 76,9 %. Ефективність міомектомії в цих дослідженнях не була доведена статистично, але впродовж одного року після хірургічного втручання спонтанна вагітність настала в 60 % жінок. За даними інших авторів [59; 60], після дворічного терміну спостереження кількість нормальних вагітностей після видалення субсерозних або інтрамуральних вузлів розміром більше ніж 2 см становить 44 %. У цьому разі зазначається, що здатність до зачаття була нижчою в жінок, яким проводили видалення міом задньої стінки матки або інтрамуральних вузлів і в разі поєднання трубної або яєчничкової патології з чоловічим фактором безплідності. Розмір вузлів, їх деформівний вплив на порожнину матки, а також вік жінок значення не мали [61; 62].

Виділяють такі чинники ризику розвитку лейоміоми: раннє менархе, рясні менструації, висока частота медичних абортів, наявність екстрагенітальних (особливо серцево-судинних) і гінекологічних захворювань, вплив шкідливих виробничих чинників [63; 64]. Основними факторами

ризик розвитку міоми матки є: хронічні запальні захворювання органів малого таза (77,0%), спадкова схильність (48,3%), травматизація ендо- та міометрія (60,1%). У більшості пацієток міома матки супроводжується порушенням менструального циклу. Провідним симптомом зазвичай є гіперполіменорея [65]. У разі настання вагітності на фоні міоматозних вузлів відзначається підвищений ризик спонтанного абортів. На думку авторів [66; 67; 68], вагітність провокує підвищення вмісту в міометрії і, особливо, у тканинах міоми епідермального фактору росту, а також кількості рецепторів до естрадіолу та прогестерону, що може стимулювати зростання міоматозних вузлів, найбільш інтенсивний на ранніх термінах вагітності. У цей час більше ніж половина наявних у вагітній матці вузлів значно збільшуються за розмірами, як рання відповідь на підвищення концентрації естрогенів [69; 70].

Серед жінок під час профілактичних оглядів уперше лейоміому матки виявляють у 5–10% обстежуваних, серед гінекологічних хворих – у 30–35%. Середній вік жінок у разі виявлення цього захворювання становить 32–33 роки. Пік захворюваності припадає на 35–45 років [71; 72]. Афроамериканки мають більш високий ризик розвитку лейоміоми порівняно з представницями білої раси, оскільки для них характерні більш раннє менархе й велика схильність до розвитку ожиріння [73].

За даними дослідників, ожиріння належить до одного з найбільш значущих чинників ризику розвитку лейоміоми матки. Для жінок із масою тіла понад 70 кг ризик розвитку цього захворювання стає втричі вищим, ніж для жінок із масою тіла 50 кг і менше. У разі ожиріння ризик розвитку лейоміоми зростає приблизно на 21% [74; 75].

За результатами клініко-генеалогічних обстежень пацієток із лейоміомою було виявлено високий рівень їх

спадкової обтяженості нейроендокринними та пухлинними захворюваннями [76; 77]. А згідно з публікаціями зарубіжних дослідників схильність до розвитку міоми має мультифакторіальну природу, причому чітко простежується сумарний ефект генних факторів у поєднанні з впливом факторів зовнішнього середовища [78; 79]. Згідно з даними цих авторів ризик виникнення міоми нижчий у жінок, які народжували, а також у жінок у постменопаузальному періоді. Вага тіла і вік перших пологів значення не мають. У той самий час дослідження, проведені авторами [80], показують, що надмірна вага в поєднанні з гіподинамією та високою частотою стресів може розглядатися як фактор ризику розвитку лейоміоми матки [81; 82].

Поряд із цим існує низка чинників, що знижують ризик виникнення міоми матки. Парадоксальним є твердження про роль паління й тривале приймання оральних контрацептивів у зниженні ризику розвитку лейоміоми матки. У жінок, які за один день скурюють до 10 сигарет, ризик розвитку міоматозних вузлів на 18 % нижчий, ніж у тих, які не палять [83]. Кожні п'ять років приймання оральних контрацептивів знижують ризик виникнення захворювання на 17 % [84; 85].

Під час оцінювання ризику виникнення міоми простежується генетична схильність до її виникнення: приблизно вдвічі частіше міома виявляється серед родичів першого ступеня споріднення. Середні показники спадкового ризику становить 26,6 % для сестер-пробандів, 19,73 % – для дочок-пробандів (до 44-річного віку) і 15,81 % – для матерів-пробандів, що свідчить про важливу роль спадкових факторів у розвитку лейоміоми [86; 87; 88]. Необхідно також зазначити, що в міру наростання процесів гіпертрофіїв міометрії так само, як і в разі вагітності, секреція гладком'язовими клітинами колагену як мінімум

не збільшується. Цікаво, що в сполучнотканинних прошарках спостерігаються великі скупчення опасистих клітин великих розмірів [89; 90].

Ішемія тканин, на думку деяких дослідників, є одним із найважливіших неспецифічних системних факторів активації гіперплазії та гіпертрофії м'язової тканини. Локальна ішемізація тканини міометрія внаслідок порушення мікроциркуляції спостерігається в місцях найбільш складних переплетень м'язових волокон, що може призвести до локальної гіперплазії клітин міометрія і формування міоматозних вузлів [91; 92; 93]. Однак резистентність тканин до гіпоксії, на думку деяких вітчизняних дослідників, має індивідуальні характеристики, що детерміновано генними та фенотипічними особливостями, тобто має спадкову схильність. Це підтверджує роль спадкових факторів у розвитку лейоміоми матки [94; 95].

Низка авторитетних учених установила, що лейоміома матки може формуватися у відповідь на пошкодження міометрія запальними, експлантними, механічними та іншими факторами. У цьому разі проміжок часу від моменту впливу можливого етіологічного чинника до появи пухлини становить від 6 років до 10 років [96; 97]. Іншими механізмами формування лейоміоми можуть стати травма рецепторного апарату гладком'язових клітин, і відповідна реакція на прогестерон. Локальна ішемізація та травма запускають метаплазію фібробластів у гладком'язових клітинах, здатних до активного поділу, з неповноцінним рецепторним апаратом. Дослідники провели чіткі паралелі між формуванням атеросклеротичної бляшки в артеріальній судинній стінці міоматозного вузла [98].

Згідно із сучасними уявленнями міома матки – це доброякісна, різноманітна і зазвичай множинна пухлина із

гладком'язових клітин, що виростає з незрілих міоцитів судинної стінки [99; 100]. Залежно від співвідношення кількості м'язових та сполучнотканинних компонентів цю пухлину раніше називали міомою, фібромою, фіброміомою, лейоміомою. Але, враховуючи її моноклональне походження, тобто з однієї м'язової клітини, більшість авторів вважає більш правильним використання терміна «лейоміома (міома)», який на сьогодні переважає. Відповідно до цього до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду це захворювання внесене під назвою «лейоміома», а не «міома» матки, хоча останній термін більш поширений у клінічній практиці як узагальнена назва доброякісних пухлин міометрія, а назва «лейоміома» довготривало вважалася лише гістологічним терміном (для пухлин, де повністю відсутній стромальний фібропластичний компонент, на відміну від «міом», де він наявний, але незначною мірою і «фіброміом», де останній істотно виражений). Досягнення світової медичної генетики останніх двох десятиліть свідчать на користь не лише рішення комітету, який працював над створенням Міжнародної класифікації хвороб і дійшов висновку, що це захворювання потрібно називати «лейоміома», а не «міома», а й на користь визначення самого поняття «лейоміома» як доброякісної істинної пухлини матки, що розвивається не просто в міометрії, а з гладком'язової тканини міометрія незалежно від наявності чи відсутності фібропластичного компонента у вузлах пухлини й рівня гормонозалежності. Виявляються й ознаки незалежної природи окремих клонів пухлини, що дозволяє заперечувати походження клітинних елементів пухлини з єдиного клону. Відповідно до даних молекулярного аналізу розглянута форма розвитку пухлини є переконливим прикладом дифузного й однотипного залучення всього

міометрія до розвитку множинної лейоміоми [101; 102; 103].

Група доброякісних пухлин міометрія досить різноманітна не лише за морфологією, а й за локалізацією (субмукозна, інтрамуральна, підочеревинна, шийкова, перешийкова, міжзв'язкова), перебігом (симптомна й безсимптомна) темпами росту (повільний та швидкий), за гістогенезом і ступенем проліферативної активності (проста, проліферувальна і передсаркоматозна) [104; 105].

Класифікація за локалізацією:

- інтрамуральна;
- субсерозна;
- субмукозна.

Атипова за локалізацією (передшийкова, зашийкова, забрюшинна, надбрюшинна, парацервікальна, інтралігаментарна та ін.).

За напрямком росту:

- центропетальна (вузол на ніжці);
- експансивна (ріст вузла розмежовує тканини міометрія);
- ексцентрична (ріст у напрямках серозної оболонки або ендометрія);
- інтралігаментарна (в листках широкої зв'язки).

Клініко-ультразвукова класифікація:

Тип I – один або множинні дрібні інтрамуральні чи субсерозні вузли діаметром менше ніж 3 см.

Відсутність субмукозних вузлів.

Тип II – один або множинні інтрамуральні чи субсерозні вузли діаметром від 3 см до 6 см. Відсутність субмукозних вузлів.

Тип III – один або множинні інтрамуральні чи субсерозні вузли діаметром 6 см та більше. Відсутність субмукозних вузлів.

Тип IV – підозра або наявність доведеного субмукозного вузла незалежно від розмірів, наявності чи відсутності інтрамуральних та субсерозних вузлів (рис. 1).



Рисунок 1 – Класифікація лейоміоми

Mashal і співавтори довели, що кожний вузол являє собою моноклональну пухлину, що бере початок з однієї мутантної гладком'язової клітини міометрія (мутантного лейоміоцита): один мутант – один вузол, багато мутантних міоцитів – дифузна лейоміома, множинні вузли. Роль генетичних факторів на хромосомному та генному рівнях в етіології лейоміоми не підлягає сумнівам, хоча до кінця не вивчена. Достовірно з'ясовано значення хромосомних аберацій, а саме транслокації ділянок 12-ї і 14-ї хромосом: ці ділянки міняються місцями [t(12;14)], делецій у 7-й хромосомі [del(7)(q22q32)], а також мутацій певних генів (HMGIC іHMG1Y), які відповідають за кодування протеїнів, що регулюють процеси транскрипції ДНК [106].

За даними В. Є. Ігнатової, міоматозний вузол повторює у своєму розвитку паренхіматозно-стромальні особливості того шару міометрія, з якого він розвивається [106; 107]. Клінічно це проявляється тим, що множинні

міоматозні вузли в одній матці розвиваються незалежно один від одного (їх різний темп росту обумовлений поділом клітин, клонально не пов'язаних між собою) [108]. Тому міома матки є доброякісною пухлиною моноклонального походження [109; 110].

З позиції активації процесів апоптозу (генетично запрограмованого процесу загибелі клітин) низка авторів розглядає морфогенез лейоміоми матки. Незавершеність апоптозу пояснює різні розміри й різний ступінь зрілості вузлів у межах однієї матки, можливість регресу вузлів, доброякісний характер пухлини, неінвазивний повільний ріст, а також імовірність рецидивування пухлини [111; 112; 113].

На цей час усе частіше висловлюють думку про те, що лейоміома матки не пухлина, а «доброякісна гіперплазія» й гіпертрофія гладко-м'язових клітин міометрія, що проявляється істотними змінами ультраструктури цитоплазми та клітинного ядра [114; 115; 116].

Згідно з даними сучасної літератури розглядають два клініко-морфологічних варіанти міоми матки: простий і проліферувальний [117; 118]. Проведена низка клініко-морфологічних досліджень свідчить про те, що проста міома матки є доброякісною, неактивною пухлиною, що повільно росте, з переважанням сполучнотканинних елементів, фенотипічною трансформацією міоцитів і зниженням кровотоку в міометрії та міоматозних вузлах [119; 120].

Проліферувальна міома матки є доброякісною, активною, множинною, швидкорослою пухлиною з підвищеним проліферативним потенціалом і часто супроводжується проліферативними процесами в ендометрії, пухлиноподібними утворами, доброякісними й злоякісними пухлинами яєчників [121]. Проліферувальна

міома матки трапляється в кожній четвертій хворій. Міогенні елементи в проліферувальних лейоміомах не є атиповими, але більш численні порівняно з міомами без ознак проліферації. У простих міомах мітози практично відсутні, а в проліферувальних міомах мітотична активність підвищена [122]. Дослідники вважають, що виділення двох форм міоми матки за особливостями гістогенезу має важливе практичне значення, особливо під час вибору лікарської тактики [123].

1.2 Основні механізми морфогенезу лейоміоми матки

Міома матки зазвичай розвивається в репродуктивному віці, збільшується за розмірами під час вагітності та регресує після менопаузи, що підтверджує її залежність від статевих стероїдів – естрогену й прогестерону [124]. Крім того, лікування з використанням аналогів гонадотропін-рилізінг гормону (а-ГнРГ), що знижують продукцію гормонів яєчників, призводить відповідно до зменшення розмірів міоми. У зв'язку з цим багато років домінуючим є положення про дисгормональну або гормональну залежність цієї пухлини [125].

Разом із традиційними уявленнями про провідну роль естрогену в патогенезі гормонозалежних захворювань [126] останніми роками переглядають відношення до прогестерону як стимулятора пухлинного росту [127]. Обидва ці гормони беруть участь у патогенезі гіперпластичної патології матки, використовуючи протилежні шляхи. Естроген стимулює гіперплазію гладком'язових клітин, прогестерон підвищує мітотичну активність клітин, ініціює продукцію факторів росту та їх рецепторів, бере участь у процесі диференціювання гладком'язових клітин [128]. Прогестероновим впливом

пояснюється швидкий ріст міом під час вагітності [129].

Велике значення в патогенезі лейоміоми надають центральному механізму регуляції менструальної функції. Вважають, що основою розвитку лейоміоми є синдром психоемоційного напруження, що призводить до зриву адаптаційно-компенсаторних реакцій на різних рівнях кільцевої системи «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – матка» внаслідок порушення макро- та мікроциркуляції і тканинної гіпоксії. Емоційні потрясіння або черепно-мозкові травми нерідко (у 73 % пацієток) виявляють на преморбідному фоні у хворих на лейоміому [130; 131].

Порушення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи призводять до змін циклічної секреції ядрами гіпоталамуса гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), як наслідок – показники пікових екскрецій лютеїнізувального гормону (ЛГ) і фолікуло-стимулювального гормону (ФСГ) зростають, значно перевищуючи овуляторні, що можна спостерігати в різні фази менструального циклу. Дані про вміст у крові хворих ЛГ і ФСГ за наявності лейоміоми неоднозначні, це свідчить про кілька шляхів патогенезу її розвитку і відповідає припущенню про можливе (як варіант одного із шляхів) пошкодження лімбіко-ретикулярних структур мозку, що передують розвитку захворювання. Найбільша кількість досліджень присвячена вивченню естроген-прогестеронових взаємовідношень у хворих на лейоміому. Тут також виявляють неоднозначні дані: можливі варіанти абсолютної, відносної чи комбінованої гіперестрогенії; двофазні (2/3 випадка) чи однофазні (1/3 випадка) менструальні цикли; з ознаками прогестеронової недостатності (частіше) чи напідвищеному базисному рівні гестагенної стимуляції (рідше). Необхідно відзначити істотне переважання випадків системної та локальної гіперестрогенії, зміни ритму і зміщення піків секреції

естрогенів, порушення кон'югації естрогенів, якісні зміни концентрації різних метаболітів цих гормонів із перевагою утворення активних у проліферативному відношенні метаболічних фракцій, таких як, наприклад, 16-альфа-ОН-естрон та ін. Порівнюючи концентрації стероїдних гормонів у системному та локальному (судини матки) кровотоках у хворих на лейоміому та гіперплазію ендометрія, дослідники дійшли до висновку, що міоматозні вузли та гіперпластичні процеси ендометрія можуть бути стимуляторами відносної локальної гіперестрогенії та сприяти формуванню хибного кола за типом стимуляції споживанням, тобто чим більша маса міометрія та ендометрія, тим більший естроген-споживаючий субстрат, що є активним регулювальним фактором у системі пухлина – орган-носії пухлини [132; 133].

У літературі останніх років велике значення в розвитку гормонозалежних гіперпластичних захворювань матки надають ролі тканинних рецепторів стероїдних гормонів [134]. Синтез рецепторів у матці також має гормонозалежний характер і відбувається під впливом багатьох чинників: кількості й співвідношення статевих гормонів та чинників росту, фази менструального циклу, ступеня ураження патологічним процесом органа-мішені, порушення обміну речовин і дисбалансу інших гормонів [135; 136]. Відсутність рецепторів естрогену й прогестерону у хворих рецидивними гіперпластичними процесами в ендометрії на тлі міоми ставить під сумнів можливість гормонального лікування цієї категорії хворих і є наслідком хронічної локальної гіперестрогенії, а також, можливо, гіперпрогестеронемії з формуванням хибного кола за типом «стимуляції споживання» [137]. Проведений аналіз рецепторів стероїдних гормонів у клітинах залоз та строми ендометрія на різних стадіях проліферації й секреції в процесі нормального менструального циклу і в разі

гіперпластичних процесів у матці довів, що порушення експресії стероїдних гормонів призводить до формування й рецидивування гіперпластичних процесів в ендометрії [138].

Гормональна терапія, яку застосовують до цього часу, має різну ефективність аж до повної нечутливості до лікування гормонами (це підтверджується й власними спостереженнями авторів), що пояснюється не лише різним умістом сироваткових статевих гормонів, й станом рецепторного апарату матки. Відсутність ефекту від консервативної терапії, яку проводять, часто закінчується гістеректомією в репродуктивному віці з усіма наслідками дефіциту естрогенів, що розвиваються [137; 139]. Наявність міоматозних вузлів посилює перебіг гіперпластичних процесів в ендометрії. Тривала дія гіперестрогенії на тлі міоми призводить до інгібування синтезу та появи мозаїчності тканинних гормональних рецепторів, знижуючи ефективність гормонотерапії, і збільшує ризик раку ендометрія [140].

Активність стану специфічної рецепції та щільність розподілу рецепторів різних статевих гормонів в органі – носії пухлини (матці) й особливо в самій пухлині визначають кінцевий результат гормональної дії. У міоматозній матці більш висока активність естрогенних рецепторів порівняно з прогестероновими: кількість зв'язаного естрадіолу досягає 60–65 %, тоді як у нормальній матці – лише 37 % [141]. Отже, вміст естрадіолу і прогестерону в міоматозній матці вищий, ніж у нормальному міометрії, але нижчий, ніж в ендометрії.

Виявлена залежність вмісту рецепторів естрадіолу й прогестерону від розміру і темпів росту міоматозних вузлів: найбільший вміст рецепторів естрадіолу і найменший – рецепторів прогестерону виявлено у вузлах великих розмірів із вираженими ознаками проліферації; у разі

довготривалого існування міоматозних вузлів без тенденції до росту виявлено підвищення концентрації прогестеронових рецепторів як у тканинах вузла, так і в міометрії, тоді як уміст естрогенних рецепторів порівняно низький, причому у вузлах він нижчий, ніж у клітинах міометрія, що їх оточує [142]. Під впливом лікування гестагенами виявляється підвищення рецепторної активності всіх тканин [143]. Водночас необхідно зазначити, що в разі швидкого темпу росту лейоміоми, а також за розміру лейоміоматозної матки 12 і більше тижнів вагітності настають такі дегенеративно-дистрофічні зміни в рецепторному апараті, що проліферативний процес (локальний чи дифузний) втрачає чутливість до впливу гормонів медикаментозної корекції, це робить останню недоцільною. Низькодозовані оральні контрацептиви хоча не підвищують ризику розвитку лейоміоми, а й не перешкоджають росту вже наявних вузлів лейоміоми матки.

Загальновідомі три патогенетичні варіанти розвитку лейоміоми за рівнем первинних уражень і периморбідним фоном: 1-й варіант зумовлений порушеннями функції гіпоталамо-гіпофізарної системи (зі збільшенням чи зменшенням продукції гонадотропінів); 2-й – розвивається на фоні порушеної функції яєчників унаслідок запальних, атрофічних та інших змін; 3-й – виникає на фоні порушень структури і функції рецепторного апарату матки, що зазвичай було наслідком абортів, ручних та інструментальних досліджень матки, довготривалого використання внутрішньоматкової спіралі (ВМС), хронічних метроендометритів. Водночас необхідно пам'ятати, що первинні ураження можуть виникнути на будь-якому рівні, в будь-якому віці й під впливом численних пошкоджувальних факторів на різному преморбідному фоні, але рано чи пізно неодмінно залучаються до розвитку захворювання всі три рівні, це

свідчить про те, що лейоміома матки є системним захворюванням, а не локальним. За його наявності нерідко спостерігають психовегетативні, вегетосудинні та обмінно-ендокринні розлади. Спільність певних порушень у регуляції функціонального стану різних органів репродуктивної системи призводить до частого поєднання лейоміоми матки з гіперпластичними процесами, включаючи й рак ендометрія, з ендометріозом, полікістозом яєчників, фіброзно-кістозною мастопатією та іншими варіантами гормонозалежної патології молочних залоз, а також із захворюваннями шийки матки (включаючи дисплазії та неоплазії), з патологією щитоподібної залози, надниркових залоз та інших ендокринопатій із метаболічними розладами. Ця обставина доводить необхідність онкологічної настороженості та проведення всебічного обстеження для активного виявлення передпухлинних, доброякісних та злоякісних новоутворень різної локалізації в органах репродуктивної системи, а також супутніх соматичних захворювань, особливо печінки, кишківника, серцево-судинної та сечовивідної систем у хворих, які перебувають під диспансерним наглядом із приводу лейоміоми матки [144; 145; 146; 147].

У сучасній науковій літературі все більше уваги приділяють гормонорецепторній системі матки, дослідження якої показали, що середні рівні вмісту рецепторів естрогенів (RE) у пухлинах і в умовно здоровому міометрії однакові, тоді як уміст рецепторів прогестерону (RP) в пухлинах удвічі вищий, ніж у міометрії [148].

У тканині незміненого міометрія в 78,6 % випадків експресія рецепторів до естрогену й прогестерону відсутня. У міомах рецепторна залежність за естрогеному 56,1 % випадків відсутня, в 26,4 % – слабка, помірна й сильна становить 9,9 % і 6,6 % відповідно. Експресія прогестерону визначається як помірна й сильна в 36,3 %, слабка – у

19,8 %, відсутня – у 6,6 % випадків. Індекс проліферативної активності в тканинах міоми матки перебуває в інтервалі від 0 % до 15 %, площа судинного русла на 9 % менша, ніж у нормальному міометрії [149].

Згідно з літературними джерелами близько 62 % клінічних випадків міом матки поєднуються з гіперпластичним процесом ендометрія, за якого спостерігається сильна експресія рецепторів естрогену в стромі, залозах і прогестерону – в стромі та залозах. У 95,7 % випадків проліферативна активність клітинних елементів низька. Площа судинного русла в гіперплазованому ендометрії на 6,0 % більша, ніж у незміненому ендометрії [150; 151].

Проведені клініко-морфологічні дослідження свідчать про те, що проста міома матки є доброякісною, неактивною пухлиною, що повільно росте, з переважанням сполучнотканинних елементів, фенотипічною трансформацією міоцитів і зниженням кровотоку в міометрії та міоматозних вузлах. Проліферувальна міома матки є доброякісною, активною, множинною, швидкорослою пухлиною з підвищеним проліферативним потенціалом і часто супроводжується проліферативними процесами в ендометрії, пухлиноподібними утворами, доброякісними й злоякісними пухлинами яєчників [152; 153].

За останні роки накопичені дані, які дозволяють стверджувати, що прогестерон поряд з естрогенами, стимулює ріст міоми матки великих розмірів [154]. Обидва цих гормони беруть участь у патогенезі міоми, використовуючи протилежні шляхи. Упродовж фолікулярної фази естрогени посилюють експресію генів, які в нормі експресуються в міометрії під час розвитку вагітності. Упродовж лютеїнової фази прогестерон підвищує мітотичну активність міоми, особливо у молодих

жінок [155]. Іншими словами, всі гормони і біологічно активні речовини впливають на міоцити через систему рецепторів. За допомогою досліджень молекулярних механізмів дії гормонів доведено, що рецептори статевих стероїдів взаємодіють з естрадіолом та прогестероном у цитозолі міоцитів й транслюкуються в ядро клітини, звідси і йде гормональний сигнал, а згодом – і біохімічна відповідь клітини [156].

Рецептори до стероїдних гормонів представлені молекулами специфічних білків, від взаємодії з якими залежить гормональна відповідь органа-мішені. Рецептори більшості біологічно активних речовин, зокрема статевих гормонів, розміщені в цитоплазматичних мембранах, у цитозолі й ядрі клітин. Одним із найбільш важливих властивостей стероїдних гормонів є їх вплив на експресію специфічних рецепторів клітин-мішеней. Естрадіол активує синтез власних рецепторів і рецепторів прогестерону [157]. На відміну від нього прогестерон пригнічує синтез власних рецепторів і проявляє функціональну антиестрогенову активність через зменшення кількості цитозольних естрогенових рецепторів за допомогою інгібування їх синтезу та стимуляції локального метаболізму естрадіолу [158]. Все більше з'являється доказів того, що дія статевих гормонів може бути частково опосередкована продукцією локальних факторів росту в клітинах-мішенях. Однак питання про остаточну роль статевих гормонів у механізмі розвитку цього поширеного захворювання ще далеко від свого вирішення.

Вважають, що однією з причин, яка викликає локальну гіпертрофію міометрія, є гіпоксія як наслідок мікроциркуляторних порушень, що спричиняє компенсаторні зміни гладком'язових клітин із подальшими дистрофічними змінами й секрецією ними компонентів екстрацелюлярного матриксу, що переважно містить

колаген, протеоглікани та фібронектин, причому останній відіграє найбільш важливу роль у контролі процесу клітинної проліферації. Фібронектин здійснює клітинне прикріплення до колагену, а також є медіатором у розвитку клітинної відповіді на екзогенний вплив [159; 160; 161].

Характерним компонентом сполучної тканини є колаген I та III типів. Він має однакову молекулярну структуру і являє собою гомополімери різних ланцюгів. Співвідношення колагену III та I типів у тканині міоми змінюється залежно від фази менструального циклу [162]. Дослідження рівнів мРНК для цих типів колагену у міомі та нормальному міометрії впродовж менструального циклу засвідчило, що в міомі рівень мРНК зростає порівняно з нормальним міометрієм, але лише під час проліферативної фази менструального циклу. Ці дослідження дозволяють вважати, що рівень стероїдних гормонів яєчників, дія яких опосередкована факторами росту, впродовж менструального циклу змінюється, може мати значення для продукції деяких білків ЕЦМ у міомі. У науковій літературі наявні дані про пошук шляхів впливу на компоненти екстрацелюлярного матриксу [163; 164; 165].

У літературі є поодинокі відомості про пошук шляхів впливу на компоненти екстрацелюлярного матриксу як патогенетичні ланки виникнення й розвитку міоми. Так, певні надії покладають на пірфенідон – відомий протифіброзний препарат. Під час проведення експериментальних досліджень цей препарат пригнічував синтез ДНК й мРНК колагену I типу в нормальних та фіброзних клітинах і знижував мРНК колагену III типу лише в клітинах нормального міометрія. Також вивчають вплив інтерферону-альфа, що значно пригнічує проліферацію гладком'язових клітин, яка стимулюється факторами росту, як у нормальному міометрії, так і в тканині міоми. Це свідчить про те, що хірургічні методи

лікування міоми в майбутньому можуть включати сполуки, які блокують дію специфічних факторів росту, що регулюють проліферацію й продукцію колагену гладком'язових клітин матки [166; 167].

Роль колагену IV типу в патогенезі міоми матки до цього часу не вивчена. Поглиблене розуміння його участі в цьому процесі дозволить підвищити ефективність лікування, спрямованого на корекцію вмісту факторів росту та компонентів екстрацелюлярного матриксу в тканинах, і, отже, продовжити пошук нових шляхів вирішення проблеми відновлення репродуктивної функції у хворих на міому матки [168; 169; 170].

Щодо морфогенезу гіперпроліферативних процесів, до яких відносять лейоміому матки, основні механізми патологічної клітинної проліферації, гіперплазії та неоплазії в органах жіночої репродуктивної системи схематично зображені на рисунку 2. На цей час з'ясовані принаймні три основні механізми активації сигнальних шляхів, що стимулюють лейоміоцит до патологічного росту та поділу [171]. До одного з них залучені цитокіни, які регулюють процеси проліферації, росту клітин та апоптозу (інтерферон-альфа, деякі інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини та ін.) [172; 173; 174]. Ядерний фактор активації транскрипції (NF- κ B), що надходить від цитокінів, є кінцевим цитоплазматичним провідником сигналів. Проникнувши в ядро клітини, він включає гени, необхідні для активного клітинного поділу (рис. 2).

Другий шлях стимуляції проліферації тісно пов'язаний із факторами росту, які втягують у процеси клітинного поділу онкогени й фактори, що стимулюють утворення судин, необхідних для росту пухлини. Найбільш сильні стимулятори клітинного поділу: епідермальний фактор росту, інсуліноподібний ростовий фактор (тип 1), епітеліальний та фібробластичний фактори росту.

Найбільш сильний стимулятор неоангіогенезу – ендотеліальний фактор росту.

Третій шлях стимуляції міоцита до патологічного росту та поділу пролягає через гормонозалежні канали. Статеві стероїдні гормони, а саме надмірний естрогенний вплив у поєднанні з недостатнім прогестероновим, відіграють одну з ключових позицій. Відомі три основні фракції естрогенів: естрон (E1), естрадіол (E2) та естріол (E3). У перших двох – виражена проліферативна активність, у третій – повністю відсутня. Необхідно зазначити, що E2 оцінюють як основний регулятор клітинного циклу. Прогестерон (П) не має відношення до активації шляхів стимуляції поділу клітин, із цим пов'язана проліферативна активність (у цьому разі він є антагоністом естрадіолу та естрону), але виявляє прямий та опосередкований вплив на гіперплазію клітин-мішеней стероїдних гормонів, включаючи й лейоміоцити. Його ефекти реалізуються після з'єднання з рецепторами двох типів: через рецептори альфа реалізується антипроліферативний ефект (П-антиподи E2 та E1), а через рецептори бета – гіперпластичний ефект (див. рис. 1). Отже, естрадіол та естрон можуть перетворюватися на дві форми метаболітів: 2-ОН-естрон та 16-альфа-ОН-естрон унаслідок каталізу різними формами ферменту цитохрому Р-450 і справляють неоднозначні впливи на проліферативну активність клітин: 2-ОН-естрон, нормальний регулятор клітинного поділу і не стимулює надмірну (проліферативну) активність, у той час як 16-альфа-ОН-естрон, навпаки, є індуктором надмірно активного росту та поділу клітин та агоністом естрогену. Усі три ланки активації сигнальних шляхів впливу на клітину, що в подальшому призводять до патологічної проліферації та пухлинної трансформації, пов'язані між собою. Це означає, що біологічна дія гормонів, факторів росту та цитокінів взаємозв'язана. Так, інтерферони є

антагоністами щодо дії E2 та E1 на клітини. Тому в разі локального (в патологічному вогнищі) зниження дії факторів, що регулюють антипроліферативну активність тканин, неодмінно буде підвищуватися вплив факторів, які стимулюють проліферативну активність, – E2, E1, інтерлейкіну-8, епідермального фактору росту, що свідчить про локальне зростання проліферативного потенціалу. Саме у вогнищі локалізації міоми відбуваються ті події, які визначають шляхи розвитку захворювання: або в бік його прогресування, або в напрямку стабілізації та регресу [175].

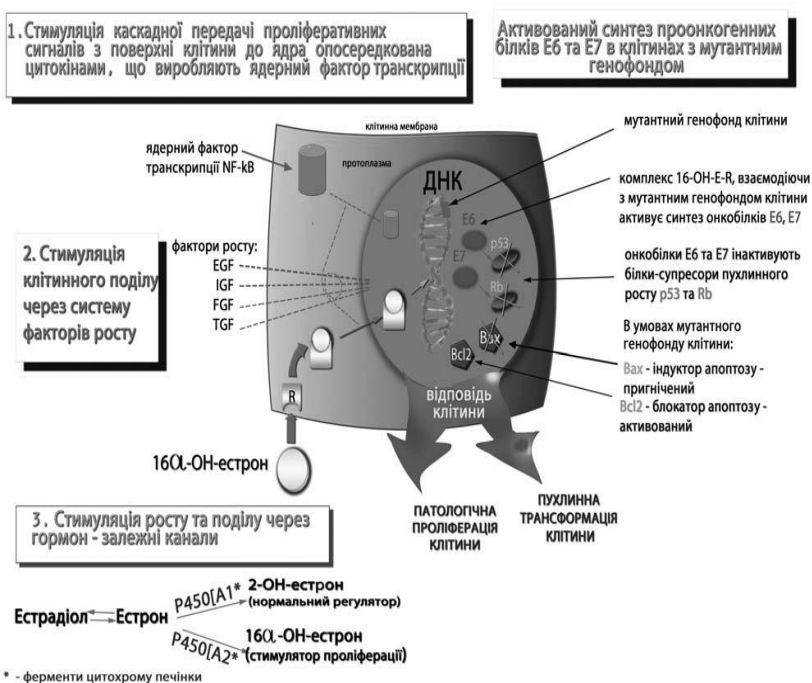


Рисунок 2 – Схема морфогенезу гіперпроліферативних процесів

Морфогенез і подальший ріст міоматозного вузла проходять три стадії розвитку:

1 Утворення активної зони росту в міометрії поблизу мікросудин у формі скопичення незрілих міоцитів різних рівнів диференціації, ще неорганізованих у пучки. На відміну від нормальної зони росту активній – значно інтенсивніші обмін речовин і судинно-тканинна перфузія.

2 Ріст пухлини без ознак диференціювання (вузол ідентифікується лише мікроскопічно).

3 Ріст пухлини з її диференціюванням і дозріванням (вузол уже можна визначити макроскопічно).

Останнім часом підтверджується можливість утворення зачатків міоматозних вузлів ще на ембріональному етапі за допомогою індукції мутагенних ефектів у малодиференційованих клітинах, розміщених у зонах росту в міометрії (попередники лейоміоми). Ці вогнища довготривало не проявляють себе й активуються лише після менархе під впливом статевих тропних та стероїдних гормонів, факторів росту і різних альтерувальних факторів ендо- й екзогенних середовищ організму [176; 177].

Гіперплазія сполучно-тканинного (фібропластичного) компонента міометрія вторинна і може бути виражена у вузлах лейоміоми більшою чи меншою мірою залежно від характеру та інтенсивності шкідливих впливів факторів екзо- й ендогенного середовищ організму на генетичний фонд його клітин. Морфоструктура міоми матки не постійна. Залежно від кількості м'язових елементів, ступеня їх проліферації, диференціювання та наявності ознак атипії виділяють три форми лейоміоми: просту, проліферувальну та передсаркоматозну [178].

Передсаркоматозну від проліферувальної відрізняє наявність мультицентричних вогнищ проліферації з ознаками атипії (неоднорідність ядер і клітин, рідко

трапляються багатоядерні клітини зі збільшеними гіперхромними ядрами круглої або овальної форми). У ній часто трапляються клітини з фігурами мітозу, зокрема, й атиповими, – це явний шлях до малігнізації. У простій лейоміомі мітози практично відсутні, в проліферувальній – мітотична активність підвищена. Остання форма і, тим більше, передсаркоматозна діагностуються значно частіше в жінок із швидким ростом пухлин, тоді як для простих лейоміом більш характерні повільні та помірні темпи росту [179; 180].

1.3 Сучасні додаткові методи обстеження хворих на лейоміому матки

На лейоміому матки значно частіше хворіють жінки з недостатніми статевою та генеративною функціями (відсутнє або нерегулярне статеве життя, наявність абортів без пологів або одні пологи в анамнезі). До групи ризику захворювання на лейоміому матки відносять жінок з обтяженою спадковістю (наявність лейоміоми матки та інших гіперпластичних процесів органів репродукції в близьких родичів – I та II ст. пробандів), а також тих, які не народжували або народжували вперше в пізньому репродуктивному віці, особливо з надмірною масою тіла, метаболічним синдромом, патологією печінки та жовчовивідних шляхів, щитоподібної залози; жінок, які мали часті аборти в анамнезі та різні порушення менструального циклу [181; 182]. У більшості пацієнток лейоміома матки довготривало зберігає практично безсимптомний або малосимптомний перебіг (відчуття тяжкості внизу живота, збільшення частоти сечовипускання, об'єму крововтрати в критичні дні та їх тривалості), однак 20–50 % жінок висувують скарги, що є

клінічними проявами ускладнень лейоміоми матки, таких як маткові кровотечі й розвиток анемії, некроз вузла, інфаркт, перекручення ніжки вузла з подальшим розвитком синдрому гострого живота, здавлення суміжних органів та прилеглих тканин вузлами пухлини, що залежить від їх локалізації, напрямку, активності росту й розмірів. Так, за деяких варіантів субсерозної локалізації лейоміоми матки можуть виникати порушення функції сечового міхура, сечоводів та прямої кишки; за розмірів пухлини більше ніж 14 тижнів вагітності можливий розвиток мієлопатичного і радикулярного синдромів [183; 184].

Маткові кровотечі – одне з найбільш частих ускладнень лейоміоми матки, зумовлене багатьма причинами: порушенням ангиогенезу судин та регіонарного кровообігу в міоматозній матці, наявністю субмукозних вузлів, поліпів та інших гіперпластичних процесів ендометрія, збільшенням порожнини матки і площі ендометрія, порушенням скоротливої функції міометрія, первинними чи вторинними порушеннями функції яєчників (зумовленими дисбалансом тропних та стероїдних статевих гормонів і медіаторів (факторів росту й цитокінів) на фоні патології ЦНС, гіпоталамо-гіпофізарної системи, щитоподібної залози, наднирникових залоз, печінки, а також на фоні патології яєчників (тяжкі форми запальних процесів, ендометріозу або пухлин яєчника); передчасним відшаруванням ще не підготовленого до відторгнення ендометрія. Частота некрозу вузлів лейоміоми матки, за узагальненими статистичними даними, становить близько 7 % [185]. Вузли пухлини особливо часто некротизуються під час вагітності, в післяабортний та післяпологовий періоди. Порушення кровопостачання у вузлах пояснюються механічними факторами (перекручення, перегин ніжки вузла, стиснення пухлини) та особливостями гемодинаміки в матці під час вагітності. Клінічними

проявами цих змін гемодинаміки є підвищений тонус міометрія, легка збудливість матки, біль тягнучого, ниючого чи спастичного характеру [186; 187].

Оскільки лейоміома матки – хвороба репродуктивного віку, проблема взаємовпливу лейоміоми матки та вагітності набуває особливого значення. Відомо, що під час вагітності прискорюється ріст вузлів лейоміоми; вагітність сприяє порушенням гемодинаміки в пухлині і, як наслідок, крововиливам у вузли, перекрученню ніжки пухлини, некробіозу та некрозу вузлів, розриву капсули, вторинним місцевим і генералізованим гнійно-запальним ускладненням [188; 189].

З іншого боку, вагітність на фоні лейоміоми матки обтяжується різними ускладненнями. Так, на ранніх етапах вагітності підвищується ймовірність невиношування (внаслідок порушення процесів міграції та імплантації плодового яйця в разі локалізації вузлів поблизу істмічних частин маткових труб); в I й II триместрах (унаслідок підвищеного тонуусу та збудливості міометрія в міоматозній матці, а також гормональної дисфункції) збільшується ризик мимовільних викиднів. Пізніше лейоміома матки може стати причиною передчасних пологів, плацентарної недостатності, аномалій прикріплення плаценти, формування неправильних положень та передлежань плода [190].

До найбільш частих ускладнень вагітності в жінок із лейоміомою матки відносять фетоплацентарну дисфункцію (ФПД), синдром затримки росту плода (ЗРП), хронічну гіпоксію плода, швидкий ріст пухлини, порушення харчування і некроз міоматозного вузла, відшарування плаценти, особливо в тих випадках, коли вона частково розміщена в ділянці міоматозного вузла, неправильні положення й передлежання плода, що є причиною

порушення адаптації новонародженого та подальшого розвитку дитини [191].

Одним із провідних факторів патогенезу ФПД у жінок із міомою матки, віднесених до групи високого ризику, є гемодинамічні порушення в системі «мати – плацента – плід», за яких плацентарний кровотік знижується майже вдвічі за рахунок недостатнього надходження крові та ускладнення її відтоку з міжворсинчастого простору [192]. Зміна показників кінцевої швидкості кровотоку (КШК) – неспецифічний прояв патологічних станів плода, причому в багатьох випадках передують появі клінічних симптомів. Важливо, що це належить до основних патологічних станів: ФПД, гіпоксії й гіпотрофії. Одночасно дослідження КШК в маткових артеріях і судинах плода дозволяє диференційовано підходити до оцінювання патогенетичних варіантів плацентарної недостатності й раціонально вирішувати питання акушерської тактики [193].

Функціонально-морфологічна недостатність матково-плацентарного кровотоку у вагітних із міомою матки виникає через низку взаємозв'язаних патогенетичних факторів: виснаження компенсаторних можливостей тканин субплацентарної зони і центральної частини плаценти, розвиток плаценти в умовах, які від початку є несприятливими, незрілості ворсинчастого дерева, недостатності інвазії цитотрофобласта в міометральні сегменти спіральних артерій плацентарного ложа, функціональних та органічних порушень у судинах матки і плаценти, які призводять до ішемії, асептичного некрозу тканин, що порушує проникність плацентарного бар'єра й ускладнює обмін між плодом і вагітною, несприятливо впливаючи на плід.

Розвитку плацентарної дисфункції сприяє прикріплення плаценти в проєкції міоматозного вузла [194;

195]. Під час вагітності міоматозні вузли швидко ростуть, що може негативно впливати на плід, у цьому разі розміри матки також збільшуються, і вона стає більшою, ніж у відповідний термін вагітності. За вираженого збільшення міоматозних вузлів постає питання про пологи за допомогою операції кесарева розтину. За невеликих міом тіла матки перший і другий періоди пологів проходять без виражених відхилень, але в цієї групи пацієнок, особливо у разі стимуляції пологів із використанням окситоцину, можлива гіпердинамічна реакція міометрія. Це може бути небезпечним для плода, а також супроводжуватися дегенеративними й некротичними змінами у вузлах, що може сприяти розриву матки в ділянці розміщення вузлів. Під час вагітності відзначено підвищення вмісту в тканинах міоми епідермального фактору росту, кількості рецепторів до естрадіолу, прогестерону, що може стимулювати зростання міоматозних вузлів [196]. Найбільш значне зростання вузлів міоми спостерігається на ранніх термінах вагітності, в цей час близько половини наявних у вагітній матці вузлів значно збільшується за розмірами як рання відповідь на підвищення концентрації естрогенів. Кількість рецепторів до статевих стероїдних гормонів у вузлах міоми залежить від віку пацієнок, розмірів міоми та морфологічної будови пухлини й не залежить від кількості та локалізації міоматозних вузлів [197].

Інколи розміщення вузлів, особливо у шийково-перешийковій ділянці матки, може стати перешкодою для пологів *per vias naturalis*. Нерідко спостерігаються слабкість пологової діяльності, передчасне відходження навколоплідних вод, гіпоксія плода під час пологів, а в третьому періоді пологів – затримка відділення плаценти та її частин і гіпотонічні кровотечі. У післяпологовий період у жінок із лейоміою матки також значно збільшується ризик

виникнення гіпотонічних кровотеч, субінволюції матки, ендометриту, порушення трофіки вузлів лейоміоми.

Одним з основних методів у сучасній діагностиці міоми є ультразвукове дослідження (УЗД) [198; 199]. На цьому етапі ніхто не може досить точно визначити, з якою інтенсивністю буде рости міома впродовж вагітності й наскільки її негативний вплив відіб'ється на плоді, тому за інтенсивного збільшення міоматозних вузлів вдаються до кесарева розтину [200].

Відзначено, що за невеликих розмірів міоми тіла матки перший і другий періоди пологів проходять без виражених відхилень, але в цієї групи пацієнток, особливо у разі стимуляції пологів із використанням окситоцину, можливі гіпердинамічна реакція міометрія, що може бути небезпечно для плода, а також дегенеративні та некротичні зміни у вузлах [201; 202].

Незаперечний той факт, що міома матки підвищує ризик виникнення післяпологових кровотеч, який зростає до 11–17 %, якщо плацента локалізується в ділянці вузла. У цьому разі кровотеча може бути настільки інтенсивною, що стане необхідним проведення гістеректомії [203].

Діагностика лейоміоми матки зазвичай не становить труднощів, її переважно проводять за допомогою традиційних гінекологічних прийомів. Проблеми виникають у разі атипової локалізації вузлів. Лейоміому матки необхідно диференціювати з пухлинами яєчника, саркомою матки, вузлуватою формою ендометріозу, вагітністю.

Ультразвукові методи показані всім без винятку жінкам із лейоміомою матки. Починати рекомендується з трансабдомінального дослідження органів малого таза і живота, за необхідності (на другому етапі) проводять трансвагінальне сканування для більш детального дослідження порожнини матки, структури ендометрія та

шийки матки. Методи дозволяють установити загальні розміри й контури матки та розміщених у ній вузлів, їх кількість, локалізацію, форму й ехогенність, наявність супутньої патології ендометрія, стан придатків матки, суміжних органів і тканин. Підвищена ехогенність вузла лейоміоми свідчить про перевагу стромального компонента, знижена – про перевагу міоматозного компонента, а нерівномірна ехоструктура, перевага вогнищ із різко зниженою ехогенністю, з нечіткими (ніби розмитими) контурами може свідчити про лейоміосаркому матки.

Методи комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) здатні точно візуалізувати лейоміому матки, але висока вартість і трудомісткість обмежують їх використання в широкій клінічній практиці, тому вони показані вибірково: найчастіше у випадках, особливо утруднених для діагностики (атипова локалізація вузлів, заочеревинні та параоваріальні пухлини), а також у програмах HUFU-абляції лейоміоми.

Гістологічне дослідження тотального зшкрібка з цервікального каналу та порожнини матки чи прицільного штрих-біоптату ендометрія, а також аспірат-цитологію з порожнини матки проводять за показаннями з боку патології ендометрія на етапах первинної діагностики і в динаміці контролю за результатами лікування, а також для вирішення питання щодо обсягу оперативного втручання з приводу патології матки.

Гістероскопію застосовують у разі підозри або наявності доведеного субмукозного вузла; дає можливість видалити невеликі вузли на ніжці або поліпи ендометрія; провести біопсію, резекцію чи абляцію ендометрія.

Метросальпінгографія доцільна в програмах визначення причин безплідності в жінок із лейоміомою

матки (локалізація вузлів в істмічній частині маткових труб або цервікальному каналі з вираженою його деформацією).

Обстеження за тестами функціональної діагностики, а за необхідності – визначення концентрації статевих гормонів у сироватці крові (ФСГ, ЛГ, естрогенних фракцій, прогестерону та ін.) у динаміці консервативного лікування для оцінювання його ефективності.

Порівняно рідко виникає необхідність у діагностичній лапароскопії, переважно для диференціації вузлів лейоміоми матки від пухлини яєчника, зовнішнього генітального ендометріозу, а також як оперативний доступ у разі планової міомектомії субсерозно розміщених вузлів.

РОЗДІЛ 2

Основні принципи лікування та профілактики лейоміоми матки

Перший і найбільш значущий принцип – відмова від позиції «невтручання» з моменту виявлення пухлини до появи показань для хірургічного втручання. Упродовж десятиліть пасивна тактика спостереження за темпами росту пухлини і наростанням її симптомів була провідною в диспансеризації хворих на лейоміому матки. На жаль, і сьогодні фахівці-практики нерідко поділяють думку про те, що радикальні оперативні втручання на матці – єдиний ефективний метод лікування цих хворих. Але це хибна думка і не лише тому, що жінка втрачає основний орган для реалізації своїх репродуктивних можливостей, а й тому, що видалення матки як основного органа-мішені для різних гормональних впливів посилює нейровегетативні та психоемоційні розлади, збільшує ризик новоутворень травного тракту та інших локалізацій, а також може спровокувати чи посилити коагулопатичні розлади, оскільки матка – важливе джерело медіаторів, що беруть участь у системі згортання крові ужінок [6; 11; 29].

Другий принцип – використання всіх можливих (негормональних і гормональних, природних та алопатичних) видів впливу, спрямованих на нормалізацію стероїдогенезу, взаємовідношень статевих гормонів, факторів росту та цитокінів, оскільки саме вони є основними ланками патогенезу захворювання.

Третій принцип – видалення аномальних гормонозалежних мас (вузлів лейоміоми, гіперпластичного ендометрія, поліпів), оскільки цей засіб розриває хибне коло «стимуляції споживанням», різко зменшує інтенсивність локальної гіпергормонемії і призводить до інволюції гіпертрофованого міометрія.

Четвертий принцип – у репродуктивному віці підхід до лікування повинен бути більш консервативним, і оперативні втручання за можливості повинні мати малоінвазивний, органозбережний характер.

П'ятий принцип – після консервативної міомектомії необхідна ефективна реабілітація з додаванням патогенетично обґрунтованого методу профілактики рецидивів, тому комбіновану терапію лейоміоми (із застосуванням гормональних та негормональних антипроліферативних медикаментозних середників) потрібно вважати доцільною.

Шостий принцип – оскільки лейоміома матки – системне захворювання, необхідний комплексний підхід до лікування з урахуванням стану нервової, серцево-судинної, ендокринної, імунної систем, преморбідного фону та супутньої патології.

Сьомий принцип – суть профілактики лейоміоми матки полягає в попередженні гіперестрогенних станів, своєчасній корекції порушень менструального циклу, ліквідації ановуляції, гіпо- та гіперлютеїнізації, нормалізації естрадіол-прогестеронових взаємовідношень, лікуванні гіперпластичних захворювань ендометрія як гормоноспоживаючого субстрату, ліквідації несприятливого преморбідного фону (захворювання щитоподібної залози, надниркових залоз, печінки та ін.). Сучасний алгоритм профілактики та органозбережного лікування лейоміоми матки наведений на рисунку 3.



Рисунок 3 – Алгоритм профілактики та органозбережного лікування лейоміоми матки

2.1 Консервативні методи лікування хворих на лейоміому матки

Висока частота патології матки, зокрема лейоміоми, окреслила цю проблему як одну з провідних в акушерсько-гінекологічній практиці. Частота патології серед жінок репродуктивного віку становить до 60 %, водночас у кожній третій хворій лейоміома матки діагностується віком до 40 років [4; 12; 23; 41; 46]. З іншого боку, вона зазвичай супроводжується вираженими порушеннями гомеостазу

організму жінки, провідними з яких є порушення менструальної та репродуктивної функцій.

У виборі методу лікування хворих на міому матки потрібний диференційований підхід. Його визначають багатьма чинниками: віком хворих, клінічними проявами, розмірами й локалізацією міоматозних вузлів, інтенсивністю росту пухлини, впливом лейоміоми на генеративну функцію та іншими [256; 271].

Досягнення фундаментальних наук у галузі вивчення фізіології репродуктивної системи жіночого організму, розвиток репродуктивної ендокринології й досягнення клінічної фармакології істотно розширили можливості консервативного лікування хворих на міому матки [127; 132].

Зважаючи на мультифакторність патогенезу і патофізіології пухлини, лікування хворих на міому матки повинне бути комплексним та передбачати наступні дії: раннє виявлення й лікування супутніх гінекологічних захворювань, корекцію порушених гормональних та імунологічних співвідношень, профілактику й лікування анемії, волемічних і метаболічних порушень, нейротропну та загальнозмцнювальну дію [65].

Провідне місце в консервативному лікуванні хворих на лейоміому матки репродуктивного періоду впродовж багатьох років належало гормонотерапії з використанням гестагенів норстероїдного ряду [7].

Впродовж останніх років під час лікування гіперпластичних захворювань матки широко використовують антигонадотропіни та препарати, що мають антиестрогенну, антигестагенну, антиандрогенну й антигонадотропну дію [80; 100; 234]. Проте дослідження, проведені низкою авторів, показали, що використання цих препаратів у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, пригнічуючи гіперпластичні процеси

ендометрія, є незначний гальмівний вплив на процеси росту пухлини. У зв'язку з цим призначення їх хворим лише в разі одного показання більшість науковців вважають нерациональним [94; 132].

Великі надії покладали на застосування агоністів гонадоліберину. Низка авторів відзначають зменшення розмірів пухлини під час лікування впродовж 6 міс. на 30–70 % від її початкового об'єму [115; 126; 189; 238]. Проте багато дослідників вважають, що агоністи гонадоліберину не можуть вважатися заміниками хірургічного лікування, оскільки після первинного зменшення міоми на тлі лікування вона швидко відновлює свої розміри й надалі прогресує після припинення терапії. Подібний ефект пов'язують із підвищенням концентрації рецепторів естрадіолу в тканинах міоми, що виникає під впливом агоністів гонадоліберину [127].

Таким чином, на сьогодні більшість із запропонованих методів консервативного лікування міоми матки є недостатньо ефективними. Поки що не існує способу терапевтичного лікування, який би дозволив однозначно вирішити цю проблему.

Показаннями до консервативної терапії лейоміоми матки є такі стани:

- 1) клінічно малосимптомний перебіг захворювання;
- 2) лейоміома, що не перевищує розмірів 12 тижнів вагітності (за клініко-ультразвуковою класифікацією це всі варіанти першого типу і деякі – другого);
- 3) інтерстиціальне або субсерозне (на широкій основі) розміщення вузлів;
- 4) лейоміома в жінок з екстрагенітальними захворюваннями з високим анестезіологічним та хірургічним ризиком, із протипоказаннями до хірургічного лікування або у випадках поінформованої відмови від оперативного втручання;

5) консервативне лікування як підготовчий етап до операції і як реабілітаційна терапія після консервативної міомектомії.

Консервативне лікування необхідно проводити комплексно з використанням немедикаментозних (дієтотерапія) та медикаментозних засобів (негормональних, включаючи препарати таргетної терапії і гормональних). На сьогодні згідно із затвердженими МОЗ України клінічними протоколами з гінекологічної допомоги в разі лейоміоми, гормональна терапія залишається основою медикаментозного патогенетичного лікування, оскільки вона спрямована на зменшення системної та локальної дисгормонемії.

Рекомендовані засоби гормональної терапії лейоміоми:

1 Прогестагени (доцільно призначати вибірково препарати з високим ступенем спорідненості до прогестеронових рецепторів і високим антипроліферативним індексом (останній визначається мінімальними дозами гормону, що максимально пригнічують проліферативну трансформацію ендометрія), наприклад, препарати норетистеронового ряду, левоноргестрел та ін. [4; 19].

Серед прогестагенів норетистеронового ряду найбільш широко використовують норколут, лінестренол, оргаметрил, примолут-нор та інші. Їх призначають перорально по 5–10 мг 1–2 рази на добу з 16-го до 25-го дня менструального циклу (МЦ) за наявності ознак гіполютеїнізації та збереженого ритму менструацій або з 5-го до 25-го дня МЦ у разі низької базальної екскреції гестагенів, порушення менструального ритму в жінок пременопаузального віку; в обох випадках – упродовж 3–6 циклів з аналогічними перервами в кожному

календарному році («on/off»-режим), можливі й інші варіанти («interval»-режим, де інтервал між курсами циклічної гормонотерапії поступово зростає) під контролем динаміки естрадіол-прогестеронових показників. Їх доцільно поєднувати з препаратами таргетної терапії природного походження (індинол, епігалат, лаферобіон та ін.), що буде наведено в подальшому.

2 Комбіновані естроген-гестагенні препарати з рубрики КОК із підвищеним умістом гестагенного компонента з вираженою антипроліферативною дією (норетистероновий ряд або левоноргестрел – лівосторонній ізомер норетистерону) [4]. Такі препарати відомі під фірмовими назвами: ановлар, овулен, демулен-35, норквест та ін. Їх доцільно призначати в разі поєднання лейоміоми з гіперпластичними процесами ендометрія, в клімактерії за порушеного ритму МЦ, наявності тяжких менструальних кровотеч на фоні істотного переважання рівня естрогенів і незначно зниженого рівня прогестерону (ефект переважання абсолютної над відносною гіперестрогенією).

Призначення відповідних КОК спрямоване на нормалізацію гормонального статусу, ритму МЦ, зменшення менструальної крововтрати, інших симптомів, а також на стабілізацію росту лейоміоми матки. Ці препарати призначають за контрацептивною схемою: по 1 таблетці з 5-го до 26-го дня МЦ впродовж 3–4 циклів, після перерви 2–3 МЦ курс лікування знову повторюють 3–4 МЦ і так, за необхідності, ще кілька разів.

3 Антигонадоотропні гормони – їх призначення недоцільне на початковому етапі лікування самої лейоміоми, але може бути цілком обґрунтованим у жінок пізнього репродуктивного віку у разі поєднання захворювання з ендометріозом і (чи) гіперплазією

ендометрія, коли гестагенна терапія недостатньо ефективна або не показана за даними обстеження гормонального статусу (підвищений рівень естрогену покривається підвищеним рівнем прогестерону, естрадіол-прогестероновий коефіцієнт не змінений). Пригнічуючи експресію ФСГ і ЛГ, ці препарати знижують активність стероїдогенезу в яєчниках, виявляють антиестрогенний та антипрогестероновий ефекти. Призначають данол (даназол, дановал) – таблетки по 400 мг на добу впродовж 3–6 місяців.

4 *Аналоги ГнРГ* – кінцевою ланкою механізму їх дії є блокада гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі, що призводить до атрофії ендометрія, ефективного зменшення розмірів вузлів лейоміоми та самої матки і зниження кровотоку в її судинах.

Препарати гозерелін чи золадекс вводять по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів № 3–6; диферелін-депо, трипторелін чи бусерелін – по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів № 3–6. Препарати відрізняються біологічною активністю та періодом піврозпаду (найменший у бусереліну – 80 хв, відповідно й менший антипроліферативний ефект, найбільший у дифереліну-депо – 420 хв і більший антипроліферативний ефект). Необхідно зазначити, що, незважаючи на найефективніші результати лікування хворих на лейоміому агоністами ГнРГ порівняно з іншими гормональними засобами, припинення терапії призводить до відновлення початкового гормонального статусу та повторного росту лейоміоми впродовж перших 3–4 МЦ (після відновлення менструальної функції) до початкових розмірів пухлини. Тому найбільш доцільними показаннями для їх призначення є: лейоміома переважно пременопаузального періоду, особливо в поєднанні з ендометріозом,

гіперпластичними процесами ендометрія; в передопераційній підготовці хворих із лейоміомою матки та ендометріозом III–IV стадій (близько 2–4 ін'єкцій з інтервалом 28 днів) та в післяопераційному протирецидивному курсі лікування хворих із лейоміомою й ендометріозом (1–2 ін'єкції аГнРГ із тим самим інтервалом) після органозбережних операцій у жінок репродуктивного віку (тобто в схемах комбінованої терапії).

5 Застосування ВМС, що містять гестагени (наприклад, «Мірена» – щодобово вивільнює 20 мкг левоноргестрелу впродовж 5 років). Метод викликає децидуальну трансформацію ендометрія, пригнічення експресії E-рецепторів, блокує інсуліноподібний фактор росту, ліквідує «естрогенний» компонент локальної гормонемії, блокує ріст лейоміоми на рівні нодозного проліферату. Важливо, що проявляється максимальна локальна дія за мінімальних системних ефектів. Позитивна динаміка клінічних проявів дозволяє рекомендувати цей метод у лікуванні лейоміоми, особливо у жінок пізнього репродуктивного віку і за невеликих розмірів пухлини.

6 Застосування синтетичних селективних модуляторів прогестеронових рецепторів (препарат уліпристалу ацетат), що характеризується тканиноспецифічним частковим антипрогестероновим ефектом. Уліпристалу ацетат прямо впливає на міоми, зменшуючи їх розмір за допомогою пригнічення проліферації клітин та індукції апоптозу. Прямий вплив на ендометрій призводить до специфічних для цього класу препаратів гістологічних змін в ендометрії, так званих РАЕС (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes), пов'язаних із модулятором прогестеронових рецепторів. Зазвичай гістологічна

картина, представлена неактивним епітелієм, який слабо проліферує, супроводжується асиметрією росту строми й епітелію та призводить до виражених кістозних розширень залоз зі змішаним естрогенним (мітотичним) і прогестагенним (секреторним) впливом на епітелій.

Проведено низку наукових досліджень із застосуванням синтетичних селективних модуляторів прогестеронових рецепторів у жінок із лейоміомою матки, в одному з них такі зміни спостерігалися приблизно у 60 % пацієнок, які приймали уліпристалу ацетат упродовж 3 міс. Ці зміни є зворотними після припинення терапії. Виявлення таких змін не потрібно помилково приймати за гіперплазію ендометрія.

Уліпристалу ацетат показаний для курсової та передопераційної терапії помірних і тяжких симптомів міоми матки в жінок репродуктивного віку. Препарат застосовують внутрішньо по 1 таблетці (5 мг) 1 раз на добу незалежно від приймання їжі, курсами тривалістю не більше ніж 3 місяці поспіль. Лікування завжди потрібно починати з першого тижня менструального циклу. Повторний курс терапії необхідно починати якомога раніше, під час другого менструального циклу після закінчення першого курсу терапії.

Добова доза уліпристалу ацетату 5 мг пригнічує овуляцію в більшості пацієнок, що помітно за рівнем прогестерону, який становить близько 0,3 нг/мл. Добова доза уліпристалу ацетату 5 мг частково знижує вміст фолікулостимулювального гормону в сироватці крові, однак концентрація естрадіолу в сироватці крові підтримується на рівні середньої фолікулярної фази в більшості пацієнок і відповідає такій у групі плацебо. Уліпристалу ацетат не впливає на концентрацію тироксину зв'язувального глобуліну, АКТГ або пролактину в сироватці крові.

Ефективність фіксованих однократних добових доз уліпристалу ацетату 5 і 10 мг оцінювали у двох рандомізованих подвійних сліпих 13-тижневих дослідженнях III фази, до яких входили пацієнтки з дуже тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з фіброзними пухлинами матки. Дослідження було подвійним сліпим та плацебо-контрольованим. Для участі в першому дослідженні відбирали пацієнток з ознаками анемії ($Hb < 102$ г/л), які додатково до основного лікування отримували препарати заліза (Fe^{2+}) дозою 80 мг перорально. У другому дослідженні проводили порівняння з препаратом лейпрорелін (агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону), який призначали 1 раз на місяць дозою 3,75 мг в/м. У цьому дослідженні застосовували метод подвійного маскування (контроль за допомогою двох плацебо). В обох дослідженнях менструальну крововтрату оцінювали за допомогою графічної шкали оцінювання менструальної кровотечі (Pictorial Bleeding Assessment Chart – PBAC). Суму балів за PBAC > 100 впродовж перших 8 днів після менструації вважають ознакою підвищеної менструальної крововтрати.

У першому дослідженні статистично значущі відмінності виявлені щодо показників зниження об'єму менструальної крововтрати на користь уліпристалу ацетату порівняно з плацебо (табл. 1), що призводило до більш швидкої й ефективної корекції анемії порівняно з прийманням лише препаратів заліза. Аналогічно пацієнтки, які приймали уліпристалу ацетат, мали більш виражене зменшення розміру міоми за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Таблиця 1 – Результати первинного та вторинного оцінювання показників ефективності в клінічних дослідженнях III фази

Параметр	Плацебо	Уліпристалу ацетат 5 мг/добу	Уліпристалу ацетат 10 мг/добу
	N = 48	N = 95	N = 94
Менструальна кровотеча			
Медіана РВАС на початку дослідження	376	386	330
Медіана змін на 13-му тижні	-59	-329	-326
Пацієнтки з аменореєю на 13-му тижні	3 (6,3 %)	69 (73,4 %)*	76 (81,7 %)**
Пацієнтки, в яких менструації нормалізувалися (РВАС < 75) на 13-му тижні	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)*	86 (92,5 %)*
Медіана змін об'єму міоми від початку досліджень до 13-го тижня	+3,0 %	-21,2 %	-12,3 %

Примітка: *p < 0,001; **p < 0,05

У другому дослідженні зменшення менструальної крововтрати було порівняним у групах застосування уліпристалу ацетату і лейпрореліну. У більшості пацієнок, які отримували уліпристалу ацетат, спостерігали припинення кровотечі (аменорея) впродовж першого тижня

терапії. Розмір трьох найбільших міом оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження наприкінці курсу лікування (13-й тиждень) та впродовж ще 25 тижнів подальшого спостереження у пацієнок, яким не виконували гістеректомію або міомектомію. Зменшення розміру міом продовжувалося впродовж періоду подальшого спостереження у пацієнок, які отримували уліпристалу ацетат, а в групі лейпрореліну було виявлено деяке відновлення росту міом. У першому дослідженні зміну загального об'єму лейоміоми порівняно з вихідним значенням оцінювали за допомогою МРТ. У другому дослідженні об'єми трьох найбільших міом визначали за допомогою УЗД.

Довгострокова ефективність однократних фіксованих доз уліпристалу ацетату 5 мг або 10 мг була визначена у двох дослідженнях III фази, в яких оцінювали максимум чотири 3-місячних курси інтермітувальної терапії в пацієнок із тяжкими менструальними кровотечами, пов'язаними з фіброзними пухлинами матки. У третьому дослідженні застосовували уліпристалу ацетат дозою 10 мг, у якому після кожного 3-місячного курсу терапії продовжували 10 днів подвійну сліпу терапію прогестином або плацебо. Четверте – рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження, застосовували уліпристалу ацетат дозами 5 мг або 10 мг.

Під час двох останніх досліджень були відмічені ефективність щодо контролю симптомів міоми матки (наприклад, маткова кровотеча) і зменшення розмірів міоми після другого й четвертого курсів лікування. У третьому дослідженні ефективність лікування відмічали впродовж 18 місяців і більше багаторазової інтермітувальної терапії (4 курси із застосуванням дози 10 мг один раз на добу): на момент закінчення 4-го курсу терапії у 89,7 % пацієнок була зареєстрована аменорея. У четвертому дослідженні у

61,9 і 72,7 % пацієток була зареєстрована аменорея на момент закінчення 1-го і 2-го курсів терапії (доза 5 і 10 мг відповідно, $p = 0,032$); у 48,7 і 60,5 % пацієток аменорея була зареєстрована на момент закінчення всіх чотирьох курсів терапії (доза 5 і 10 мг відповідно, $p = 0,027$). Згідно з оцінкою наприкінці 4-го курсу терапії аменорея була зареєстрована у 158 (69,6 %) і 164 (74,5 %) пацієток відповідно ($p = 0,290$). Результати проведених наукових досліджень подані в таблиці 2.

В усіх дослідженнях III фази (включаючи й дослідження довгострокової інтермітувальної терапії) серед 789 пацієток було зареєстровано 7 випадків розвитку гіперплазії (0,89 %), підтвердженої результатами патоморфологічного дослідження. У перервах між курсами лікування і за відновлення менструацій здебільшого відбувалося спонтанне зникнення всіх раніше зареєстрованих змін ендометрія. Під час подальших курсів терапії частота розвитку гіперплазії не збільшувалася, включаючи дані про 340 жінок, які приймали 5 мг або 10 мг уліпристалу ацетату до 4 курсів, і обмежені дані про 43 жінок, які приймали 10 мг уліпристалу ацетату до 8 курсів. Зареєстровані значення частоти відповідають таким у контрольних групах і даним наукових публікацій щодо жінок цієї вікової групи в пременопаузальний період (середній вік – 40 років).

Пацієток необхідно поінформувати про те, що лікування уліпристалу ацетатом зазвичай призводить до значного зменшення менструальної крововтрати або розвитку аменореї впродовж перших 10 днів лікування. Зазвичай менструальний цикл відновлюється впродовж 4 тижнів після закінчення курсу лікування.

Таблиця 2 – Результати первинного та вибіркові результати вторинного оцінювання показників ефективності в довгострокових клінічних дослідженнях III фази

Показник	Плацебо	Після завершення 2-го курсу лікування (2 курси тривалістю 3 місяці)	
	дослідження 3	дослідження 4	
Пацієнтки, які почали 2-й або 4-й курс терапії	10 мг/добу N = 132	5 мг/добу N = 213	10 мг/добу N = 207
Пацієнтки з аменореєю b, c	N = 131	N = 205	N = 197
	116 (88,5 %)	152 (74,1 %)	162 (82,2 %)
Пацієнтки з контрольованими кровотечами b, c, d	Не застосовне	N = 199	N = 191
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)
Медіана змін об'єму міоми від початкового значення	-63,2%	-54,1%	-58,0%
<p>a – оцінка 2-го курсу терапії відповідає періоду 2-го курсу терапії плюс одна менструальна кровотеча; b – пацієнтки, щодо яких відсутні дані про аменорею й контрольовані кровотечі, були виключені з аналізу; c – N і відсоток подані з урахуванням вибулих пацієнток; d – контрольована кровотеча була визначена як відсутність епізодів тяжкої кровотечі й наявність максимум 8 днів кровотечі (без урахування днів незначних виділень) впродовж останніх 2 місяців курсу терапії</p>			

Якщо після початкового зниження інтенсивності кровотеч або настання аменореї в процесі повторної інтермітувальної терапії виникає змінена стійка або непередбачена картина кровотеч (наприклад, міжменструальні кровотечі), для виключення інших захворювань (наприклад, злоякісного новоутворення ендометрія) потрібно провести відповідне обстеження, що передбачає біопсію ендометрія.

До початку лікування необхідно перевірити показники функції печінки. Не можна починати приймання препарату, якщо активність трансаміназ (АлАТ або АсАТ) перевищує верхню межу норми більше ніж удвічі (ізольовано або в поєднанні з підвищенням вмісту білірубину більше ніж удвічі щодо верхньої межі норми). Під час лікування показники функції печінки необхідно контролювати щомісячно впродовж перших двох курсів терапії. У подальшому показники функції печінки перевіряють перед кожним новим курсом лікування та за клінічними показаннями.

7 Негормональні медикаментозні засоби в лікуванні лейоміоми:

а) призначають переважно для симптоматичної терапії: гемостатики (в разі кровотечі), антианемічні препарати (за необхідності);

б) спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати (в разі больового синдрому);

в) заходи, спрямовані на лікування патологічних станів, що можуть посилити ріст (патологія щитоподібної залози, запальні процеси геніталій, захворювання печінки та ін.);

г) засоби, спрямовані на нормалізацію обміну речовин (антиоксиданти, антиагреганти, вітамінотерапія);

г) антистресові препарати (для нормалізації регуляції в системі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники»), імунокоректори, адаптогени (для нормалізації імунного статусу, підвищення адаптаційних можливостей організму, протизапальної дії, зниження продукції факторів росту).

Таргетна терапія – це застосування таких препаратів, які вибірково (цілеспрямовано, фокусно) спрямовані на корекцію ключових ланок основних патогенетичних ланцюгів гіперплазії, проліферації та неоплазії на молекулярно-клітинному рівні й при цьому не впливають на нормальні клітини, на їх цикл розвитку і відмирання (target – мішень, ціль). Ця галузь медичної науки особливо бурхливо розвивається в багатьох країнах світу і набуває цілковитої самостійності за останні 10–15 років у зв'язку зі значними досягненнями молекулярної біології, геноміки, біохімії та імунології. Створений цілий арсенал препаратів таргетної терапії, деякі з них уже активно використовують в онкохворих пацієнтів країн Америки, Європи та Азії, більшість – проходить завершальні фази клінічних випробувань [7; 9; 24–26].

Два найбільш відомі таргетники, які успішно використовують у клінічній практиці в країнах Західної Європи з кінця 90-х років ХХ ст., в Росії – із 2004 р., в Україні – останні 1,5–2 роки. Це харчовий індол – індол-3-карбінол і флавоноїд – епігалокатехін-3-галат, зареєстровані в Росії та Україні як біологічноактивні речовини з різними назвами від фірм-виробників. Відповідно перший – Індинол (фірма «МираксФарма», Москва), Гінолен-200 (фірма «Мітек», Україна), Супер Індол (NSP, США) та ін., другий – Епігалат (фірма «МираксФарма», Москва). Унікальність цих сполук та їх ефективність доведені не лише експериментально, а й за допомогою численних клінічних спостережень.

На жаль, поки що ці препарати не ввійшли до клінічних протоколів, затверджених МОЗ України, проте є дуже перспективними, бо вже сьогодні очевидно, що зібрана доказова база їх патогенетичної доцільності, ефективності та безпечності не викликає сумнівів. Як приклад таргетної терапії – індол-3-карбінол (основа препаратів – індинол, індилен, гінолен та ін.). Доведено, що ця природна й негормональна сполука здатна:

а) впливати на активність певних ферментів системи цитохрому, що перешкоджає надмірному утворенню патологічного метаболіту 16-ОН-естрону і сприяє збільшенню утворення нормального регулятора – 2-ОН-естрону, що сприяє нормалізації метаболізму естрогенів;

б) блокувати дію деяких активних факторів росту (інсуліноподібного, епідермального, епітеліального, фібробластичного), що стимулюють клітинну проліферацію;

в) блокувати ядерний фактор транскрипції і тим самим перешкоджати каскадному передаванню проліферативних сигналів із поверхні клітини до ядра;

г) блокувати експресію білка – блокатора апоптозу, і підвищувати рівень білка – стимулятора апоптозу в патологічно змінених клітинах, індукуючи в них апоптоз.

Отже, ця сполука реалізує свій досить потужний антиестрогенний, антипроліферативний та проапоптотичний ефект, що призводить до нормалізації рівня статевих гормонів, процесів росту та поділу клітин, стабілізації й зменшенню лейоміоми, гіперплазії ендометрія, вогнищ ендометріозу. Така природна сполука, як флавоноїд, – епігалокатехін-3-галат (основа препарату – Епігалін), не маючи безпосереднього впливу на гормонозалежний канал стимуляції клітинної проліферації, така сполука, як індол-3-карбінол, проявляє споріднені можливості до інших ланок патогенезу проліферативної

активності (через фактори росту, ядерний фактор транскрипції, білки – регулятори апоптозу, інші ланки), виявляючи синергічну дію до попереднього препарату.

Обидва препарати (індинол та епігалін) доцільно приймати:

а) в усіх випадках лейоміоми матки та ендометріозу в разі їх поєднання чи за ізольованої патології, якщо відсутні показання до оперативного лікування в комплексі із середниками гормональної та симптоматичної терапії;

б) у разі відмови пацієнтки від гормонального лікування або за наявності протипоказань до останнього;

в) на початкових (ранніх) етапах розвитку лейоміоми матки чи ендометріозу (в разі їх поєднання чи без) рекомендується починати лікування саме з цих препаратів, і лише за їх недостатньої ефективності, оціненої через 3–4 міс., додати гормональні препарати;

г) в разі переходу з гормональної на негормональну консервативну терапію;

г) як середники протирецидивної терапії після гормонального та хірургічного лікування.

2.2 Диференціальний підхід до хірургічного лікування міоми

Застосування консервативних методів лікування хворих на міому матки частіше зводиться до тимчасової стабілізації росту міоми або короткочасної регресії пухлини. Припинення лікувальної дії зазвичай призводить до відновлення росту міоми, що доводить необхідність багатократного повторення курсів лікування, які не завжди, на жаль, приводять до бажаного ефекту [74]. Здебільшого доводиться повертатися до питання про оперативне лікування, але в пізнішому віковому періоді, коли, нерідко,

втрачається доцільність проведення реконструктивно-пластичних операцій, і лікування закінчується радикальною операцією. Тому хірургічний метод, як і раніше, займає провідне місце в лікуванні цих хворих. Хірургічному лікуванню підлягає від 60 % до 70 % хворих на міому матки [23; 41].

Привертає увагу, що в структурі оперативних втручань переважає питома вага радикальних операцій (надпихова ампутація та екстирпація матки), які становлять 60,9–95,3 % [4; 12; 23; 41; 46].

Розвиток сучасних хірургічних технологій призвів до того, що у 8–9 з 10 жінок проводять радикальну операцію – екстирпацію або надпихову ампутацію матки [6; 59; 67].

До цього часу тривають дискусії щодо доступу під час гістеректомії. Через вагомі переваги вагінальної гістеректомії (менша не лише крововтрата, а й тривалість госпіталізації, а також значно менша інтенсивність післяопераційного болю, краще самопочуття пацієнтки після операції, швидке відновлення й повернення до нормальної активності, відсутність рубця на передній черевній стінці, спайкоутворення, зменшення ризику перитоніту та ілеусу) багато хірургів ствержують, що до 70 % гістеректомій можуть бути виконані вагінальним доступом [175].

Дані О. Віазз засвідчують той факт, що частота ускладнень вагінальної гістеректомії нижча на 70 % порівняно з лапаротомічною [228].

Але й до цього часу під час гістеректомії переважним «класичним» доступом залишається лапаротомний. Абдомінальний доступ забезпечує достатній огляд і можливість проведення детальної ревізії органів черевної порожнини. За наявності спайкового або запального процесу і таких захворювань, як ендометріоз, доброякісні пухлини додатків цей доступ найбільш

доцільний [281; 293].

Останніми роками одним з основних методів оперативного лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку є консервативна міомектомія, яку все більшою мірою виконують за допомогою сучасних ендоскопічних методів [203]. На цей час немає жодних дискусій щодо питань діагностики й лікування пацієток із гострими гінекологічними захворюваннями і лапароскопічні операції в багатьох клініках стали загальноприйнятими, що, зрештою, покращує репродуктивний потенціал. Крім того, у світі більше ніж 90 % усіх гінекологічних операцій виконують лапароскопічно [204]. До патологій, які оперують за допомогою лапароскопічної методики, відносять [205]:

- позаматкову вагітність;
- кісти і пухлини яєчника;
- апоплексію яєчника;
- трубну безплідність;
- пухлини й кісти матки;
- ендометріоз і низку інших захворювань.

Переваги лапароскопічного варіанта виконання втручання очевидні: значно менша травма, відсутній післяопераційний рубець на животі – косметичний ефект, практично відсутній післяопераційний біль, менша тривалість перебування в стаціонарі, швидше проходить реабілітація [206].

Більшість гінекологічних втручань, окрім об'ємних (гістеректомія, міомектомія), виконують із трьох троакарних проколів. Через пупок уводять 10 мм троакар для лапароскопа, в нижній частині живота два 0,5 см троакара – для інструментів (ножиць, затисків, щипців біопсії, голкотримача та ін.). За допомогою інструментів виконують необхідні маніпуляції – припинення кровотечі, резекцію частини органа, видалення патологічних утворів,

накладення швів [207].

Низку гінекологічних втручань на сьогодні виконують ще більш щадною технікою – мікролапароскопічно. Вибір обсягу оперативного втручання залежить від віку пацієнтки, стану реалізації репродуктивної функції, характеру супутньої патології, передбачуваної гістоструктури оваріального утвору [123].

Особливістю лапароскопічних операцій є їх мала травматичність стосовно передньої черевної стінки. Унаслідок цього є можливість ранньої активізації й харчування хворих на 2-гу добу післяопераційного періоду. Проте, крім операційного доступу, обсяг і принцип втручання залишаються такими самими – видалення ураженого органа. Іншою особливістю є створення напруженого карбоксиперитонеуму, негативні наслідки якого залишаються і в післяопераційному періоді. Так, основні показники гемодинаміки, зовнішнього дихання і газового складу крові нормалізуються через 1–2 години після десуфляції. Проте наслідки гіпоксії тканин спостерігаються впродовж 2–3 діб. У більшості хворих на 3-тю добу після операції розвивається синдром астенізації, що характеризується вираженою слабкістю, м'язовими болями в усьому тілі, болями плечей, лопаток. Цей стан багато авторів пов'язують із перенапруженням діафрагми під час операції, використанням м'язових релаксантів короткої дії і накопиченням молочної кислоти в м'язах, як наслідок усмоктування вуглекислоти [209].

Широке впровадження в практичну діяльність гінекологів ендоскопічної хірургії довело, що більшість гінекологічних операцій на придатках матки можна виконувати лапароскопічно. Одночасно в багатьох наукових центрах почали вивчати необхідність, ефективність і безпечність лапароскопічної гістеректомії. На цей час існує велика кількість ретро- і проспективних

досліджень, результати яких доводять, що лапароскопічна гістеректомія є можливою, ефективною й безпечною альтернативою лапаротомії, але не вагінальної гістеректомії [41; 76; 234; 278]. Лапароскопічна гістеректомія не показана у тих випадках, коли є можливість виконати вагінальну гістеректомію [128; 165; 194; 236].

Більшість гістеректомій, що потребують виконання лапаротомії, можуть бути частково або повністю виконані лапароскопічно з подальшим трансвагінальним видаленням проблемного органа [57; 98; 169; 182; 253].

Лапароскопічний доступ, окрім переваг, подібних із такими за вагінального доступу, має низку специфічних, позитивних особливостей, таких як: оптичне збільшення під час візуалізації анатомії й патології, можливість оперативних втручань на придатках матки та інших органах черевної порожнини, забезпечення повного гемостазу і видалення згустків крові в процесі санації черевної порожнини, а також отримання відеодокументації, яку можна успішно використовувати для навчання лікарів. Також до переваг можна віднести такі чинники, як скорочення кількості до- і післяопераційних ліжко-днів, швидке повернення жінки до роботи. Відсутність великих післяопераційних рубців має велике значення для соціальної та психологічної адаптації жінок й інколи стає вирішальним моментом для вибору методу оперативного втручання [41; 76].

Однією з основних технічних проблем лапароскопічного доступу, що потребує додаткових маніпуляцій (кольпотомія й морцеляція), які ускладнюють і збільшують тривалість втручання, є проблема видалення макропрепарату з черевної порожнини. Для пацієнок, які потребують абдомінального доступу, за наявності ендометріозу, спайкового процесу або великих міом матки розроблена методика вагінальної екстирпації в поєднанні з

лапароскопією [214]. Метод розширює її показання у вищеперелічених випадках.

За даними низки авторів, за вагінальної екстирпації в поєднанні з лапароскопією, за розділення спайок, втручання на придатках і початкових етапів екстирпації виконують лапароскопічний доступ, тим самим полегшують видалення матки через піхву [107; 249].

Дані наукової літератури свідчать про те, що найчастішими ускладненнями під час гістеректомії є травми сечового міхура, перев'язування або пересічення сечоводів [122]. Частота пошкодження сечового міхура приблизно однакова за всіх оперативних доступів (вагінальний, лапаротомічний, лапароскопічний) і становить – 1,0–1,4 % [130]. Частота пошкодження сечоводів є значно вищою за абдомінального доступу (0,2–0,3 %), ніж за вагінального (0–0,1 %) [130; 157]. Крім того, травми сечоводів можуть бути не діагностованими під час операції, що призводить до утворення нориць, вигинів сечоводів, гідронефротичних змін і загибелі паренхіми нирки з розвитком перитоніту [131]. Супрацервікальна гістеректомія (субтотальна гістеректомія, надпихвова ампутація матки) – технічно легше втручання, зводить частоту поранень сечоводів до нуля [52; 95; 122; 130; 167].

Іншим розділом післяопераційних ускладнень є ранова інфекція [241]. Як засвідчують результати порівняльного аналізу, інфекцію рани і розвиток гематоми спостерігають значно рідше за надпихвової ампутації матки (1,3 і 0,7 % відповідно), ніж за її екстирпації (3 та 7,4 % відповідно) [108]. Грануляції у вагінальних склепіннях не мають місця у надпихвової ампутації матки, але бувають у 21 % випадків після екстирпації матки лапаротомним доступом, навіть у разі використання якісного шовного матеріалу [72].

Питання про видалення або збереження шийки

матки, які обговорюють з онкологічних, урологічних і психологічних позицій, дуже важливі. На думку низки авторів [158; 214; 253], під час оперативних втручань із приводу доброякісних пухлин матки навіть патологічно незмінену шийку матки необхідно видаляти.

У багатьох лікувальних закладах із кожним роком зменшується частота виконання субтотальної гістеректомії, незважаючи на те, що в разі неї спрощується технічне виконання операції, зменшується ризик поранення сечового міхура, сечоводів, зменшується частота психосексуальних, гормональних та уродинамічних порушень після оперативного втручання [134; 251].

У деяких країнах субтотальні гістеректомії виконують дуже рідко і лише за особливими показаннями. За даними низки авторів, із 2000 гістеректомій лише 0,7 % були субтотальними. Співвідношення між тотальною і субтотальною гістеректомією, за даними різних авторів, коливається в широких межах: від 79 і 21 % до 99,3 і 0,7 % відповідно [253; 265]. Це насамперед пояснюється онкологічною настороженістю.

Важливим у проблемі профілактики бластоматозного процесу в куксі шийки матки є розроблення методів доопераційного обстеження і післяопераційного спостереження за станом шийки матки. Останніми роками використовують комп'ютеризовані схеми, що дають можливість проводити в динаміці скринінгове обстеження шийки матки в жінок різних вікових груп (від 20 років до 64 років). Установлено, що наявність перед субтотальною гістеректомією негативних мазків, за Паппаніколау, є можливістю розвитку раку шийки матки менше ніж 0,3 % [183]. Як свідчать деякі публікації, загроза злякисних змін шийки матки може бути знижена профілактичною коагуляцією цервікального каналу. Частота виникнення карциноми шийки матки після

цієї маніпуляції становила 0,11 %, тоді як без профілактичної коагуляції цей показник дорівнював 0,4–1,9 % [211, 231].

Автори вважають, що питання про обсяг операції вирішують разом із пацієнткою після розмови з лікарем про характер змін, які відбуваються в організмі жінки після різних операцій на матці. Поряд із цим фоніві захворювання шийки матки, гіперпластичні процеси ендометрія та ендocerвіксу, аденоміоз, повторні оперативні втручання з приводу міоми матки, а також виражений спайковий процес після попередніх операцій і супутні запальні процеси органів малого таза є відносними протипоказаннями до надпівкової ампутації матки [256].

Більшість дослідників відзначають, що радикальні операції в молодих жінок є операціями що «калічать», оскільки вони спричиняють або посилюють в організмі жінки складні психоемоційні порушення і призводять до безповоротної втрати основних функцій жіночого організму – менструальної й репродуктивної [43; 68]. У післяопераційному періоді після радикальних операцій у кожної третьої хворої виникають явища вегетоневротичного синдрому у вигляді приливів, дратівливості, порушення сну, зниження працездатності, що вимагає тривалого відновного лікування [44]. Видалення тіла матки у хворих репродуктивного періоду внаслідок порушення кровообігу в яєчниках призводить до зниження їх функції у віці ($45,4 \pm 4,0$) року, тоді як у жінок із спонтанною менопаузою зниження функції яєчників настає у віці ($49,5 \pm 4,0$) року [77].

Таким чином, гістеректомія порушує регуляторні механізми репродуктивної системи, призводить до глибоких змін нервово-психічного статусу, є причиною посилення наявних в організмі порушень, позбавляє жінку дітородної функції, що, нерідко, ускладнює родинні

стосунки [43].

Отже, серед оперованих із приводу міоми матки кожна четверта жінка знаходиться у віці до 40 років. З огляду на це дуже актуальним є питання про проведення щадних операцій у жінок молодого віку [23; 58].

На цей час в оперативній гінекології все більш чітко виявляється тенденція до так званої функціональної хірургії за різних патологічних станів репродуктивної системи, зокрема, у хворих на міому матки [8; 19; 29; 31].

На думку С. Н. Давидова [50], який відмічав, що основним завданням функціональної хірургії на матці є, з одного боку, розроблення таких оперативних втручань, які б сприяли повному одужанню та ліквідації симптомів хвороби, що були показанням до операції, з іншого – максимальне збереження (відновлення) функцій, властивих жіночому організму.

Консервативно-пластичні операції виконують для збереження чи відновлення однієї або всіх специфічних функцій жіночого організму (менструальної, генеративної) і підтримання статички тазових органів. Виключення психічної травми, нейрогуморальних змін через відсутність маткової ентерорецептивності, порушень статевих стосунків, що нерідко виникають після видалення матки, – усе це виправдовує органозбережний напрям у хірургії матки [30].

Техніка міомектомії, розроблена в кінці минулого століття, дійшла до наших днів без значних принципових змін. Подальше вдосконалення техніки міомектомії стосувалося розроблення найбільш раціональних розрізів на матці в разі видалення міоматозних вузлів. Так, пропонували виконувати розрізи маткової стінки відповідно до архітектоніки маткових судин: у перешийковому відділі краще виконувати поперечні розрізи, в тілі матки – косі, з низу до гори від латеральних

відділів до середньої лінії, в дні – паралельні дну матки [21].

У разі розміщення вузлів у верхній частині тіла матки як по передній, так і по задній стінці доцільнішими вважають косі розрізи, що мають напрям, який відповідає ходу волокон надсудинного шару міометрія, що визначається за місцем відходження круглих зв'язок матки і власних зв'язок яєчників.

Перевага серединного поздовжнього розрізу маткової стінки пов'язана з віддаленістю його від придатків, що забезпечує незалучення їх до післяопераційного спайкового процесу, з меншою кровоточивістю тканин, це пояснюють поганим кровопостачанням цієї ділянки, можливістю проведення додаткової перитонізації за рахунок міхурово-маткової складки очеревини і круглих маткових зв'язок, відсутністю небезпеки стійкої ретропозиції матки, що часто призводить до больового симптому [10]. Така техніка ґрунтується на тому, що після розтину порожнини матки є можливість видалення пухлини не лише під пальпаторним, а й безпосереднім візуальним контролем, створюються умови для ретельнішого зашивання ложа пухлини.

Більшість хірургів вважають, що вибір напрямку розрізу на матці краще визначати залежно від локалізації, розмірів, кількості міоматозних вузлів [61; 70]. Розтин порожнини матки доцільний у разі локалізації міоматозного вузла близько до слизистої оболонки та великих розмірів вузла. Така тактика дозволяє проводити візуальний контроль за видаленням інтрамуральних вузлів із центрипетальним ростом і здійснювати ревізію порожнини матки. Крім того, розтин порожнини матки в таких ситуаціях створює хороші умови для відтоку ранового ексудату в порожнину матки, цим забезпечується сприятливіший перебіг процесу загоєння рани.

Ремодельовання міометрія в разі міоми, гіпертрофія,

що виявляється, локальна гормонемія, порушення мікроциркуляції, денервація міометрія, особливо за швидкого росту вузла і тривалого існування міоми, ставить ще одну проблему видалення надлишкової частини міометрія, що оточує вузли пухлини, під час проведення міомектомій. Частина дослідників додержується думки, яке в мікроциркуляторному руслі, що оточує міоматозні вузли міометрія, відбуваються безповоротні зміни, доказом цього є відсутність ефекту від консервативної терапії в пацієток із пухлинами великих розмірів, і вважає за необхідне посічення гіпертрофованого міометрія та видалення його разом із вузлами [148]. Більшість хірургів критично ставляться до цього і вважають, що необхідно максимально зберігати оточуючий міометрій у процесі видалення вузлів, оскільки після видалення вузла міоми можливе відновлення міометрія [61].

Під час відновлення цілісності маткової стінки зазвичай використовують триповерхові шви, ґрунтуючись на тришаровості її будови. Під час розтину порожнини матки зіставляють краї рани слизової оболонки безперервними або окремими слизово-м'язовими швами. Інколи відновлення цілісності порожнини матки пропонують виконувати м'язово-м'язовими швами без захоплення слизової оболонки [56]. Види швів і шовний матеріал, використовувані для зашивання рани м'язової стінки матки, варіюють. Для зашивання ложа пухлини деякі автори пропонують застосовувати матрацний і кisetний шви, які, на їх думку, сприяють кращому зближенню країв рани, особливо після видалення пухлин значного розміру [34]. Більшість дослідників переважним вважають використання окремих вузлових швів, що дозволяють здійснити правильне зіставлення країв рани та забезпечити надійний гемостаз [45].

Незважаючи на наявні дані про успішне

використання для зашивання ран на матці нерозсмоктуваних ниток [45], оптимальним шовним матеріалом в разі міомектомії є розсмоктувані нитки, що підтверджується численними дослідженнями [50; 56]. Атрауматичні, ареакивні синтетичні шовні розсмоктувані матеріали, створені на основі полімерів, таких як поліглактин (вікріл) і полігліколева кислота (дексон), за останнє десятиліття набули широкого використання в хірургічній практиці. Ці нитки в разі проведення міомектомії є найбільш надійним і прийнятним шовним матеріалом під час виконання реконструктивно-пластичних операцій на матці. Перевагами синтетичних ниток є їх висока міцність і майже повна відсутність запальної реакції тканин, що значно зменшує ризик виникнення спайкового процесу після операції [45; 56].

Проведення міомектомії, як і будь-якого оперативного втручання, пов'язане з імовірністю виникнення ускладнень. Найчастішими ускладненнями під час лапаротомної міомектомії є поранення маткових судин, травми сечоводів, сечового міхура й кишківника. У ранньому післяопераційному періоді високий ризик повторної кровотечі, що призводить до релапаротомії, утворення гематом, тромбозів та емболії, інфекційних ускладнень і непрохідності кишківника [41].

Низка авторів засвідчує, що великі розміри пухлини і множинність вузлів є несприятливими прогностичними ознаками для відновлення репродуктивної функції після міомектомії [145]. На думку інших авторів, малоімовірно, що розмір матки до операції, кількість і розмір видалених вузлів якимось чином впливають на подальше зачаття [126].

З 1984 року міомектомію виконують лапароскопічним доступом. Є повідомлення про значне зниження крововтрати під час проведення ендоскопічної міомектомії [6; 47; 59; 92; 131].

Багаторічний досвід, накопичений у галузі лапароскопії, і численні спостереження за хворими в післяопераційному періоді доводять, що міомектомія, виконана лапароскопічним доступом, має такі переваги: прискорена більше ніж удвічі-тричі нормалізація показників периферичної крові й температури тіла після операції, швидке зникнення больового синдрому, слабості та дискомфорту, істотне скорочення тривалості перебування хворих у стаціонарі, періоду непрацездатності й часу повного відновлення фізичної та соціальної активності пацієнок [97; 132]. Також основною з переваг лапароскопічної міомектомії є менш виражений спайковий процес порівняно з лапаротомним доступом, який є важливим моментом у відновленні репродуктивної функції. Утворення спайок після міомектомії залежить від низки чинників, таких як розміри, кількість, локалізація (на задній або передній стінці чи в дні матці) вузлів, а також характер їх розміщення (інтрамуральне, субсерозне, на ніжці). Великі розміри, множинні вузли, інтрамуральне розміщення, а також локалізація вузла на задній стінці матки є чинниками ризику розвитку післяопераційних спайок. У той самий час інтенсивність спайкового процесу залежить від методу, за допомогою якого проводили міомектомію, а також від характеристик шовного матеріалу і технічних засобів.

Чинниками, що впливають на частоту розвитку спайок, є міома задньої стінки та характер шва. Автори вважають, що тим пацієнткам, які зацікавлені у вагітності, необхідно проводити повторну діагностичну лапароскопію через 7 днів після міомектомії. Деякі автори вважають, що повторну лапароскопію потрібно проводити рано (впродовж 6 тижнів після первинної операції), оскільки пізніше можуть виникнути труднощі, пов'язані з видаленням потовщених, васкуляризованих та ущільнених спайок, знижується частота настання вагітності [98].

У проспективному дослідженні [217] порівнювали утворення спайок після лапароскопічної та лапаротомної міомектомії. Під час лапароскопії спайковий процес, за даними дослідження, був однаково виражений в обох групах пацієнток. Причому в деяких випадках після видалення великих поверхневих вузлів обширна площа коагуляції під час лапароскопічної міомектомії сприяла розвитку більш вираженого спайкового процесу порівняно з лапаротомією, за якої мало місце щільніше зівставлення країв рани.

Незважаючи на деякі переваги, лапароскопічна міомектомія залишається складною операцією, що потребує певної хірургічної майстерності, особливо щодо накладання ендоскопічного шва. Кількість, локалізація вузлів міоми обмежують використання цього доступу. Під час порівняння лапароскопічного й лапаротомного доступів, науковці стверджують, що лапароскопію потрібно проводити в пацієнток із кількістю міом менше ніж 4 діаметром вузла менше за 7 см. Більшість дослідників вважають, що наявність більше ніж 4 великих міом (> 4 см) або міоми діаметром більше ніж 10 см є протипоказанням для лапароскопічного їх видалення і вимагає медикаментозного лікування перед операцією для зменшення розміру та васкуляризації ложа вузла.

Низка дослідників запропонувала методіку комбінації лапароскопії з мінілапаротомією. На думку авторів, виконання оперативного втручання, використовуючи цю техніку, дозволяє поєднати переваги малоінвазивних методик із можливостями видалення великих пухлин без значного ускладнення оперативної техніки [53].

Таким чином, на цей час розвиток і вдосконалення хірургічних методик та лапароскопічної міомектомії перспективні, ефективність і якість виконання оперативної

техніки залежать від оснащення стаціонару й професіоналізму хірурга.

Серед показань до хірургічного лікування міоми матки в 70 % жінок є анемізація як наслідок метрорагій. Більшість авторів маткові кровотечі в разі міоми вважають дисфункціональними [62; 66; 79; 98; 126; 187; 217]. Інші дослідники зв'язують ці метрорагії з умовами, створюваними первинно в разі міоми. Так, А. Г. Савицький [33] вважає, що гіпертрофія міометрія і венозної системи спричиняє труднощі відтоку крові. Гіпертрофія міометрія також збільшує поверхню ендометрія, що відторгається, особливо в разі субмукозного й інтерстиціально-субмукозного розміщення вузлів. У разі міоми матки може також відбуватися розвиток спонтанної скоротливої здатності міометрія, недостатність прогестерону в разі міоми призводить до того, що відсутні механізми блокади механорецепторних властивостей міометрія. Усі перелічені чинники призводять до підвищення тонуусу міометрія, а його скорочення ще більше порушує відтікання крові. У цих умовах відторгнення ендометрія починається в непідготовлених умовах, що й призводить до кровотечі.

Іншим показанням для міомектомії є швидкий ріст вузла, що часто асоціюється із загрозою малігнізації міоми. Проте в більшості жінок причиною збільшення вузла є посилення темпу гіпертрофії гладком'язових клітин як самої міоми, так і міометрія. Цьому сприяє високий вміст естрадіолу і прогестерону. Збільшення об'єму пухлини порушує мікроциркуляцію і венозний відтік, що призводить до стазу. Необхідно враховувати й особливості муральних судин у разі міоми матки – вони практично позбавлені скоротливої здатності, не звужуються і не розширюються. Усе це призводить до набряку тканин, а потім – до посилення процесів проліферації міогенних елементів у паросткових зонах – це й буде дійсним ростом вузла.

Діагностика росту вузла під час динамічного УЗД не становить на сучасному етапі будь-яких труднощів [70].

Біль у разі міоми може так само бути показанням для міомектомії. Біль внизу живота, в поперековій ділянці виникає найчастіше в разі набряку вузла і його некрозу на гострій та підгострій стадіях. Біль може бути наслідком підвищення тону м'язів та ішемізації вузла. У разі перекручення вузла міоми на ніжці виникає гострий біль у зв'язку з некрозом вузла. Хронічний тазовий біль може бути наслідком тиску вузла на сечовий міхур, пряму кишку, тазові й нервові сплетення. Міомектомія в більшості жінок усуває цей біль.

Питання про взаємозв'язок безплідності та міоми матки залишається темою для дискусії. Низка авторів виділяє міому матки як причину порушення репродуктивної функції [71; 118]. За даними авторів, 27 % обстежених пацієнток із міомою матки скаржилися на безплідність, а 3 % – на невиношування вагітності.

Серед пацієнток із безплідністю міому матки як єдиний патологічний стан спостерігають в 1–12 % [45; 89]. У цьому разі первинна безплідність відмічена в 17,7 %, вторинна – у 32,4 % хворих на міому матки [89]. Автори засвідчують, що 65–70 % жінок із міомою матки перед міомектомією мали вагітність, яка закінчилася мимовільним абортom або передчасними пологами. Наводять дані, що в разі безплідності й непрохідності маткових труб у трьох жінок із десяти виявляють ановуляцію, а в ендометрії в 50–60 % жінок з ановуляцією – гіперпластичні процеси, найчастіше залозисто-кістозну гіперплазію і залозисті поліпи ендометрія. В інших трьох із жінок, які залишилися, під час овуляторного циклу виявляють лютеїнову недостатність, що і є причиною безплідності. Ще в двох жінок причиною безплідності разом із явною лютеїною недостатністю може бути

лютеїнізація фолікула, що не розірвався, про це свідчать дані лапароскопічного обстеження жінок. І, нарешті, в останніх двох жінок авторам удалося виявити, що апокальні кінці епітеліоцитів ендометрія в лютеїновій фазі зберігають війки і мікрворсинки, що перешкоджає процесу нідації яйцеклітини. Причиною збереження війок і мікрворсинок є прогестеронова недостатність. Автори вважають, що міомектомія в разі прохідних труб приводить до відновлення фертильності в 30–40 % хворих, що свідчить про важливу роль самої міоми у формуванні лютеїнової недостатності. Ще 30–40 % жінок після міомектомії можуть завагітніти в результаті контролю над овуляцією та процесом «дозрівання» ендометрія. Інші жінки мають шанс на вагітність після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріонів (ПЕ) [172].

Під час діагностики міоми, якщо немає вищеперелічених показань і міома має безсимптомний перебіг, постає питання про час виконання міомектомії. Останнім часом з'явилися дослідження, що базуються на патоморфологічному вивченні ендометрія, в яких наводять дані про раннє застосування міомектомії в жінок репродуктивного віку [140].

На сприятливий результат настання вагітності впливають не кількість і розмір вузлів міоми, а тривалість безплідності; чим раніше виконана міомектомія, тим кращий її ефект, і це повинно бути основним правилом мікрохірургії. Дискусійність щодо питання про роль міоми в разі безплідності ґрунтується на тому, що міому як єдину патологію статевих органів виявляють в 1–2,4 % пацієнток [124; 147]. У більшості хворих разом із міомою матки були виявлені поєднані чинники безплідності [96; 101].

Висловлюють припущення, що міома матки та безплідність виникають як результат одних і тих самих нейроендокринних змін у гіпоталамо-гіпофізарно-

яєчниковій системі та надниркових залозах [65; 107]. У той самий час є точка зору і про випадкове поєднання цих двох патологічних станів [133; 216].

Зважаючи на патогенез і морфогенезу міоми, значення міомектомії полягає не лише у видаленні функціональної маси міоми, здатної створювати дочірні зони в інших ділянках міометрія, а й у видаленні надлишку маси ендометрія, резекції змінених яєчників, відновленні умов матково-яєчничової гемоциркуляції [79; 139; 189; 256].

Одним з основних пускових механізмів у проліферації клітин у разі міоми матки є гіпоксія, пов'язана з порушеннями мікроциркуляції. У знов утвореній гладком'язовій тканині відсутня формотворна функція, і тому вона не контролюється генетично детермінованим обмежувальним механізмом. Більше того, будучи гормонозалежною, новоутворена тканина продовжує проліферувати під впливом статевих гормонів [84].

У зв'язку з цим необхідно враховувати, що міоматозні вузли і гіперпластичні процеси ендометрія можуть бути стимуляторами відносної локальної гіперестрогенії і, що особливо важливо брати до уваги, це є можливістю формування замкненого кола за типом «стимуляції споживання». Чим більша маса міометрія, тим більший споживаючий для естрогену субстрат, що є активним регулювальним чинником у системі «пухлина – орган – носій пухлини» [71]. У цих дослідженнях показано, що у хворих на міому матки віком до 40 років у разі регулярного менструального циклу вміст ЛГ, ФСГ і пролактину перебуває в межах фізіологічних коливань їх рівня й ритму. Ріст та розвиток міоми матки можуть відбуватися в рамках овуляторного менструального циклу на тлі непорушених гормональних співвідношень між гонадотропними і статевими стероїдними гормонами [29].

Діагностика нормальних гормональних співвідношень не може впливати на показання для міомектомії, оскільки патологічні зміни, зокрема ендометрія, спостерігаються й без гормональних порушень. Особливе значення в розумінні патогенезу міоми матки має вивчення рецепторного апарату міометрія і пухлини, що визначає їх безпосередню чутливість до гормональних впливів [112]. Ці дослідження виявили порушення чутливості рецепторного апарату міометрія до гормональних впливів у хворих на міому матки.

Визначена також залежність між тривалістю захворювання, темпом росту міоматозних вузлів і вмістом рецепторів естрадіолу й прогестерону. Так, виявлені найбільший вміст естрадіолу та істотне зниження рецепторів прогестерону в тканині міоматозних вузлів за швидкого росту пухлини. На першій стадії в разі «помилкового» росту, пов'язаного із застоєм, порушенням мікроциркуляції, виявлено підвищення концентрації вільних рецепторів прогестерону спочатку в міометрії, а потім у тканині вузла зі швидким ростом [31]. За тривалого існування міоматозних вузлів без тенденції до росту автори відмічали підвищення вмісту прогестеронових рецепторів у вузлах порівняно з оточуючим міометрієм.

Крім того, необхідно враховувати, що за тривалого існування міоми в організмі жінки настають зміни імунологічної реактивності. У цьому разі розвивається депресія імунітету – пригнічення як Т-, так і В-клітинних ланок його, мабуть, це і є несприятливим фоном для перебігу вагітності.

Проблема функціонально-морфологічного стану ендометрія в разі міоми матки має важливе значення у зв'язку з плануванням вагітності, оскільки його зміни можуть відігравати основну патогенетичну роль у виникненні ускладнень вагітності.

Зміни ендометрія можуть бути від гіперпластичних процесів до його атрофії [15]. Поєднання міоми матки і доброякісних гіперпластичних процесів в ендометрії відмічені в 4–28 % хворих, базальна гіперплазія та осередковий аденоматоз – в 1,8 %, поліпиендометрія – у 4–11 % пацієток [109; 135]. Аналогічні дані наводять К. Бетш та ін. [299], які вважають, що причинами безплідності й невдач ЕКЗ і ПЕ є наявність шийкових аномалій, гіперплазії ендометрія, синехій та поліпів ендометрія. Корекція цих порушень підвищує ймовірність настання вагітності на 22 %. Ці зміни виявляють і в разі «безсимптомного» перебігу міоми матки [55].

Для виникнення безплідності в разі міоми повинні бути наявні два механізми: порушення транспорту гамет і порушення імплантації. Обидва ці механізми спостерігають у разі міоми, яка спричиняє деформацію порожнини матки, що також призводить до зменшення кількості вагітностей у разі ЕКЗ і ПЕ.

Необхідно враховувати, що патологічні зміни ендометрія в пацієток із міомою матки визначаються формою росту пухлини і найбільш виражені в разі підслизових та інтрамуральних міоматозних вузлів із центрипетальним ростом. У цьому разі ендометрій, що покриває поверхню підслизової міоми, часто вкритий виразками і кровоточить. Крім того, ендометрій протилежної стінки матки так само нерідко виявляють зміненим унаслідок механічної дії самої міоми [72]. Передбачають, що збільшення площі ендометрія, нерівність його рельєфу, а також виразки ендометрія й кровотечі, що виникають у зв'язку з цим, можуть призвести до біохімічних змін у вмісті порожнини матки і до порушення міграції сперматозоїдів та процесу імплантації заплідненої яйцеклітини [88; 100]. Водночас зміни рецепторного апарату ендометрія, ймовірно, можуть перешкоджати його

адекватній підготовці до реалізації генеративної функції [122; 134]. Порушення кровообігу в матці, деформованій міоматозними вузлами, може призвести до посилення збудливості, підвищення скоротливої активності матки і зниження репродуктивної функції [80]. Є дані, що вагітність переривається у 80 % пацієток із локалізацією плідного яйця в ділянці міоматозного вузла [134]. Тобто чим раніше буде зроблена міомектомія, тим реальнішим буде шанс зберегти вагітність.

Крім того, міома матки у 50–55 % пацієток поєднується з патологічними змінами в яєчниках, у цьому разі, найчастіше виявляють дрібнокістозні перетворення останніх [42]. Патологічні зміни в яєчниках сприяють затримці дозрівання фолікулів, порушення овуляції і призводять до зниження репродуктивної функції. Проведення хірургічного втручання дозволяє усунути цю патологію.

Міома матки може впливати на прохідність маткових труб, змінити тонус матки і функціональний стан матково-трубних сфінктерів. Мають значення форма росту пухлини, її локалізація та розміри [67; 87]. Відомо, що анатомічну непрохідність маткових труб можуть спричинити міоматозні вузли із субмукозною або інтрамуральною формою росту, розміщені в ділянці трубних кутів матки, які здавлюють її інтерстиціальну частину [87]. Комплексне вивчення анатоμο-функціонального стану маткових труб у разі міоми матки за допомогою рентгенотелевізійної гістеросальпінгографії і даних морфогістохімічного дослідження виявило порушення моторної функції маткових труб за збереженої їх прохідності [35; 82; 287]. Водночас відмічена схильність допереважання підвищеного тонуусу і тривалого спазму матково-трубних сфінктерів, що не залежала від гормональної активності яєчників [45]. Усі ці зміни потрібно враховувати під час ухвалення рішення про міомектомію.

РОЗДІЛ 3

Особливості реабілітації репродуктивної функції жінок після консервативної міомектомії

3.1 Репродуктивне здоров'я жінок після консервативної міомектомії

Основним критерієм ефективності та якості операцій у пацієнток із міомою матки є відновлення репродуктивної функції. У разі безплідності, обумовленій міомою матки, частота зачаття після міомектомії становить 2,5–75,0 % [5; 33; 79; 104]. Такі коливання частоти відновлення генеративної функції після міомектомії, мабуть, обумовлені нетиповістю операцій і неоднорідністю оперованих хворих [104]. Існують дані, які заперечують вищевикладене, що міомектомія призводить до зниження генеративної функції. Це обумовлено високою частотою й щільністю формування спайок після операції. Формування післяопераційних спайок у черевній порожнині є одним із найчастіших ускладнень у хірургічній практиці й трапляється в 55–100 %, особливо після поєднаних реконструктивно-пластичних операцій на матці, яєчниках, маткових трубах, які проводять одночасно з розділенням спайок або коагуляцією вогнищ ендометріозу. Об'ємний спайковий процес може призводити до трубно-перитонеальної неплідності [44].

Результати проведених досліджень свідчать, що репродуктивне здоров'я пацієнток після консервативної міомектомії є дуже актуальною проблемою сучасної гінекології та акушерства. Вирішення цієї проблеми має поетапний патогенетичний підхід з урахуванням віку пацієнток, їхнього репродуктивного анамнезу, наявності супутньої генітальної й соматичної патології, а також

можливостей збереження матки під час проведення оперативного лікування.

J. Donnez et al. [109] вважають, що спайковий процес після міомектомії спостерігається в 35,6 %, спайки в ділянці придатків – у 24,4 %, спайки з місцем видаленого вузла – у 16,6 % оперованих жінок. У той самий час у вітчизняній і зарубіжній літературі все частіше натрапляємо на повідомлення, що свідчать про значне поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на міому матки і високу частоту настання вагітності після міомектомії.

Останніми роками одним з основних методів оперативного лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку є консервативна міомектомія, яку все частіше виконують за допомогою сучасних ендоскопічних методів [1; 6]. Попри значну кількість наукових публікацій в цьому напрямку не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я в жінок із лейоміомою матки після консервативної міомектомії, особливо в плані впливу цієї патології на клінічний перебіг гестаційного періоду, акушерські й перинатальні результати розродження, повністю вирішеною.

Більшість дослідників останніми роками вважають, що позитивних аргументів на користь міомектомії значно більше, ніж негативних, і реконструктивна хірургія за наявності відповідних показань, поза сумнівом, є доцільним і високоефективним методом лікування міоми матки [67; 122]. Дослідники відзначають, що максимальна частота настання вагітності спостерігалася впродовж першого року після ендоскопічної міомектомії. На думку більшості авторів, відновлення генеративної функції після міомектомії відбувається переважно в жінок із тривалістю безплідності не більше ніж 3–5 років (97,1 %).

Так, O. Mage [270] вважає, що міомектомію необхідно проводити за тривалості безплідності не більше

ніж два роки, якщо не вдається виявити іншої причини безплідності. Інші автори довели, що успіх міомектомії залежить від розмірів міоми, виявленої під час операції [282; 294].

Частота настання вагітності після міомектомії великих вузлів (> 5 см) становить від 33,3 % до 64,3 % [34; 67; 109]. Автори відзначають настання маткової вагітності після лапаротомічної й лапароскопічної міомектомії в 66,2 і 66,7 % відповідно [289; 291].

R. Segacchioli et al. [104] під час порівняльного оцінювання лапаротомічної й лапароскопічної міомектомії в пацієнок із безплідністю в анамнезі, за наявності міоми великих розмірів (діаметром не менше ніж 5 см) не виявили статистичної достовірності між двома групами в частоті настання вагітності (55,9 і 53,6 % відповідно), викиднів (12,1 і 20 %), передчасних пологів (7,4 і 5 %) і кесаревих розтинів (77,8 і 65 %).

P. Vergellini et al. [310] визначили основні чинники, що впливають на частоту настання вагітності та її перебіг після міомектомії. Так, розмір і розміщення міоми, а також кількість міоматозних вузлів, виявлених під час операції, не впливали на частоту настання вагітності. Вік пацієнтки, якій провели міомектомію, був зворотнопропорційний частоті настання вагітності. Так, у групі пацієнок до 30 років частота настання вагітності впродовж одного року після операції дорівнювала 87 %, 30–35 років – 66 %, старше 35 років – 47 %. На частоту настання вагітності, за даними P. Vergellini et al. [310], впливають тривалість безплідності та наявність інших додаткових чинників безпліддя, окрім міоми матки.

Максимальна частота відновлення генеративної функції (75 %) показана в дослідженнях С. Е. Miller et al. [273], де автори використовували ультразвуковий скальпель на основних етапах міомектомії. В аналогічному

дослідженні Н. М. Hasson et al. [253] виявили частоту настання вагітності у 71 % пацієток після лапароскопічного видалення міоми матки.

У 90-х роках ХХ століття показана доцільність міомектомії перед проведенням програми ЕКЗ і ПЕ. J. Farhi et al. [241] вважають, що настання вагітності після ЕКЗ і ПЕ погіршується, якщо міома деформує порожнину матки. Дані їх досліджень свідчать, що частота настання вагітності в разі деформації порожнини матки становить 9 %, за нормальної порожнини – 25,1%.

Т. С. Li [120] продемонстрував, що частота мимовільних викиднів після видалення міоми матки дорівнювала 24 %, а до операції міомектомії – 60 %.

За даними Р. Seiner [297], частота настання вагітності після АЧ і ПЕ в пацієток із міомою та попередньою міомектомією дорівнювала 16,9 і 20,8 % відповідно, але міом була невелика кількість, і більшість розміщувалася субсерозно, частота викиднів у цих пацієток становила 50 %, тоді як у групі після міомектомії цей показник становив 31,2 %.

Незважаючи на те, що існує ризик утворення спайок, міомектомія збільшує частоту настання вагітності. У своєму огляді С. Bulletti et al. [217] повідомили, що частота настання вагітності становила 40 % серед 1 202 безплідних пацієток, яким була проведена міомектомія. Під час аналізу шести досліджень автори показали, що частота настання вагітності після абдомінальної міомектомії в 132 безплідних жінок становила 58 %. При комбінації абдомінальної міомектомії з подальшою лапароскопією для адгезіолізу частота настання вагітності становила 66,7 % впродовж одного року спостережень [126; 267].

Міома матки частіше супроводжується й асоціюється з вищим рівнем мимовільних викиднів, ніж після міомектомії. Так, за даними авторів, частота викиднів

до міомектомії дорівнювала 41 %, після операції – 19 % [293; 312].

Для перебігу вагітності має значення якість шва на матці після міомектомії. Так, у науковій літературі описані випадки розриву матки вздовж рубця під час III триместру вагітності та пологів [218; 225; 240].

До цього часу тривають дебати про якість відновлення рубця на матці під час лапароскопічної міомектомії. Деякі автори визнають, що наявна технічна складність адекватного (пошарового) закриття всіх шарів матки під контролем лапароскопа і використання електрокоагуляції для гемостазу є чинниками ризику розриву матки через подальшу неповноцінність рубця [125].

Н. Hasson [253] рекомендує перевіряти цілісність рубця на матці за допомогою контрольної лапароскопії впродовж 4 місяців після міомектомії в безплідних пацієнток. У цьому разі потрібно також урахувати результати УЗД органів малого таза в динаміці, що дозволяє одержати цінну інформацію про перебіг відновних процесів в оперованому органі.

Таким чином, у наукових дослідженнях приділено значну увагу проблемі міоми матки, зокрема, в галузі збереження й відновлення репродуктивної функції за допомогою міомектомії. Огляд літератури засвідчив, що міомектомію з огляду на це проводять найчастіше в жінок, які мають певні симптоми захворювання або його ускладнення.

Останніми роками з'явилися теоретичні обґрунтування для раннього або навіть профілактичного напрямку проведення міомектомії, що пов'язано зі змінами міометрія. Літературні дані про ефективність міомектомії свідчать про однакову частоту відновлення репродуктивної функції за лапаротомної й лапароскопічної міомектомії вже в перший рік після хірургічного лікування міоми.

Дослідники відзначають, що частота репродуктивних втрат після міомектомії нижча, ніж у жінок із міомою. У наявній літературі перебіг вагітності після міомектомії аналізується у зв'язку з репродуктивними втратами, дослідники визначають зв'язок частоти відновлення репродуктивної функції з тривалістю безплідності, розмірами вузла міоми, наявністю поєднаної патології. Крім того, незважаючи на відомості про наявність значного досвіду використання різних реабілітаційних форм дії після оперативних втручань на органах малого таза як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі, не розроблено єдиного алгоритму ведення жінок після хірургічного лікування гострої гінекологічної патології. Вживання тих чи інших реабілітаційних заходів не завжди виправдане високою ефективністю відносно раннього відновлення після операцій і збереження фертильності.

Алгоритми ведення пацієнток після гінекологічних операцій ґрунтуються на ініціації регуляторних механізмів, тоді як поетапне обстеження хворих після операції дозволяє більш цілеспрямовано підходити до вибору реабілітаційних заходів, що визначають успіх виконаних втручань. Попри значну кількість наукових публікацій із цього напрямку не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я в жінок із лейоміомою матки після консервативної міомектомії повністю вирішеною, що й зумовило вибір нами цього напрямку для дослідження.

Під час ретроспективного аналізу 200 медичних карт стаціонарних хворих пацієнток, яким була виконана міомектомія, середній вік пацієнток становив $(35,7 \pm 5,7)$ року.

Аналізуючи основні медико-соціальні особливості, ми встановили таке:

– 72,0 % (144) пацієнток проживали у м. Суми, 24,0 % (48) – в Сумській області, а 4,0 % (8) жінок були з

інших регіонів України;

– 44,0 % (88) обстежених працювали в різних комерційних структурах; 30,0 % (60) – були домогосподарками, а останні 26,0 % (52) жінок працювали в різних сферах: педагоги 24 (12,0 %), медичні працівники 20 (10,0 %) та інші 8 (4,0 %);

– заміжніми були 64,0 % (128) пацієток, із яких 32,0 % (44) – у цивільному шлюбі, останні 64 були розлучені (26,0 %) або самотні 20 (10,0 %).

Екстрагенітальна патологія була виявлена в 49,0 % обстежених пацієток (рис. 4). Здоровими себе вважали 51,0 % жінок. Найчастіше спостерігали захворювання шлунково-кишкового тракту – 25,0 % (50), рідше – ушкодження легеневої й серцево-судинної систем. Ендокринна патологія характеризувалася захворюваннями щитоподібної залози і цукровим діабетом. Проте деяка поширена патологія серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит) мала явну естрогенну залежність.

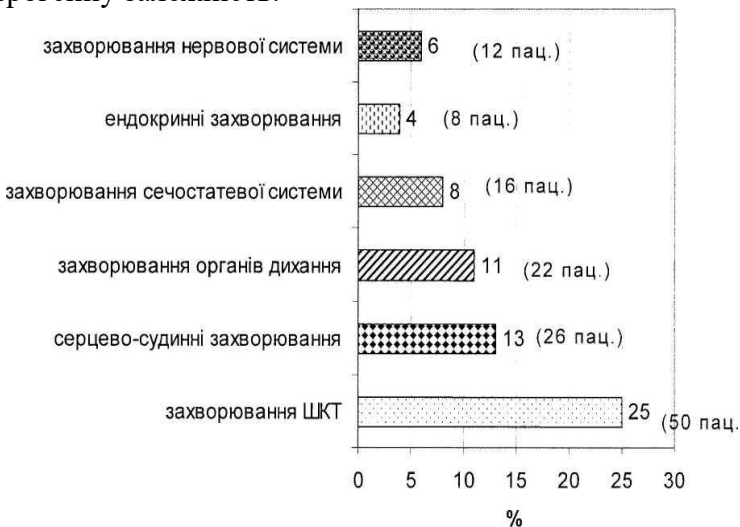


Рисунок 4 – Структура екстрагенітальної патології

Під час аналізування структури гінекологічних захворювань (рис. 5) було виявлено, що лише в 11,0 % (22) пацієнок лейоміому матки спостерігали ізольовано. В решті випадків вона поєднувалася з обтяженим гінекологічним анамнезом. Майже в кожній другій хворій траплялися запальні процеси придатків і патологія шийки матки. У 17,0 % (34) пацієнок спостерігали кісти яєчників, дещо рідше – гіперпластичні процеси ендометрія (26 пацієнок – 13,0 %) й ендометріоз різної локалізації (28 пацієнок – 14,0 %), що може свідчити про наявність деяких загальних ланок патогенезу лейоміоми і низки доброякісних захворювань матки та яєчників.

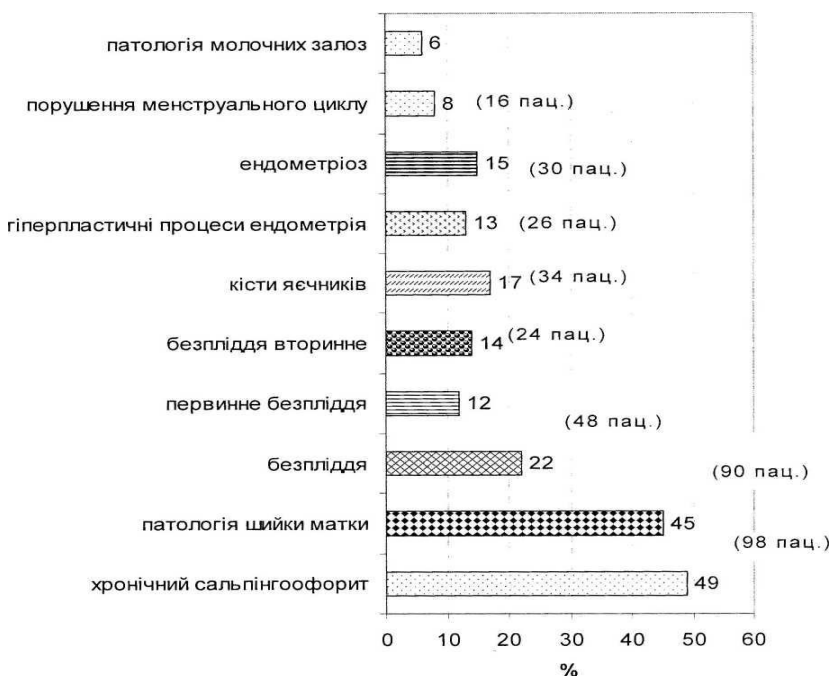


Рисунок 5 – Структура гінекологічних захворювань, %

Привертає увагу велика питома вага безплідності у структурі гінекологічної патології, причому вторинна безплідність траплялася дещо частіше, ніж первинна. Проте пологи в жінок із вторинною безплідністю відмічено лише в половині випадків (у 7 % із 14 %, або в 14 пацієток із 28). У жінок із лейоміомою матки, особливо в разі порушення репродуктивної функції, важливим є питання про характер і ступінь обтяженого гінекологічного анамнезу, оскільки часто важко визначити пріоритетну роль самої міоми або супутньої патології в патогенезі розвитку безплідності.

Під час аналізування часу виникнення патології було виявлено, що тривалість існування як безплідності, так і лейоміоми в цих пацієток на момент операції коливалася від 1 року до 15 років. У 18 з 26 (69,2 %) пацієток вагітність не наставала більше ніж 3 роки, тоді як тривалість лейоміоми матки більше ніж 3 роки відзначали лише в 9 (34,6 %) з цих жінок.

Аналізуючи чинники ризику розвитку безпліддя, лише один чинник – лейоміома матки – наявний у 2 жінок (рис. 6). В обох випадках мало місце субмукозне розміщення вузла. В усіх інших випадках лейоміома поєднувалася мінімум ще з одним чинником ризику розвитку безплідності.

Таким чином, лейоміома не була основною причиною безплідності в більшості пацієток, яка внаслідок різних причин розвинулася задовго до появи лейоміоми.

У патогенезі розвитку лейоміоми матки, як відомо, певну роль відводять оперативним втручанням і маніпуляціям на органах малого таза, в результаті яких, вочевидь, змінюється рецепція матки. Це має значення й для перебігу вагітності, особливо з урахуванням спайкоутворення. У 36,0 % (72) жінок до проведення операції виконували деструктивне лікування шийки матки, у 23,0 % (46 пацієток) – лікувально-діагностичні

вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу. Відкрите оперативне втручання (лапаротомне) на органах малого тазу було виконане в 11,0 % (22) пацієнток. Показаннями були патологія яєчників, ектопічна вагітність, кесарів розтин і консервативна міомектомія.

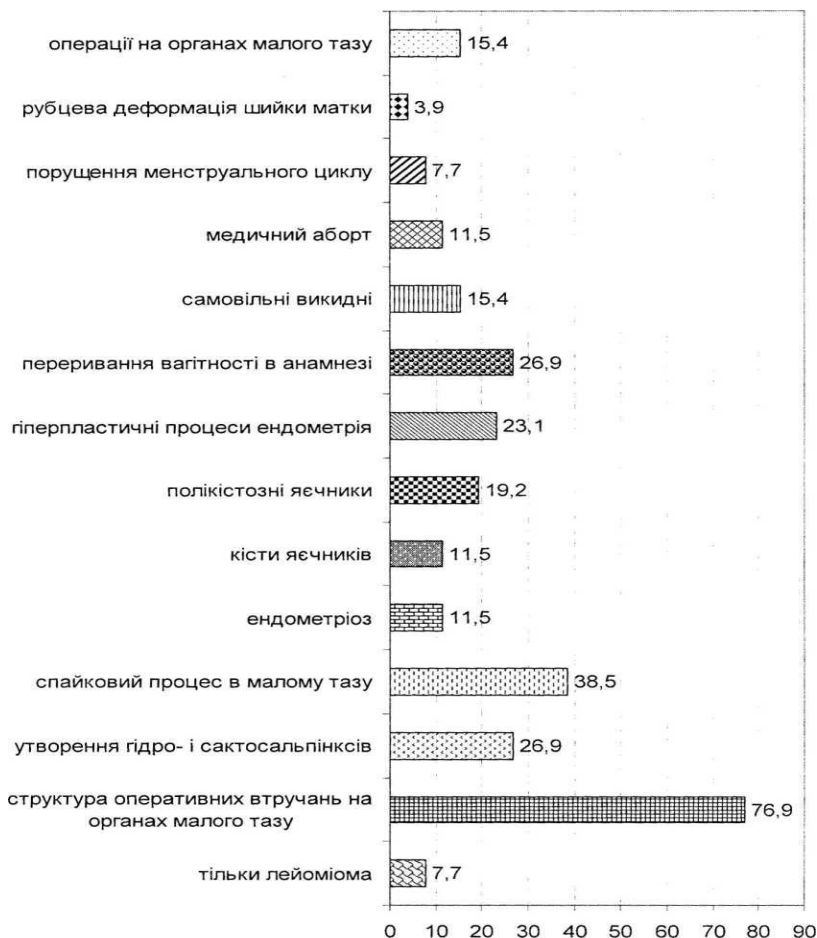


Рисунок 6 – Структура оперативних втручань на органах малого тазу, %

Окрім гінекологічних втручань, великий вплив на процес спайкоутворення в ділянці малого таза відіграють хірургічні операції. Найбільше значення мала апендектомія, яку виконували у 30 (15,0 %) жінок, причому у 2 із яких запалення червоподібного відростка ускладнилося розлитим перитонітом.

До моменту операції більшість жінок уже встигли реалізувати свою репродуктивну функцію. Так, вагітності в анамнезі були в 134 (67,0 %) пацієнток. Кількість пологів 110 (55,0 %) лише незначно переважала над кількістю абортів (50,0 %); 46 (23,0 %) пацієнток скаржилися на мимовільне переривання вагітності, причому в 19 з яких викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів, що, мабуть, пов'язано з відносною гіперестрогенією у хворих із лейоміомою матки.

Особливу увагу приділяли вивченню менструальної функції. Середній вік настання менархе був $(13,3 \pm 1,4)$ роки з коливаннями від 9 років до 18 років. У віці до 10 років менструація настала в 3 (3,0 %) пацієнток, стільки ж жінок мали в анамнезі пізніше менархе. Практично в усіх дівчат менструальний цикл встановився в період до 6 місяців – 91,0 %, в 5,0 % пацієнток – упродовж перших 1–2 років, а в 3,0 % залишався нерегулярним аж до проведення операції. Тривалість менструації варіювала від 2 днів до 10 днів і в середньому становила $(5,1 \pm 1,4)$ днів; 15,0 % пацієнток вказували на тривалі, більше ніж 7 днів, менструації. У середньому менструальний цикл тривав $(28,2 \pm 2,4)$ днів (від 21 дня до 40 днів). У 88,0 % пацієнток до операції він був регулярним. Більшість (60,0 %) пацієнток оцінювали крововтрату під час менструації як помірну, 39,0 % пацієнток наголошували на гіперменореї. Незважаючи на те, що найчастішою причиною рясних менструацій є субмукозне розміщення міоматозного вузла, ця локалізація траплялася лише в третини пацієнток

(32,0 %) із підвищеною крововтратою. У решті випадків це були субсерозна й інтерстиціальна локалізація міоматозних вузлів, за яких спостерігаються зміни скоротливої функції матки, порушення відтоку венозної крові внаслідок здавлення пухлиною судин. Болісний менструальний цикл відзначали 34,0 % пацієток, причому у 27 з яких альгоменорея виникла впродовж останніх років, тобто після появи лейоміоми матки. Отже, на момент операції 50,0 % пацієток мали ті чи інші порушення менструального циклу, що потребували корекції.

Середній початок статевого життя становив приблизно ($19,7 \pm 2,9$) року (від 14 років до 35 років). На момент операції 2 пацієтки не жили статевим життям, 36,0 % вказували на нерегулярний характер статевих контактів.

Під час вивчення контрацептивного анамнезу було виявлено, що 42,0 % з обстежуваних жінок не використовували контрацептиви або використовували малоефективні методи (перерваний статевий акт, календарний метод і тому подібне). До бар'єрних засобів удавалися 23,0 % пацієток. Гормональні препарати, зокрема, комбіновані оральні контрацептиви, епізодично (переважно з лікувальною метою) приймали 47,0 % жінок, проте більше ніж 1 рік із метою контрацепції лише 19,0 % пацієток. Ще 16,0 % оберігалися від небажаної вагітності за допомогою внутрішньоматкової контрацепції (ВМК). Проте до операції всі ВМК були видалені. Частина з яких видалена внаслідок менорагій, у деяких випадках – під час роздільних діагностичних вишкрібань або забору аспірату з порожнини матки в разі передопераційної підготовки.

Під час аналізування скарг перше місце займав біль різних інтенсивності й характеру, що локалізувався переважно в нижніх відділах живота у 33,0 % жінок. Найчастіше біль мав ниючий характер і не був пов'язаний

із менструальним циклом. Спираючись на літературні дані, швидше за все, їх поява пов'язана з розтягуванням вісцеральної очеревини, що покриває матку, а також із здавленням нервових закінчень у міометрії збільшуваними вузлами. Значна кількість цих пацієток (32 із 40) скаржилися й на диспареунію, що в низці випадків істотно впливає на родинні взаємини та якість життя пацієток. Майже третину хворих непокоїли рясні тривалі менструації, що з'явилися після діагностики лейоміоми матки. У 23,0 % жінок на тлі цього за результатами загального аналізу крові були виявлені ознаки анемії. Найчастіше вона проходила в легкій формі – 14,0 % пацієток. Анемія середнього ступеня тяжкості розвинулася в 7,0 % пацієток. Рівень гемоглобіну нижче ніж 70 г/л діагностовано в 3,0 % жінок. У 3,0 % пацієток спостерігали ациклічні міжменструальні кров'яні виділення зі статевих шляхів. В усіх випадках, окрім лейоміоми матки, в цих пацієток були виявлені гіперпластичні процеси ендометрія, підтверджені під час гістологічного дослідження (2 випадки залозистої гіперплазії ендометрія і 1 залозистий поліп).

Ще 3,0 % пацієток скаржилися на порушення сечовипускання, пов'язані з компресією сечового міхура збільшеною лейоміомою. Основною скаргою в цих пацієток було прискорене сечовипускання, не пов'язане із запальним процесом у сечовивідних шляхах. Диференціальну діагностику з циститом проводили на підставі загальноклінічного аналізу сечі, даних анамнезу. У цьому разі звертали увагу на час появи дизуричних явищ, відсутність циклічності проявів.

У такої самої кількості жінок основною скаргою було звичне невиношування. В усіх в анамнезі були від 2 до 3 (в 1 пацієтки) мимовільних викиднів у I триместрі вагітності.

Як і будь-який спосіб хірургічного лікування,

міомектомія має чіткі показання й протипоказання, знання яких дозволяє ухвалити правильне рішення щодо операції. Показанням до проведення міомектомії була наявність лейоміоми матки, що порушує репродуктивну функцію або супроводжується симптомним перебігом за бажання жінки зберегти менструальну й репродуктивну функції. Основними показаннями до хірургічного лікування в обстежуваних пацієнток були порушення менструальної функції – 50,0 % осіб, больовий синдром – 33,0 %, порушення репродуктивної функції – 26,0 %, анемія – 23,0 %, і дизуричні порушення – 3,0 %. У більшості хворих (79,0 %) пацієнток було декілька показань для виконання операції (рис. 7).

Під час гінекологічного огляду напередодні операції розмір матки за бімануального дослідження варіював від 5 тижнів до 22 тижнів вагітності. Завдяки своєчасній діагностиці та зверненню пацієнток у 128 (64,0 %) жінок розмір матки разом із вузлами не перевищував 8 тижнів. Ще в 48 (24,0 %) зростання лейоміоми було від 9 тижнів до 12 тижнів. І лише у 26 (13,0 %) пацієнток була діагностована лейоміома матки великих розмірів (понад 12 тижнів).

Дані клінічного обстеження хворих на лейоміому матки засвідчили, що на момент операції 112 (56,0 %) були старші за 35 років, у більшості з яких спостерігали обтяжений анамнез, значною мірою страждали специфічні функції репродуктивної системи. Наявність великої кількості обтяжувальних чинників (запальні захворювання жіночих статевих органів, порушення менструального циклу, переривання вагітності); безумовно, можуть сприяти морфогенезу лейоміоми. З іншого боку, всі ці чинники, незалежно від наявності міоми матки можуть перешкоджати настанню й виношуванню вагітності.

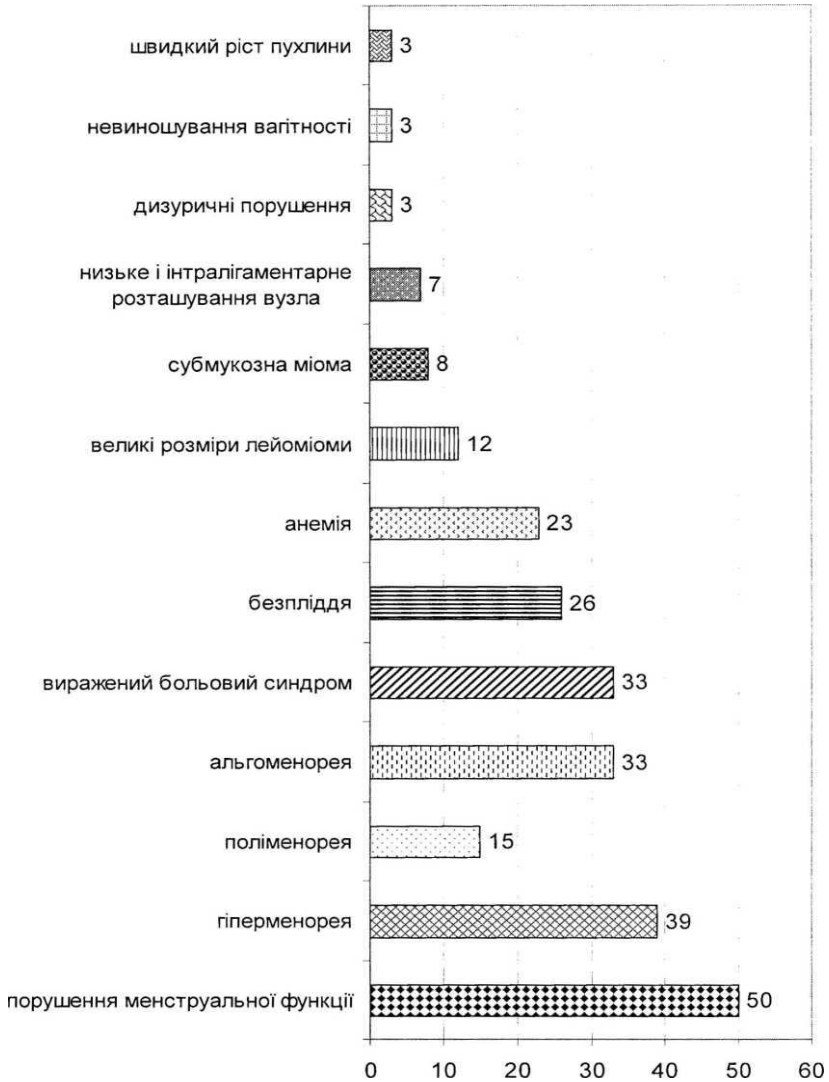


Рисунок 7 – Показання до проведення міомектомії, %

3.2 Ехографічні особливості діагностики лейоміоми

Необхідною умовою для обґрунтування тактики прегравідарної підготовки, вибору методу хірургічного лікування і визначення доступу та оптимального обсягу операції, а також подальших методів реабілітації є чітке уявлення про локалізацію вузлів та їх розміри, поширеність і характер патологічного процесу загалом.

Ультразвукове дослідження було проведене в динаміці всім пацієнткам із лейоміомою матки в репродуктивному віці. Під час двовимірній ехографії оцінювали такі показники, як локалізацію, кількість і розміри лейоміоматозних вузлів, їх відношення до порожнини матки; 24 хворим виконували побудову тривимірного зображення: після збирання волюметричної інформації проводили оптимізацію зображення за допомогою спеціальних програм оброблення зображення; всю одержану інформацію зберігали в пам'яті комп'ютера. Волюметричні дані, що включали в зону дослідження матку з міоматозними вузлами, підлягали подальшому вивченню з побудовою фронтальних скапів і моделюванням об'ємної реконструкції органа. Оцінювали локалізацію лейоміоматозних вузлів, їх кількість, розмір, структуру, відношення до великих судин, стінок, шийки і порожнини матки, а також визначали об'єм матки і лейоміоматозних вузлів. Важливу додаткову інформацію в пацієнток із лейоміомою матки одержали з використанням методики ультразвукової ангіографії: колірною доплерівського картування і доплерометрії. Ці дослідження дозволяли оцінити стан внутрішньопухлинного мікроциркуляторного русла. Отже, під час проведення ультразвукового дослідження найбільш важливого значення надавали уточненню характеру патологічного процесу, що дозволяло чіткіше визначити показання до оперативного лікування. До

таких характеристик відносили:

- розміри пухлини;
- локалізацію вузлів;
- ознаки порушення живлення у вузлах;
- ознаки швидкого росту.

Розміри матки в обстежених хворих до операції в середньому становили $10,6 \text{ см} \times 9,6 \text{ см} \times 10,5 \text{ см}$, об'єм – $561,8 \text{ см}^3$ (мінімум – $66,6 \text{ см}^3$, максимум – $7\,808,9 \text{ см}^3$). Лейоміома матки великих розмірів, за яких об'єм лейоміоматозної тканини становив більше ніж 300 см^3 , виявлена в 52,0 % пацієток. Середній діаметр єдиного або найбільшого з множинних вузлів становив 8 см, об'єм міоматозних вузлів – від 14 см^3 до $4\,256 \text{ см}^3$. Середній об'єм вузлів – 272 см^3 (квартилі – від 114 см^3 до 532 см^3).

Локалізація й характер росту лейоміоматозних вузлів, за даними ультразвукового дослідження, наведені на рисунку 8.

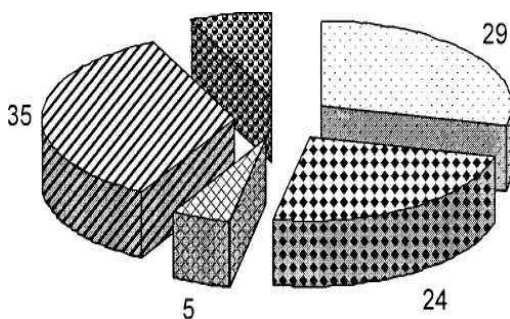


Рисунок 8 – Локалізація лейоміоматозних вузлів за даними УЗД: передня стінка – 35 %; задня стінка – 29 %; дно – 24 %; перешийкові – 7 %; інтралігаментарні – 5 %

Отже, в 38,0 % пацієток під час проведення ультразвукового дослідження виявлена атипична локалізація вузлів (шийково-перешийкова, інтралігаментарна), в 40,0 % хворих – підслизовий і доцентровий ріст вузлів, що було показанням до оперативного лікування.

У разі інтерстиціального розміщення лейоміоматозного вузла і, особливо, за доцентрового характеру його росту визначали відстань від капсули лейоміоматозного вузла до порожнини матки, тобто товщину інтактного міометрія між вузлом та порожниною матки, для оцінювання ймовірності розтину порожнини матки в процесі оперативного втручання. Ця відстань становила від 0 мм до 12 мм і в середньому для вузлів із доцентровим ростом була 2 мм.

Під час проведення ультразвукового дослідження визначали доплерометричні параметри кровотоку в артеріях лейоміоматозних вузлів (по периферії та в центрі), для виявлення яких заздалегідь використовували колірне доплерівське картування. Усереднені характеристики параметрів кровотоку серед обстежених пацієток подані в таблиці 3.

За даними доплерометричного дослідження кровопостачання лейоміоматозних вузлів були виявлені такі особливості: центральний кровотік, виявлений у 93,0 % доплерометричних досліджень, був більш низькошвидкісним і низкорезистентним, ніж периферичний, що характеризувало процеси неангіогенезу в лейоміоматозних вузлах.

Результати ультразвукового дослідження, проведеного перед оперативним втручанням, були зіставлені з даними анамнезу пацієток про темпи росту лейоміоматозних вузлів, симптоми порушення живлення, а також із результатами інтраопераційного огляду й результатами морфологічних досліджень видалених пухлинних вузлів.

Таблиця 3 – Допплерометричні показники кривих швидкостей кровотоку в периферичній і центральній частинах міоматозних вузлів

Показник кровотоку	По капсулі вузла Медіана (квартилі)	У центрі вузла Медіана (квартилі)
PI	15 (10,5–30,5)	11,15 (9,25–19,2)
IP	6,1 (5,2–10,57)	4,9 (3,9–7,9)
KI	0,58 (0,5–0,69)	0,55 (0,7–0,63)
СДВ	2,4 (2,0–5,14)	2,18 (1,9–2,6)

Ознаки порушення живлення в лейоміоматозних вузлах у вигляді неоднорідної структури тканини з ділянками зниженої ехогенності неправильної форми або зниження ехогенності всього вузла виявлені за даними ультразвукового дослідження у 22,0 % пацієток. Ми порівняли доплерометричні показники у вузлах лейоміоми в пацієток із порушенням живлення у вузлах і без них (табл. 4).

Таблиця 4 – Залежність параметрів кровотоку від наявності або відсутності ознак порушення живлення у вузлах

Показник кровотоку	З деструкцією	Без деструкції
PI – по капсулі	27,91 * (15–36,5)	14* (9,7–29)
в центрі	14 (9,3–32,7)	11 (9,3–19)
IP – по капсулі	8,79 (5,29–12,3)	5,36 (3,9–9,8)
в центрі	6,6*(5,0–10,2)	4,8* (3,7–7,4)
KI – по капсулі	0,69** (0,62–0,74)	0,56** (0,50–0,68)
в центрі	0,54 (0,46–0,61)	0,55 (0,48–0,63)
СДВ – по капсулі	3,05** (2,7–3,7)	2,33** (2,0–3,0)
в центрі	2,115 (1,8–2,6)	2,19 (1,9–2,6)

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

З наведених даних бачимо, що наявність високошвидкісного й високорезистентного кровотоку по капсулі міоматозного вузла в поєднанні з низькошвидкісним і низькорезистентним кровотоком у центральній частині вузла дозволяє з високою часткою ймовірності прогнозувати розвиток деструктивних змін у вузлі. У пацієток із швидкорослими лейоміомами, за даними ультразвукового дослідження, матка мала достовірно ($p < 0,001$) великі розміри та об'єм (табл. 5).

Таблиця 5 – Розміри матки в пацієнок із різними темпами росту лейоміоми

Швидкість росту	Швидкий ріст	Стабільна лейоміома
Розміри матки, см	11×10×11	9×8×9
Об'єм матки, см ³	647,6 (415–947)	286,4 (186–674)

Середній діаметр лейоміоматозного вузла в разі швидкого росту міоми становив 8 см, об'єм – 272 см³, за стабільних розмірів міоми – 7 см і 182,5 см³ відповідно. За характером росту й кількістю лейоміоматозних вузлів достовірних відмінностей між цими групами не було виявлено. На найбільшу увагу заслуговують дані, одержані під час аналізування доплерометричних показників у пацієнок із різними темпами росту лейоміоми.

Аналогічна тенденція простежувалася і в дрібніших вузлах лейоміоми, де також оцінювали доплерометричні показники в периферичній та центральній частинах вузлів (індекс резистентності в центральній частині вузла в цих випадках становив у середньому 0,46 – у швидкорослій лейоміомі, і 0,645 – у стабільних вузлах).

У таблиці 6 наведені параметри кровотоку в пацієнок залежно від темпів росту лейоміоми.

Таблиця 6 – Параметри кровотоку у пацієнок залежно від темпів росту лейоміоми

Показник кровотоку	Швидкий ріст	Повільний ріст
PI – по капсулі в центрі	16 (10,5–35,5) 12,9 (9,4–20,5)	13 (10,4–28,0) 11 (7–17,9)
IP – по капсулі в центрі	7 (4,14–14,25) 5,11 (4,25–8,0)	5,4 (4,0–8,6) 4,6 (3,2–7,4)
KI – по капсулі в центрі	0,54** (0,45–0,69) 0,50** (0,45–0,63)	0,62* (0,55–0,69) 0,5 (0,54–0,64)
СДВ – по капсулі в центрі	2,26 (1,8–3,1) 2,0** (1,8–2,6)	2,64 (2,2–3,1) 2,34 (2,17–2,72)

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Як бачимо з таблиці 6, швидкорослі лейоміоми мали достовірно нижчі показники індексів резистентності як у периферичній, так і в центральній частині вузлів, а також достовірно нижче значення систоло-діастолічного співвідношення в центральних ділянках лейоміоматозних вузлів. Одержані дані дозволяють оцінювати прогноз темпів росту лейоміоматозних вузлів залежно від доплерометричних показників у судинах пухлини, зокрема, найбільше прогностичне значення відіграє індекс резистентності судин лейоміоматозного вузла.

3.3 Показання, особливості хірургічної тактики консервативної міомектомії

Обстеження й передопераційна підготовка займають найважливіше місце в хірургії. Від ретельності їх проведення багато в чому залежать правильність вибору тактики хірурга, перебіг самої операції, найближчого й віддаленого післяопераційних періодів та ефективність оперативного лікування загалом.

Відновлення порушеної генеративної й менструальної функцій жінок із лейоміомою матки – це комплекс заходів, що передбачає:

1) точну діагностику порушень у різних ланках репродуктивної системи;

2) передопераційну підготовку, що дозволяє зменшити ризик хірургічного втручання і післяопераційних ускладнень;

3) власне міомектомію з правильним вибором хірургічного доступу, атравматичної техніки, шовного матеріалу;

4) комплекс післяопераційної реабілітації та прегравідарної підготовки.

У процесі підготовки хворих на лейоміому матки до операції всі пацієнтки підлягали всебічному обстеженню, до якого входять загальноклінічні, спеціальні й лабораторні методи дослідження. Це дозволило виявити цілу низку патологічних станів із боку геніталій та інших систем організму, провести відповідну терапію, визначити тактику оперативного лікування, а також комплекс профілактичних заходів щодо попередження різних ускладнень під час операції і в післяопераційному періоді. Показання до проведення міомектомії в обстежених хворих наведені в таблиці 7.

Таблиця 7 – Показання до проведення міомектомії

Показання	1-ша група, n = 50	2-га група, n = 50
Великі й гігантські розміри	86,0	88,0
Швидкий ріст	60,0	62,0
Менометрорагії	72,0	70,0
Анемія	24,0	26,0
Больовий синдром	70,0	72,0
Порушення функції суміжних органів	24,0	26,0
Атипове розміщення вузлів	60,0	62,0
Субмукозний і доцентровий ріст	42,0	40,0
Порушення живлення у вузлах лейоміоми	20,0	22,0

Примітка. У більшості хворих було декілька показань у різному поєднанні

Як передопераційну підготовку проводили санацію інфекційних вогнищ відповідно до їх локалізації та характеру збудника, зокрема, виявленої вагінальної інфекції, лікування анемії, загальнозміцнювальна терапія.

Ставлення до передопераційної гормонотерапії, вибору препарату й тривалості курсу трактують неоднозначно. Як і багато дослідників, ми додержуємося тієї думки, що мета гормональної терапії полягає в

зменшенні тяжкості симптомів і розмірів матки, а не є лікуванням лейоміоми.

Єдиним показанням до передопераційної терапії а-ГнРГ ми вважали наявність тяжкої анемії (на тлі досягнення медикаментозної аменореї – проведення антианемічної терапії як етапу передопераційної підготовки).

До операції лише в 6,0 % пацієток ми призначали а-ГнРГ – 2 ін'єкції золадексу 3,6 мг або бусереліну – 3,75 мг. Госпіталізацію планували через 5–6 тижнів після першої ін'єкції препарату на тлі медикаментозної аменореї. Упродовж цього часу з метою підвищення захисних сил організму й поліпшення обмінних процесів і мікроциркуляції хворі приймали відповідну медикаментозну корекцію.

Серед багатьох чинників, що визначають ефективність консервативної міомектомії, провідне місце займає комплекс заходів щодо створення сприятливих умов для формування повноцінного рубця на матці, серед яких особливо важлива техніка проведення самої операції. Під час проведення міомектомії потрібно виділити такі етапи операції:

- 1) входження в черевну порожнину;
- 2) оцінювання хірургічної ситуації під час безпосереднього огляду матки і придатків (уточнення локалізації міоматозних вузлів, наявність спайкового процесу, стан яєчників і маткових труб);
- 3) фіксація матки;
- 4) вибір місця і напрямку розрізу (розрізів) на матці;
- 5) енуклеація лейоміоматозних вузлів;
- 6) зашивання рани на матці;
- 7) проведення додаткових оперативних втручань напридатках матки, розділення спайок;
- 8) профілактика спайкового процесу;

9) зашивання передньої черевної стінки.

Серед багатьох чинників, що визначають ефективність оперативного лікування, провідне місце займає техніка проведення самої операції. Входження в черевну порожнину здійснювали переважно через поперечний надлобковий розріз за Пфанненштилем у 184 пацієток (92,0 %), у решті випадків застосовували нижньосерединний розріз. Нижньосерединний череворозтин виконували лише за гігантських розмірів лейоміоми або по старому поздовжньому шкірному рубцю після попередніх оперативних втручань. Після розтину черевної порожнини виконували ревізію органів малого таза та оцінювали хірургічну ситуацію.

Усім пацієнткам була виконана консервативна міомектомія лапаротомним доступом поза вагітністю. Незважаючи на широке впровадження ендохірургії в гінекологічну практику, вибір доступу для міомектомії – лапароскопічний або лапаротомний, на нашу думку, повинен визначатися низкою показань. Показанням для лапаротомного доступу є множинна лейоміома матки великих розмірів, вузли з інтралігаментарною локалізацією, шийково-перешийкові вузли великих розмірів (більше ніж 4–5 см), доцентровий ріст вузла, якщо передбачається розтин порожнини матки, міомектомія під час вагітності. У цих випадках у разі лапаротомії більше можливостей для ретельного зашивання ложа вузлів без використання різних видів енергій, створюються сприятливіші умови для репарації тканин у ділянці рубців, зменшується ризик поранення сечовода і сечового міхура, підвищеної крововтрати, скорочується час операції. Зважаючи на вищезазначене, вважаємо, що здебільшого під час планування вагітності міомектомію потрібно проводити лапаротомним доступом, окрім невеликих субсерозних вузлів на ніжці.

У наших спостереженнях частота лапароскопічної міомектомії в 1-й групі становила 20,0 % (10 випадків). Хірургічне втручання виконували під ендотрахеальним наркозом або регіонарною анестезією.

Усього за 5 років було видалено 618 міоматозних вузлів, більшість із яких були розміщені субсерозно в 433 пацієнток (70,0 %), ($p < 0,001$). Ще в 72 (36,0 %) жінок виявляли субсерозно-інтерстиціальні міоматозні вузли. Інтерстиціальні вузли в чистому вигляді траплялися в 48 (24,0 %) пацієнток. Ріст лейоміоми в порожнину матки було виявлено в 16 (8,0 %) з оперованих жінок. У переважній більшості випадків видаляли поодинокі утвори. Так, міомектомія одного вузла була виконана у 100 (50,0 %) пацієнток, 2 вузлів – у 36 (18,0 %) жінок, що загалом становить 136 (68,0 %) пацієнток. У 36 (18,0 %) пацієнток було видалено більше ніж 5 вузлів. Максимальна кількість вузлів, що була видалена в однієї пацієнтки, становила 28 (рис. 9).

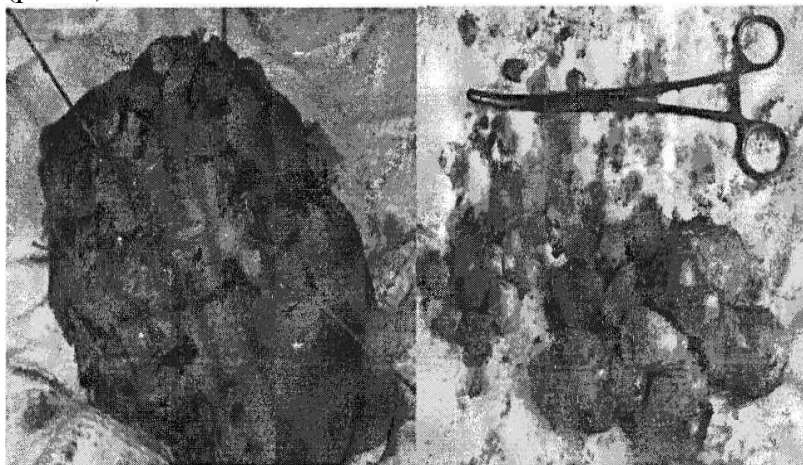


Рисунок 9 – Зовнішній вигляд матки (зліва) і макропрепарат (справа) після енуклеації великої кількості вузлів

Одиночні лейоміоми частіше спостерігали у віковій підгрупі до 35 років (71,3 %), тоді як множинну лейоміому виявляли більш старшій віковій групі – у кожній другій (50,6 %) пацієнтки з множинною лейоміомою захворювання виявляли у віці старше 35 років.

Діаметр видалених міоматозних вузлів становив від 1 см до 22 см, їх об'єм – від 0,523 см³ до 8 171 см³. Середній діаметр видалених міоматозних вузлів за одиничної міоми становив 8 см (квартилі – від 7 см до 12 см, максимальний діаметр – 22 см), об'єм – 267,8 см³ (квартилі – від 179,4 см³ до 903,7 см³, максимальний об'єм – 8 171 см³). У разі множинної лейоміоми діаметр максимального лейоміоматозного вузла становив у середньому також 8 см (квартилі – від 6 см до 11,5 см, максимальний діаметр – 22 см), об'єм – 267,8 см³ (квартилі – від 112,9 до 696,1 см³, максимальний об'єм – 4 184 см³).

Локалізація лейоміоматозних вузлів щодо стінок матки і характер їх росту в пацієток з одиничною лейоміомою наведені на рисунках 10 і 11.

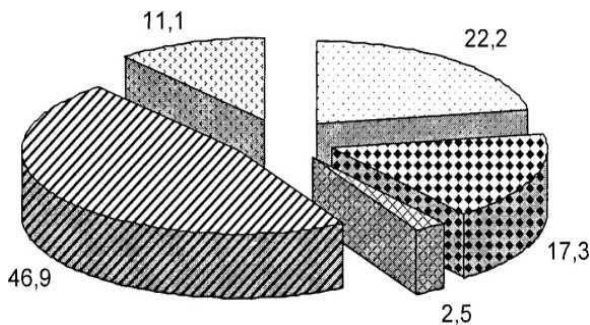


Рисунок 10 – Локалізація лейоміоматозних вузлів у пацієток з одиничною лейоміомою матки: передня стінка – 46,9 %; задня стінка – 22,2 %; дно матки – 17,3 %; перешийково – 11,1 %; інтралігментарно – 2,5 %

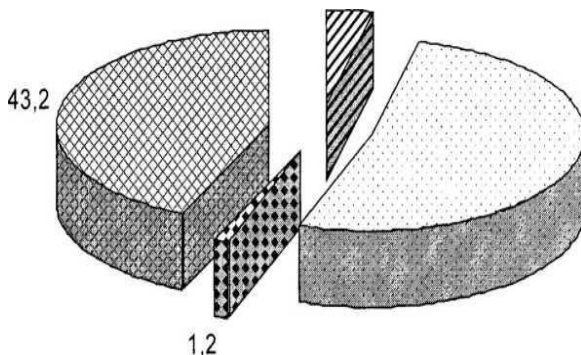


Рисунок 11 – Характер росту лейоміоматозних вузлів у пацієток з одиночною лейоміомою матки (%): субсерозний – 43,2 %; інтерстиціальний і субсерозно-інтерстиціальний – 51,4 %; підслизовий – 4,2 %; доцентровий – 1,2 %

Найчастіше виявляли інтерстиціальні міоматозні вузли і вузли з доцентровим ростом. Незважаючи на це, розтин порожнини матки під час операції проведений лише в 17,3 % пацієток з одиночним лейоміоматозним вузлом. У 28,4 % випадків були виявлені лейоміоматозні вузли з ознаками порушення живлення.

У підгрупі пацієток із множинними вузлами локалізація міоматозних вузлів щодо стінок матки і характер їх росту наведені на рисунках 12 та 13.

Серед різних варіантів локалізації переважали задня (82,0 %) і передня (73,0 %) стінки, а також перешийкова локалізація (70,8 %).

У 15,7 % випадків стався розтин порожнини матки за вилущування лейоміоматозних вузлів. У 30,3 % пацієток із множинною лейоміомою, тобто практично в кожній третій хворій, були вузли з макроскопічними ознаками порушення живлення. Під час оцінювання характеру росту потрібно виділити інтерстиціальний або субсерозно-

інтерстиціальний (89,9 %), а також субсерозний (60,7 %).

На особливу увагу заслуговує випадок проведення міомектомії в пацієнтки, яка мала в анамнезі емболізацію маткових артерій: інтраопераційно виявлена безліч (19) міоматозних вузлів, більшість із яких – у стані тотального некрозу, водночас по задній стінці матки в ділянці перешийка був міоматозний вузол діаметром 12 см із вираженою васкуляризацією без ознак порушення живлення.

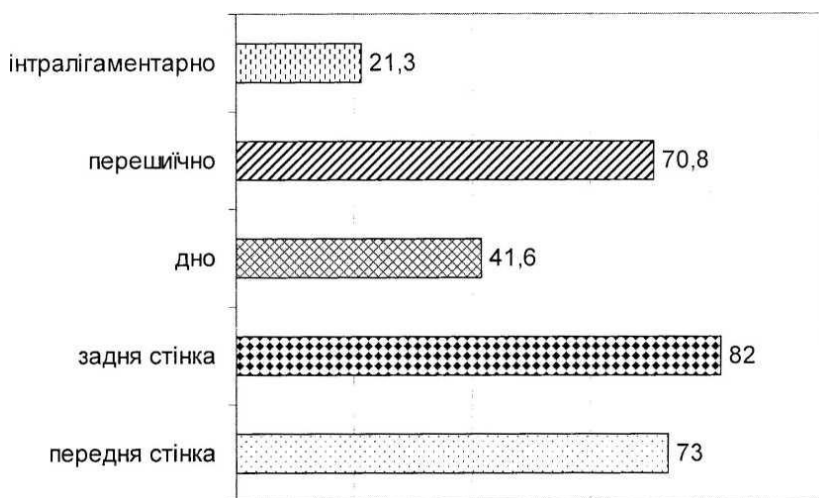


Рисунок 12 – Локалізація міоматозних вузлів у пацієнток із множинною лейоміомою матки, %

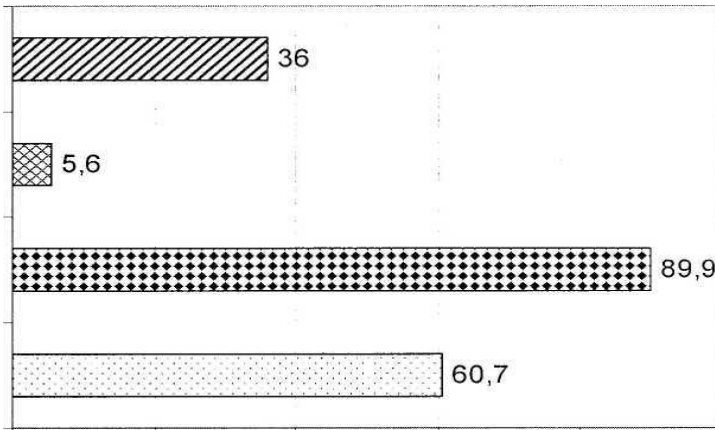


Рисунок 13 – Характер росту міоматозних вузлів у пацієток із множинною лейоміомою, %:
 доценровий – 36,0 %; підслизовий – 5,6 %;
 інтерстиціальний або субсерозно-інтерстиціальний – 89,9 %;
 субсерозний – 60,7 %

В одному випадку лейоміома не мала чіткого зв'язку з маткою і знаходилася на правій круглій зв'язці (рис. 14).

Під час операції в 38 (19,0 %) жінок видалення міоматозних вузлів відбувалося з розтином порожнини матки. Лише в 14 (7,0 %) жінок мало місце субмукозне розміщення вузла. Достовірно частіше ($p < 0,05$) лейоміома була розміщена в товщі міометрія, і розтин порожнини проводили у зв'язку з енуклеацією інтерстиціальних вузлів із центрипетальним ростом, що спостерігалось в 12,0 % пацієток. У цьому разі розмір пухлини був від 3 см до 12 см, причому в 16 (8,0 %) випадках він перевищував 5 см.

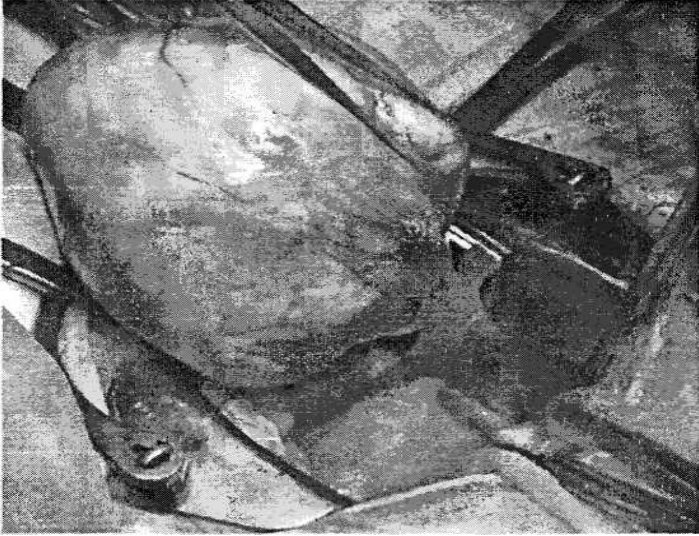


Рисунок 14 – Міома правої круглої зв'язки матки

Під час операції проводили ревізію органів малого таза для з'ясування необхідності проведення додаткових оперативних втручань. У результаті консервативна міомектомія в чистому вигляді була виконана лише в 44 (22,0 %) пацієнток.

Оскільки половина з оперованих жінок уже виконали свою дітородну функцію, і більшість не планували вагітності в майбутньому, то кожна друга з них дала свою згоду на проведення добровільної хірургічної стерилізації. Перев'язування маткових труб виконували за допомогою методики за Мадленером. У 20 (10,0 %) пацієнток маткові труби мали ознаки запального процесу, і під час операції було ухвалене рішення не обмежуватися їх перев'язуванням і розтином, а виконати тубектомію з двох боків у 6 (3,0 %) випадках і з одного – у 4 (7,0 %) випадках.

У 46 (23,0 %) пацієнток під час операції виявлений виражений спайковий процес у малому тазу, що пов'язано з

попередніми оперативними втручаннями і великою поширеністю запальних захворювань геніталій. В усіх жінок виконане розділення спайок, із яких у 14 (7,0 %) пацієнок, поряд із сальпінгооваріолізісом виконана сальпінгостоматоластика.

Досить часто лейоміома матки була поєднана з іншими доброякісними захворюваннями матки і придатків. Так, під час операції у 82 (41,0 %) пацієнок виявлені кісти яєчників (рис. 15).



Рисунок 15 – Поєднання міоми матки з патологією яєчників (зліва – до операції, справа – після оперативного лікування)

У 72 (36,0 %) випадках патологічний процес мав однобічний характер, а у 12 (6,0 %) пацієнок кісти виявлені з двох боків. Обсяг оперативного втручання визначали залежно від віку жінки, макро- і мікроскопічної структури новоутворення (за результатами термінового інтраопераційного гістологічного дослідження), об'єму ураження органа. В результаті в 14 (7,0 %) пацієнок була

виконана однобічна аднексектомія, що в 6,0 % супроводжувалася біопсією або резекцією другого яєчника. За результатами гістологічного дослідження в 10 (5,0 %) випадках діагностовані ендометріюїдні кісти, в одному випадку – зріла тератома, у 2 – гладкостінкові цистаденоми. У решті випадків виконана резекція яєчника в межах здорових тканин.

У цей час велику увагу приділяють наслідкам травм промежини й шийки матки в пологах. Не є винятком і пацієнтки, яких ми обстежували. Так, у 16 (8,0 %) жінок на першому етапі операції було виконано пластичні операції: в межах піхви – у 12 (6,0 %) пацієнток, і на шийці матки – у 8 (4,0 %). Причому в 6 (3,0 %) випадках додатково була виконана венерофіксація матки за Черні. Стільком пацієнткам виконане вкорочення круглих зв'язок на передній стінці матки. Окрім фіксації матки, ця процедура є додатковою перитонізацією рубця на передній стінці матки.

Хірургічна тактика видалення вузлів у разі міомектомії повинна бути щадною для оточуючих тканин, забезпечуючи надійний гемостаз і сприятливі умови для формування спроможного рубця.

Для формування повноцінного рубця (рубців) на матці й сприятливого виношування подальшої вагітності важливими моментами є вибір розрізу на матці, вилущування вузлів із розтином капсули, повне видалення капсули в разі некрозувузла, ретельний гемостаз за допомогою здавлення судин тканинами без використання електрокоагуляції, пошарове накладання швів без залишення «мертвого» простору, використання ареативного синтетичного шовного матеріалу, що тривало розсмоктується (вікрил 0-00).

За будь-якого розміщення вузлів ми прагнули виконати поздовжній розріз по верхньому полюсу вузла, щоб уникнути травми колатералей судинних пучків і за

нагоди видалити декілька вузлів з одного розрізу. У разі великих інтралігаментарних і шийково-перешийкових вузлів інколи виникала необхідність пересічення круглої зв'язки матки для дбайливішого їх видалення та проведення ретельного гемостазу. У цих випадках завжди необхідно пам'ятати про високий ризик травми сечовода і задньої стінки сечового міхура.

Зашивали ложе вузла вікрилом, окремими вузловими швами: під час розтину порожнини матки в три ряди, без розтину – у два ряди. Водночас, щоб уникнути утворення гематом у рані, проколювали всю товщу міометрія. Ми вважаємо важливим накладання досить рідких швів: перший ряд – через 8–10 мм один від одного, другий – між вузлами першого ряду. На наш погляд, вісімкоподібні, П-подібні шви недостатньо надійні, оскільки натягнення нитки і ретельність гемостазу контролювати складно. Під час операції проводили ревізію органів малого таза для з'ясування необхідності додаткових оперативних втручань. У цьому разі виявляли низку супутніх гінекологічних захворювань, наведених у таблиці 8.

Як бачимо з таблиці 8, частота виявлення ендометріозу під час операції (36,0 %) значно перевищувала частоту, за даними анамнезу (8,0 %). Під час аналізування одержаних даних ми відзначили, що аденоміоз практично вдвічі частіше трапляється у пацієток із вторинною безплідністю (44,0 %) порівняно з пацієтками з первинною (26,0 %). Та сама тенденція виявлена щодо запальних змін придатків матки і спайкового процесу малого таза. У зв'язку з виявленими патологічними змінами з боку органів малого таза, видалення лейоміоматозних вузлів часто поєднувалося з виконанням інших гінекологічних операцій. Міомектомія в чистому вигляді була виконана в 50,0 % пацієток.

Таблиця 8 – Патологічні стани органів малого таза, супутні лейоміомі

Вид патології	1-ша група, n = 50	2-га група, n = 50
Аномалії матки	–	2,0
Патологія маткових труб		
Сактосальпінкс	2,0	2,0
Сальпінгіт	8,0	6,0
Відсутність маткової труби (однієї або двох)	4,0	4,0
Патологія яєчників	20,0	22,0
Кісти	16,0	14,0
Полікістозні яєчники	8,0	6,0
Сальпінгоофорит	10,0	12,0
Ендометріоз	36,0	33,0
Аденоміоз	30,0	28,0
Зовнішній ендометріоз	6,0	8,0
Спайковий процес малого таза	18,0	16,0
Спайковий процес черевної порожнини	2,0	2,0
Лейоміома матки без супутньої гінек. патології	50,0	48,0

У 17,0 % хворих під час операції спостерігався виражений спайковий процес, що було пов'язано як із попередніми оперативними втручаннями, так і з великою поширеністю запальних захворювань геніталій, в усіх цих жінок виконане розділення спайок. У 5,0 % випадків необхідно було провести коагуляцію вогнищ ендометріозу,

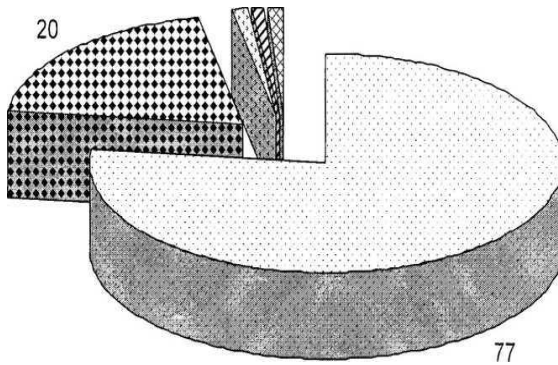
у 2,0 % – резекцію ендометріюїдного інфільтрату. У зв'язку з наявністю кіст яєчників в одному випадку (1,0 %) виконана однобічна аднексектомія, у 13,0 % пацієток – однобічна резекція яєчника, у 2,0 % – резекція обох яєчників; 2,0 % пацієток перенесли тубектомію, причому в одному випадку (1,0 %) вона була двобічною (сактосальпінкси великих розмірів). Достовірно частіше виконували додаткові втручання на органах малого таза в пацієток із множинною лейоміомою у зв'язку з більшою частотою в них наявної супутньої патології.

Важливим етапом операції були протиспайкові заходи, до яких ми відносимо ретельну санацію малого таза і черевної порожнини, надійний гемостаз.

Тривалість оперативного втручання становила від 40 хвилин до 135 хвилин, у середньому – $(67,2 \pm 6,2)$ хвилини (квартилі – від 55 хвилин до 87,5 хвилини). Тривалість операції була достовірно вищою в разі видалення множинних міоматозних вузлів і становила в середньому $(80,8 \pm 6,2)$ хвилини, тоді як у разі видалення поодиноких вузлів тривалість оперативного втручання становила в середньому $(60,2 \pm 4,8)$ хвилини.

Загальна крововтрата під час операції становила від 50 мл у разі видалення одиничного субсерозного вузла на ніжці, до 1 500 мл за множинної лейоміоми матки великих розмірів (рис. 16).

Середня крововтрата під час операції становила $(200 \pm 12,6)$ мл. Крововтрата була достовірно більшою в групі пацієток із швидкорослими лейоміомами, що ще раз підтверджує наявність значущих особливостей кровопостачання лейоміом у цієї категорії хворих. Загалом об'єм крововтрати залежав від розмірів лейоміоми, кількості, локалізації та характеру росту лейоміоматозних вузлів, а також об'єму додаткових втручань на органах малого таза.



■■■ – менше ніж 200 мл; ■■■■ – 300–500 мл;
 ■■■■ – 600–700 мл ; ■■■■ – 1000 мл;
 ■■■■ – 1500 мл

Рисунок 16 – Крововтрата під час міомектомії, %

Оскільки оперативне втручання посилює спочатку наявну анемію, то для профілактики й лікування гемодинамічних порушень 14 (7,0 %) хворим виконували гемотрансфузію свіжозамороженої плазми (інтраопераційно) й еритроцитарної маси (в післяопераційному періоді). У 6 (3,0 %) випадках із метою зменшення кількості крові, що втрачається під час операції, було виконане перев'язування магістральних судин матки. При цьому на висхідну гілку маткової артерії (дещо вище від внутрішнього зів'язу, через широку зв'язку матки), власну зв'язку яєчника, трубно-матковий кут накладали лігатури із швидкорозсмоктуваного шовного матеріалу (кетгут). Завдяки цьому кровопостачання матки різко зменшувалося, і операція проходила з мінімальною крововтратою.

Таким чином, реконструктивно-пластичні операції з приводу лейоміоми матки є не просто механічним

видаленням вузлів. Хірургічне втручання дозволяє максимально усунути патологічні стани репродуктивної системи в пацієнтки, що значно підвищує ефективність операції.

3.4 Перебіг раннього післяопераційного періоду

Наступними, не менш важливими, ніж сама операція, етапами в хірургічному лікуванні хворих на лейоміому матки є забезпечення сприятливого перебігу післяопераційного періоду, своєчасне й правильне проведення реабілітаційних заходів. У цьому разі ми умовно виділили два періоди відновного лікування: 1-й період охоплював перші 10–15 днів після операції (ранній післяопераційний період), 2-й період – після виписування зі стаціонару, так званий віддалений післяопераційний період.

Післяопераційний період після міомектомії порівняно з радикальними операціями характеризується низкою особливостей, пов'язаних насамперед з тим, що зберігається матка, яка зазнає значної оперативної травми (нерідко паралельно залучаються й придатки матки), спостерігається всмоктування продуктів травмованих тканин, крові й ранового секрету, відбувається подразнення парієтальної та вісцеральної очеревини. Крім того, часта анемізація хворих до операції, крововтрата під час операції, наркоз, психологічне напруження – усе це разом призводить до розвитку післяопераційних ускладнень: внутрішньочеревної кровотечі, парезу кишківника, септичних і тромбоемболічних ускладнень, виникнення спайкового процесу та інших патологічних станів.

Перебіг післяопераційного періоду багато в чому визначався обсягом оперативного втручання, що залежало від розмірів лейоміоми, кількості видалених вузлів та їх

локалізації, вихідного загального стану хворого та інших чинників.

У ранньому післяопераційному періоді хворі найчастіше скаржилися на слабкість, стомлюваність, пітливість, помірні болі в ділянці післяопераційного рубця, характерні для більшості лапаротомних операцій і які поступово, після 3–7 діб після операції, зникали; 24,0 % пацієнток скаржилися на кров'яні виділення зі статевих шляхів у перші дні після операції. Водночас у пацієнток, у яких міомектомія проходила з розтином порожнини матки, кров'яні виділення продовжувалися від 4 днів до 6 днів і нагадували чергову менструацію. У решти хворих відмічалися мажучі кров'яні виділення від 1 дня до 4 днів. Кровотеч після операцій не було. Кров'яні виділення зі статевих шляхів спостерігалися переважно у хворих, які перенесли операцію з приводу підслизової або інтерстиціальної лейоміоми з доцентровим зростанням.

Гемодинамічні показники в більшості хворих були в межах норми, що можна пояснити молодим віком оперованих жінок. Прискорений пульс у межах 90–100 уд. за 1 хвилину найчастіше спостерігався в перші дві доби і після фізичних навантажень. Зниження артеріального тиску до 90/60 і підвищення його до 130/90 – 140/90 мм рт. ст. мали спорадичний характер, спостерігалися переважно в жінок із вегетосудинною дистонією і зазвичай не потребували медикаментозної терапії.

Характер температурної реакції відображений на рисунку 17.

У цьому разі зазвичай наголошувалося на однократному підвищенні температури на 1–4 доби післяопераційного періоду в межах субфебрильних цифр, що не потребувало проведення додаткової терапії. Основним завданням проведеного відновного лікування було створення оптимальних умов для загоєння тканин,

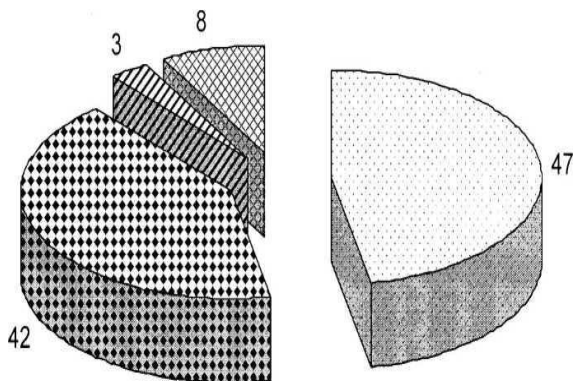
профілактики можливих післяопераційних ускладнень.

Ми додержувалися тактики активного ведення раннього післяопераційного періоду – активні рухи в ліжку з першої години, раннє вставання до кінця 1-ї, на 2-гу добу, лікувальна гімнастика й дихальні вправи. Це сприяло підвищенню загального тонусу, нормалізації функції сечового міхура і кишківника, поліпшенню сну, апетиту та настрою хворих.

З метою усунення післяопераційного болю і полегшення активного режиму в перших 3–4 дні за годинами, а в наступні дні за необхідності призначали знеболювальні засоби.

Для усунення гіповолемії, інтоксикації та поліпшення мікроциркуляції всім жінкам упродовж перших 2–3 діб після операції проводили інфузійну терапію об'ємом 800,0–1 200,0 мл. Як інфузійні середовища використовували плазмозамінники і кристалоїди.

Для профілактики септичних ускладнень поводили періопераційну антибіотикопрофілактику (1–3 ін'єкції антибіотиків широкого спектра дії, використовували цефалоспорини II–III поколінь, аміноглікозиди). Повноцінний 5–7-денний курс антибактеріальної терапії призначали в разі видалення множинних вузлів у поєднанні з втручаннями на інших органах, а також у низці випадків – у разі порушення живлення у вузлах лейоміоми. Стимуляцію скоротливої діяльності матки продовжували впродовж 5 днів за допомогою утеротоніків (окситоцин).



■■■■ – у межах норми; ■■■■ – 37,1–37,4 °С;
 ■■■■ – 37,5–37,9 °С; ■■■■ – більше ніж 38 °С

Рисунок 17 – Характер температурної реакції у хворих після оперативного лікування, %

З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень усім хворим проводили комплекс профілактичних заходів, що передбачає ранню активізацію (на 1–2 доби післяопераційного періоду), еластичне бинтування нижніх кінцівок, використання антикоагулянтів (фраксипарин), антиагрегантів, препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію.

Профілактику парезу кишківника здійснювали за стандартною методикою, прийнятою в хірургічній практиці.

Для профілактики спайкового процесу, зменшення запальної реакції в ділянці малого таза з 5 діб призначали реабілітаційну терапію: ректальні свічки «Дистрептаза» впродовж шести днів.

З метою поліпшення процесів репарації тканин усім пацієнткам 1-ї групи з 2-ї доби післяопераційного періоду призначали імуномодулятор інфламафертин по 2,0 мл

внутрішньом'язово впродовж 10 днів.

У разі щоденної термометрії в 164 (82,0 %) хворих спостерігали субфебрилітет упродовж перших декількох діб після операції, у 122 (61,0 %) з яких тривалість підвищення температури не перевищувало 4 діб, у 42 пацієнток (21,0 %) в післяопераційному періоді відмічали гіпертерімію до 38 °C і вище.

Проведення міомектомії, за нашими даними, достовірно посилює попередньо наявну анемію ($p < 0,01$). У ранньому післяопераційному періоді за результатами загального аналізу крові в 40,0 % (86) пацієнток виявляли цю патологію. Анемію середнього ступеня тяжкості спостерігали в 32,0 % (64) жінок, що було достовірне частіше, ніж до проведення операції ($p < 0,01$).

Середньотяжку анемію спостерігали у 16 (8,0 %) пацієнток. Незважаючи на те, що до проведення міомектомії в трьох жінок на тлі маткових кровотеч рівень гемоглобіну був нижчим за 70 г/л, завдяки адекватній трансфузійній терапії в післяопераційному періоді не виявлено жодного випадку тяжкої анемії.

Після нормалізації функції шлунково-кишкового тракту пацієнткам з анемією призначали гемостимулювальну терапію препаратами заліза та полівітаміни.

Усім хворим на 5–7-му доби після операції виконували ультразвуковий контроль. Розміри матки коливалися від нормальних до розмірів 9–10 тижнів вагітності, що передусім залежало від початкових розмірів матки до операції, міри гіпертрофії інтактного міометрія. У середньому розміри матки після операції становили 6,8 см × 5,9 см × 6,4 см, об'єм – 130,5 см³. Після видалення множинних лейоміоматозних вузлів розміри та об'єм матки були достовірно великими порівняно з розмірами та об'ємом матки після видалення одиночних

лейоміоматозних вузлів, що свідчить про більшу вираженість гіпертрофії міометрія в пацієток із множинною лейоміомою.

Після видалення субсерозних вузлів рубець на матці визначали у вигляді ділянки гіперехогенних включень по зовнішньому контуру матки. Ехографічні характеристики прилеглих тканин у цьому разі не змінювалися порівняно з інтактним міометрієм, що дозволяло передбачити відсутність інфільтративних змін у ложі видаленого вузла. Під час доплерографії архітектоніка судин не порушувалася, показники швидкостей кровотоку не мали достовірних відмінностей із нормативами.

У разі інтерстиціальної локалізації вузлів на 5–7-му доби рубець визначався у вигляді неоднорідних тканин у ложі вузла з гіперехогенними включеннями (елементи шовного матеріалу), у низці випадків (15,0 %) – з деформацією зовнішнього контуру, в 5,0 % пацієток, у яких оперативне втручання супроводжувалося розтином порожнини матки, – з деформацією порожнини матки. У ділянці рубця, що формується на матці, за даними УЗД у 24,0 % хворих спостерігали набряк тканин, у 8,0 % пацієток у ложі видаленого вузла виявляли дрібні, діаметром до 1 см, гематоми. У 10,0 % пацієток під час УЗД були виявлені інтерстиціальні лейоміоматозні вузли невеликих розмірів (5–7 мм), не виявлені під час проведення міомектомії. Під час доплерометрії на 5–7-му доби у 88,0 % пацієток у ділянці рубця виявляли множинні колірні хаотично розміщені локуси, кровотік у ложі видаленого вузла в цьому разі оцінювали як активний; у 7,0 % пацієток виявляли помірний кровотік у ділянці рубця і в 5,0 % пацієток спостерігали поодинокі судини в ділянці ложа видаленого вузла. Середні показники кровотоку в ділянці ложа видалених вузлів відповідали нормативним значенням для радіальних артерій матки і

свідчили процеси неоваскуляризації в післяопераційному рубці. У 4,0 % випадків спостерігали зниження кровотоку в ділянці рубця, що формується, на матці з дуже низьким індексом резистентності в поодиноких судинах (від 0,3 до 0,41), що було розцінене як перебіг запального процесу, у зв'язку з цим був проведений курс імуномодулювальної і протизапальної терапії. Під час ультразвукового оцінювання рубця на матці через 2 і 6 місяців у 71,4 % пацієток за умови зниженого кровотоку в ділянці рубця в післяопераційному періоді рубець на матці візуалізувався у вигляді поодиноких гіперехогенних (сполучнотканинних) включень на тлі незміненого міометрія, а також у 9,3 % пацієток – у вигляді деформації зовнішнього контуру або порожнини матки в ділянці рубця. У той самий час серед пацієток з активною васкуляризацією в ділянці ложа видалених вузлів на 5–7-му доби післяопераційного періоду лише в 10,7 % випадків через 6 місяців удалося візуалізувати рубець на матці. Одержані дані свідчать про те, що адекватна хірургічна техніка видалення вузлів у разі міомектомії, неускладнений перебіг післяопераційного періоду з процесами неоваскуляризації й репарації ділянки ложа видаленого вузла, що активно проходять, є підставами для формування повноцінного рубця м'язової структури, що було в подальшому підтверджено морфологічним дослідженням біоптатів рубців після міомектомії, отриманих під час оперативного розродження таких пацієток.

Під час виписування зі стаціонару хворим надавали перелік рекомендацій із проведення реабілітаційних заходів на найближчі 6 місяців.

Таким чином, у ранньому післяопераційному періоді показане проведення комплексу реабілітаційних заходів, спрямованих на нормалізацію й підтримання функції всіх життєво важливих органів і систем, забезпечення

оптимальних умов для загоєння тканин та попередження можливих післяопераційних ускладнень.

Другий період реабілітаційних заходів починався з моменту виписування хворої зі стаціонару і здійснювався в амбулаторних умовах. Умовно його поділяли на два етапи: перший етап – перші 6 місяців після операції, так званий етап активної реабілітаційної терапії. Основним завданням цього етапу було усунення патологічних процесів, спричинених оперативним втручанням (лікування анемії, підтримання психоемоційного статусу, відновлення працездатності), забезпечення сприятливих умов для загоєння тканин і формування повноцінного рубця на матці, проведення терапії, спрямованої на розсмоктування спайок та попередження розвитку аденоміозу і рецидивів лейоміоми матки, нормалізацію менструальної й репродуктивної функцій.

Другий етап включав весь подальший період спостереження за хворою і був свого роду етапом диспансерного ведення пацієнтки, яка перенесла міомектомію. Основним завданням його були підтримання і нормалізація всіх систем гомеостазу, виявлення різних метаболічних порушень, соматичних і гінекологічних захворювань та своєчасне їх усунення, підготовка хворої до настання й виношування вагітності.

Спочатку після виписування зі стаціонару хворим рекомендували обмеження фізичних навантажень із поступовим їх нарощуванням.

Одним із компонентів комплексної реабілітаційної терапії була гормонотерапія. Частіше призначали комбіновані оральні контрацептиви або гестагени (дуфастон, норколут) по 10 міліграмів на одну добу з 16-го до 25-го дня менструального циклу впродовж перших 4–6 місяців.

У разі поєднання лейоміоми матки з ендометріозом

упродовж перших трьох місяців після операції застосовували агоністи гонадотропінів із подальшим призначенням після відновлення менструацій. Цю терапію проводили як із метою запобігання рецидивам захворювання, так і для нормалізації менструальної й відновлення генеративної функцій.

Після закінчення курсу гормональної терапії для оцінювання функції яєчників хворим, які планували вагітність, рекомендували вимірювання ректальної температури впродовж 3 місяців.

Таким чином, проведення в ранньому післяопераційному періоді комплексу лікувальних заходів дозволяє уникнути можливих ускладнень і сприяє нормалізації основних функцій організму, що має важливе значення в підтриманні гомеостазу, попередженню розвитку пізніх ускладнень і збереженню репродуктивної функції.

3.5 Обґрунтування принципів післяопераційної реабілітації

Існуючі лейоміоматозні вузли не відіграють патогенетичної ролі у формуванні нових, тому консервативна міомектомія за відсутності адекватного комплексу реабілітаційних заходів є лише паліативом.

Цілями післяопераційної реабілітації є формування повноцінного рубця (рубців), профілактика запального й спайкового процесів, попередження рецидиву пухлини, відновлення метаболічних і гормональних порушень, відновлення репродуктивної й менструальної функцій.

Для вирішення питання про доцільність та оцінювання ефективності післяопераційного призначення препаратів а-ГнРГ і гестринону проаналізували результати

лікування пацієток 1-ї і 2-ї груп, яким у післяопераційному періоді були призначені препарати з антигонадотропною дією (золадекс або бусерелін – можна призначити й інші препарати з цієї групи). Золадекс (3,6 мг) призначали підшкірно 1 раз на 28 днів із 1-го дня менструального циклу впродовж 3 місяців. Бусерелін (3,75 мг) пацієтки отримували внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів також впродовж 3 місяців. Додатково пацієтки 1-ї групи отримували імуномодулятор інфламафертин за схемою, яку ми запропонували.

Показаннями для призначення в післяопераційному періоді а-ГнРГ були наявність множинної лейоміоми матки, поєднання лейоміоми з ендометріозом або гіперпластичними процесами ендометрія, а також у тих випадках, коли оперативне втручання супроводжувалося розтином порожнини матки. Крім того, враховували гістологічний варіант пухлини – наявність клітинної або мітотично активної лейоміоми також вважали показанням для призначення антигормональної терапії, а також пацієткам з одиночними вузлами лейоміоми, без супутніх гінекологічних захворювань та в пізньому репродуктивному віці. Поряд із загальноприйнятими методами ведення післяопераційних хворих у ранньому післяопераційному періоді ми застосовували препарат інфламафертин для ін'єкцій із метою профілактики та лікування спайкового процесу після хірургічного втручання на органах малого таза. Запропонована схема лікування: по 2,0 мл внутрішньом'язово з 2-ї доби післяопераційного періоду впродовж 10 днів.

Ми проаналізували характер гормонального статусу, менструальної функції до та після оперативного лікування лейоміоми, з'ясували частоту рецидивів лейоміоми матки, особливу увагу звертали на процес інволюції матки після операції, а також простежили частоту настання вагітності

залежно від методів комплексної післяопераційної реабілітації, що проводилася.

Досліджений стан гормонального статусу пацієнок у разі лейоміоми матки після проведеного оперативного лікування залежно від характеру післяопераційної реабілітації.

Основною метою було вивчення систем гормональної регуляції у хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки для оцінювання впливу на неї міомектомії з подальшим використанням запропонованої методики. Відповідно до завдань дослідження було доцільним проаналізувати широкий спектр гормональних показників залежно від репродуктивної функції пацієнок (первинна і вторинна безплідність), а також методів реабілітації, застосовуваних у післяопераційному періоді.

Обстежували хворих до операції та через 6 місяців після її проведення в 1-й фазі менструального циклу. Дані про вміст гормонів у крові хворих на лейоміому матки до та через 6 місяців після міомектомії подані в таблиці 9.

Таблиця 9 – Вміст гормонів у крові пацієнок із лейоміомою матки до та після міомектомії

Показник	До операції	Після операції	Норма
ФСГ	7,99	6,85	2–8
ЛГ	7,445	4,8	1–7
Естрадіол	368	227	100–550
Прогестерон	6,46	3,0	1–7
Пролактин	318	301	80–520
Тестостерон	2,2	1,74	0,5–4

З поданих даних бачимо, що рівень ФСГ у середньому в групі до та після оперативного лікування

перебував у межах нормальних значень, достовірного впливу оперативного лікування не спостерігалось. Проте під час аналізування розподілу пацієнток за значенням цього показника виявлено, що до операції лише в 50,0 % пацієнток рівень цього гормону перебував у межах референтних значень, у 46,0 % хворих цей показник перевищував верхню межу норми і становив максимум 34,8 МО/л. Лише в одній пацієнтки рівень ФСГ був нижчим за норму і становив 1,63 МО/л.

Після операції відмічено зростання кількості пацієнток із нормальним рівнем ФСГ: у 72,0 % пацієнток рівень ФСГ був у межах норми, у 26,0 % він перевищував нормативні показники і становив максимум 37,8 МО/л. Пацієнток із рівнем ФСГ, нижчим за норму, після операції не виявлено.

Під час аналізування показників цього гормону залежно від методів реабілітації, яку проводили, відмічено, що серед пацієнток 1-ї групи нормальні показники рівня ФСГ відмічені у 80,0 % випадків і лише у 20,0 % пацієнток він перевищував нормативні значення, тоді як серед пацієнток, які не отримували імуномодуляторів, нормальні значення рівня ФСГ після операції виявлені в 60 % випадків, а в 40 % пацієнток рівень ФСГ перевищував верхню межу норми. Різниця рівня ФСГ до та після операції становила в середньому $-1,86$ МО/л у пацієнток 1-ї групи і $-0,73$ МО/л – у пацієнток 2-ї групи (табл. 10).

Таблиця 10 – Вміст гормонів у крові пацієнок 1-ї та 2-ї груп після міомектомії

Показник	1-ша група	2-га група	Норма
ФСГ	4,6 ± 0,2*	5,2 ± 0,3	2–8
ЛГ	6,4 ± 0,5	7,3 ± 0,5	1–7
Естрадіол	217,1 ± 12,2	235,6 ± 16,7	100–550
Прогестерон	1,8 ± 0,1	3,2 ± 0,3	1–7
Пролактин	252,2 ± 21,4	363,5 ± 32,7	80–520
Тестостерон	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,5–4

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$

Ми також оцінювали відсоток приросту рівня гормонів, який обчислювали за формулою $((B-a) \cdot 100)/a$, (%), де а – показник вмісту гормону до операції; В – показник вмісту гормону після операції. Для пацієнок 1-ї та 2-ї груп цей показник становив відповідно 20,9 і 10,7 %.

Вміст ЛГ в середньому в групі до оперативного лікування перевищував верхню межу нормативних значень, що становило $(7,4 \pm 0,6)$ МО/л. За межами нормальних величин, перевищуючи їх, перебувало 56,0 % пацієнок. Після проведеного оперативного лікування відмічено збільшення кількості пацієнок із нормальними показниками вмісту ЛГ в периферичній крові до 84,0 %. У середньому в групі рівень ЛГ після операції відповідав нормальним значенням і становив $(4,8 \pm 0,4)$ МО/л. Ми не відмітили достовірної відмінності щодо рівня ЛГ в післяопераційному періоді серед пацієнок, які отримували

і не отримували імуномодулятори. Відсоток приросту становив 32,5 % для пацієток 1-ї групи і 26,7 % – для пацієток 2-ї групи.

Визначення в крові концентрації естрадіолу засвідчило, що в середньому в групі показники як до, так і після операції перебували в межах нормальних величин (100–550 нмоль/л) і не змінювалися достовірно після міомектомії. У межах нормативних значень перебувало до операції 68,0 % пацієток, після операції – 74,0 % хворих. Під час аналізування індивідуальних значень рівня естрадіолу виявили тенденцію до його зниження після операції. Так, перевищення нормальних значень рівня естрадіолу спостерігали до операції в 30,0 % пацієток, тоді як після операції – лише в 4,0 % хворих. У той самий час зниження секреції естрадіолу відмічали у 2,0 % пацієток до операції і в 22,0 % пацієток – після операції, що було пов'язано з характером післяопераційної реабілітації, яку проводили: рівень естрадіолу в пацієток 1-ї групи був нижчим за нормативні значення у 28,0 % випадків, тоді як серед пацієток 2-ї групи цей показник був нижчим за норму в 10 % хворих. Різниця вмісту естрадіолу до та після операції становила для пацієток 1-ї групи 117 нмоль/л, для пацієток 2-ї групи – 40 нмоль/л, водночас відсоток приросту становив 30,8 і 11,2 % відповідно. Нормальні показники естрадіолу після операції були в 68,0 % пацієток 1-ї групи і 86,0 % хворих 2-ї групи.

Подібна тенденція виявлена і щодо рівня прогестерону в периферичній крові хворих. Зіставлення рівнів прогестерону до та після консервативної міомектомії продемонструвало деяке зниження середніх показників у групі після оперативного лікування в межах нормальних значень (1–7 нмоль/л). За індивідуальними значеннями також відмічена тенденція до зниження секреції прогестерону після видалення лейоміоми. Так, до операції в

44,0 % пацієток рівень прогестерону в периферичній крові перевищував нормальні значення, в 48,0 % пацієток він був у межах норми, 8,0 % пацієток мали знижений рівень цього гормону. Після проведеного оперативного лікування і комплексної реабілітації нормативні значення встановлені у 54,0 % пацієток, у 28,0 % хворих рівень прогестерону перевищував нормальні значення, у 18,0 % хворих він був знижений. Водночас серед пацієток 2-ї групи в 40,0 % випадків рівень прогестерону був вищим за норму і в 6,0 % випадків – нижчим за нормативні значення. Серед пацієток 1-ї групи у 26,0 % випадків рівень прогестерону був нижчим за норму і у 20,0 % пацієток він перевищував нормативні величини. У середньому відсоток приросту становив 46,0 % у 1-й групі та 40,0 % – у 2-й групі хворих. У межі нормативних значень уклалися в середньому близько половини (55,0 %) пацієток обох груп.

Дослідження вмісту пролактину в периферичній крові показало, що як до, так і після операції його секреція в середньому в групі відповідала нормальним показникам (80–520 мМО/л) і достовірного впливу міомектомії виявлено не було. За допомогою індивідуального аналізу виявлено незначну динаміку щодо кількості пацієнтів до та після операції, в яких рівень пролактину відрізнявся від нормальних значень, перевищуючи їх (20,0 і 10,0 % відповідно). Нормальні значення пролактину після операції відмічені в 94,0 % пацієток 1-ї групи і у 86,0 % пацієток – 2-ї групи.

Продукція основного андрогену – тестостерону – як до, так і після операції в середньому в групах перебувала в межах нормальних величин (0,5–4,0), достовірних відмінностей до та після операції не виявлено. Під час частотного аналізування індивідуальних даних привертає увагу високий відсоток жінок із рівнями тестостерону, що перевищують нормальні значення (20 % до операції). Після

операції спостерігали тенденцію до зниження гіперандрогенії (6,0 %), що також з'ясовно з урахуванням характеру гормональної реабілітації, яку проводили: нормальні показники вмісту тестостерону відмічені в 96,0 % пацієток 1-ї групи і у 84,0 % пацієток – 2-ї групи.

Аналіз середніх показників рівня гормонів залежно від розмірів лейоміоми продемонстрував відсутність достовірних відмінностей між хворими з великими й малими розмірами матки. Також можна констатувати відсутність достовірної динаміки індивідуальних показників секреції гормонів порівняно з початковими даними після оперативного лікування. Проведений статистичний аналіз продемонстрував відсутність залежності між показниками, які вивчали, і кількістю міоматозних вузлів, а також темпом росту пухлини.

Ми також провели аналіз умісту гормонів у крові в пацієток із первинною і вторинною безплідністю. Так, рівень лютеїнізуючого гормону був достовірно вищим у групі пацієток із первинною безплідністю ($p < 0,05$) порівняно з вторинною і становив у середньому 11,2 МО/л. У підгрупі ж пацієток із первинною безплідністю рівень ЛГ був достовірно нижчим ($p < 0,05$) порівняно з пацієтками з вторинною безплідністю. Після операції й курсу реабілітаційної терапії відмічена тенденція до нормалізації рівня ЛГ у пацієток із первинною безплідністю.

Достовірно вищий рівень ФСГ до операції виявлений у пацієток із первинною безплідністю, який становив у середньому в групі 11,8 МО/л. Після проведеного оперативного лікування й реабілітації відмічена нормалізація рівня ФСГ у цих хворих.

Достовірних відмінностей щодо вмісту естрадіолу в пацієток із первинною і вторинною безплідністю ми не виявили.

Рівень прогестерону до операції був достовірно нижчим у групі пацієнок із первинною безплідністю, хоча й не виходив у середньому в групі за межі нормативних значень. Та сама тенденція зберігалася і в післяопераційному періоді.

Під час аналізування вмісту пролактину в крові пацієнок до оперативного лікування найбільш високі цифри його відмічені в пацієнок із первинною безплідністю (ці відмінності були достовірними – $p < 0,05$). Такі самі кореляційні зв'язки зберігалися й після оперативного лікування.

Що стосується тестостерону, то найбільш високий рівень його виявили в пацієнок із первинною безплідністю.

Значний інтерес становлять дані, одержані під час аналізування показників рівня гормонів у периферичній крові пацієнок із різними варіантами гістологічної будови міоматозних вузлів. Найбільш виражені зміни вмісту гонадотропних і стероїдних статевих гормонів у периферичній крові відмічені в групі пацієнок із клітинними й мітотично активними лейоміомами: рівні ФСГ і ЛГ в периферичній крові перевищували нормативні значення в 76,0 % пацієнок, естрадіол та прогестерон у 100 % спостережень перевищували верхню межу нормативних значень.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили, що в значної кількості хворих на лейоміому матки розвиток пухлини відбувався на зміненому гормональному фоні: в 48,0 % пацієнок показники ФСГ і в 56,0 % показники ЛГ перевищували нормативні значення. Також практично в кожній 2-ї пацієнтки (44,0 %) відмічено підвищення рівня прогестерону в периферичній крові, в кожній 3-ї пацієнтки (32,0 %) відмічали підвищення рівня естрадіолу, в кожній 5-ї пацієнтки (20,0 %) були підвищені рівні пролактину й тестостерону.

Не виявлено достовірної залежності між рівнем досліджуваних гормонів у периферичній крові та розмірами матки, кількістю вузлів і темпом росту лейоміоми.

Після міомектомії вміст гормонів у периферичній крові оперованих хворих дещо змінювався, що найбільшою мірою було виражене серед хворих, які отримували як післяопераційну реабілітаційну терапію гормональну й імуномодулюючу – відмічена тенденція до нормалізації порушеної секреції досліджених гормонів у частини хворих. Крім того, виражені зміни вмісту гонадотропних і статевих стероїдних гормонів у крові пацієнок із проліферувальними лейоміомами, на наш погляд, також диктують необхідність проведення адекватної гормональної й імунологічної корекції в післяопераційному періоді. Важливим показником ефективності проведеного комплексного лікування є відновлення менструальної функції.

До оперативного лікування порушення менструальної функції виявлялися в 90,0 % хворих. Гіперполіменорея, що нерідко супроводжувалася розвитком хронічної анемії, відмічена в 70,0 %, альгоменорея – у 58,0 % хворих, порушенням регулярності менструального циклу виявлене в 10,0 % пацієнок.

Як бачимо з таблиці 11, після проведеної міомектомії менструації нормалізувалися практично в усіх жінок, зменшилися їх тривалість, об'єм крововтрати, болісність. Ці зміни, мабуть, необхідно розглядати не лише як результат оперативного лікування, а й як наслідок комплексної терапії, яку проводили, в післяопераційному періоді.

Таблиця 11 – Характер порушень менструальної функції у хворих до та після операції (%)

Характер порушень	До операції	Після операції, 1-ша група	Після операції, 2-га група
Гіперполіменорея	70,0	4,0	14,0
Альгоменорея	58,0	2,0	16,0
Порушення регулярності циклу	10,0	2,0	6,0

За допомогою ультразвукових досліджень ендометрія наочно доведено, що в усіх хворих до моменту відновлення менструального циклу (в середньому через 1–1,5 місяця у хворих, які не отримували імуномодуляторів, і через 4–6 місяців у тих, які їх отримували) порожнина матки відповідала нормальним розмірам, деформації порожнини не спостерігали, зокрема і в жінок, у яких міомектомія супроводжувалася розтином порожнини матки.

Під час подальшого динамічного спостереження жінок на 1–2-му роках після операції знову відмічене збільшення тривалості й рясності менструацій. За даними УЗД, в 10,0 % пацієнок 2-ї групи і в 4,0 % – 1-ї групи виявлена гіперплазія ендометрія з гіперехогенними включеннями, що свідчить про наявність поліпів. Під час контрольної гістероскопії дані УЗД підтвердилися, виконані видалення поліпів і роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки й цервікального каналу з

подальшим проведенням гормональної терапії.

Одним із важливих показників ефективності проведення міомектомії з подальшою реабілітаційною терапією є частота виникнення рецидивів захворювання.

Ультразвукові дослідження, проведені в динаміці, дозволили виявити міоматозні вузли в різні терміни після операції у 28,0 % жінок (1-ша група – 20,0 % і 2-га – 8,0 % за тривалості спостереження від 1 року до 8 років). Упродовж 1-го року спостереження вузли лейоміоми діагностовані у 8,0 % пацієток (6,0 і 2,0 %). Під час подальшого спостереження в терміни від 1 року до 8 років рецидив виник ще у 20,0 % (14,0 і 6,0 %) хворих.

Зважаючи на вищенаведене, можна зробити висновок, що ймовірність виникнення рецидиву міоми матки після проведеної операції залежить від характеру післяопераційної реабілітаційної терапії, яку проводять.

Таким чином, проведені дослідження показали, що у 28,0 % хворих після міомектомії були виявлені міоматозні вузли, які утворилися знову. Аналіз одержаних результатів дозволив зробити висновок, що рецидиви лейоміоми в 2,5 рази частіше виникають у групі пацієток, які не отримували в післяопераційному періоді імуномодуляторів. Установлено також, що рецидив лейоміоми відбувається переважно в перші два роки після операції. Водночас виявлена залежність термінів виникнення рецидиву лейоміоми від кількості видалених вузлів: за множинної лейоміоми частіше спостерігається раннє рецидивування пухлини, тоді як у разі одиничних міоматозних вузлів рецидив лейоміоми зазвичай спостерігається в пізніші терміни.

Відомо, що ріст вузла лейоміоми матки обов'язково супроводжується збільшенням маси міометрія. Ступінь гіпертрофії міометрія міоматозної матки пов'язаний із процесом розтягування гладком'язових волокон і

супроводжується розвитком дистрофічних змін нервового апарату матки. Зважаючи на це положення, ми простежили процес інволюції матки після операції (ступінь зменшення гіпертрофії міометрія) в післяопераційному періоді залежно від характеру реабілітаційної терапії. З цією метою проводили ультразвукове дослідження в динаміці – через 5–7 днів після оперативного втручання, через 2 і 6 місяців після операції. Водночас вимірювали лінійні розміри матки з подальшим визначенням об'єму тіла матки, який обчислювали за такою формулою:

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

де А – поздовжній; В – передньо-задній; С – поперечний розміри.

Для оцінювання динаміки зміни об'єму матки після операції обчислювали відсоток від початкового об'єму матки за формулою

$$(UOI-2/UOI-1) \cdot 100 \%$$

Необхідно відзначити, що початкові розміри матки до операції й на 5-й та 7-й дні після оперативного лікування достовірно відрізнялися ($p < 0,05$) в 1-й і 2-й групах пацієнток. Так, до оперативного лікування об'єм матки в пацієнток 1-ї групи становив $573,4 \text{ см}^3$, тоді як у пацієнток 2-ї групи цей показник був $461,5 \text{ см}^3$, що видається закономірним, якщо враховувати відмінності щодо тактики післяопераційної реабілітації.

Динаміка процесів інволюції матки після оперативного лікування наведена в таблиці 12.

Таблиця 12 – Динаміка процесів інволюції матки після оперативного лікування залежно від методів післяопераційної реабілітації

Термін проведення дослідження	1-ша група	2-га група
Об'єм матки на 5–7-й дні після операції, см ³	137,7 ± 12,9* (102,2–185,6)	111,5 ± 10,7* (88,4–142,8)
Об'єм матки через 2 місяці після операції, см ³	84,3 ± 7,2 (66,5–112,7)	84,0 ± 6,8 (74,0–110,7)
Об'єм матки через 6 місяців після операції, см ³	81,7 ± 6,2 (62,7–105,4)	76,8 ± 6,4 (65,3–10,0)

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$

Окрім розмірів та об'єму матки через 2 місяці після операції з'ясовували відсоток візуалізації рубця на матці після міомектомії, який становив 48,2 % в 1-й групі і 58,1 % – у 2-й групі хворих.

Також оцінювали характер кровотоку в ділянці рубця на матці, що був розцінений як інтенсивний у 92,0 % спостережень серед пацієток 1-ї групи і в 90,0 % пацієток – 2-ї групи, тобто доплерометричні показники в маткових артеріях пацієток 1-ї і 2-ї груп достовірно не відрізнялися, процес інволюції матки не залежав від зниження перфузії в матці на тлі вживання пропонованої методики реабілітації.

У подальші місяці спостереження об'єм матки змінювався незначно: під час ультразвукового дослідження, проведеного через 6 місяців після операції середній об'єм матки в пацієток 1-ї групи становив 81,7 см³, у пацієток 2-ї групи – 76,8 см³. Деформація зовнішнього контуру матки або деформація порожнини матки, виявлена в 4,0 %

випадків серед пацієток 1-ї групи і в 2,0 % випадків – серед пацієток 2-ї групи. Ложе видалених вузлів візуалізувалося у вигляді поодиноких гіперехогенних включень у 12,0 % пацієток 1-ї групи і в 10,0 % пацієток – 2-ї групи.

Отже, проведені в динаміці ультразвукові дослідження дозволили виявити деякі особливості процесів інволюції матки після міомектомії залежно від способу післяопераційної реабілітації: найбільш інтенсивний процес інволюції спостерігали в перші місяці після операції, інтенсивніше він відбувався в групі хворих, які отримували в післяопераційному періоді як реабілітаційну терапію імуномодулятори.

Найбільший інтерес для нас становили питання про стан репродуктивної функції пацієток після проведеного оперативного лікування і про залежність частоти відновлення фертильності в пацієток, які отримували в післяопераційному періоді імуномодулятори і без них.

Усі обстежені пацієтки 1-ї та 2-ї груп планували найближчим часом завагітніти.

Частота настання вагітності становила в 1-й групі 64,0 %, а в 2-й – 38,0 % (табл. 13). З 32 жінок 1-ї групи, які завагітніли, 20 (40,0 %) мали первинну безплідність і 12 (24,0 %) – вторинну. Порівняно з цим у 2-й групі ми відзначали рівномірний розподіл пацієток залежно від форми безплідності: 20,0 % – первинна, і 18,0 % – вторинна.

Таблиця 13 – Стан репродуктивної функції залежно від методики післяопераційної реабілітації

Характер проведеної терапії	1-ша група	2-га група
Вагітність настала	32 (64,0%)*	19 (38,0%)*
Вагітність не настала	18 (36,0%)*	31 (62,0 %)*
Разом	50 (100%)	50 (100%)

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$

Дані про час настання вагітності подані в таблиці 14.

Таблиця 14 – Час настання вагітності після міомектомії

Час настання вагітності	1-ша група, n = 32	2-га група, n = 19
На 1-му році	20 (62,5 %)	5 (23,3 %)
На 2-му році	4 (12,5 %)	5 (23,3 %)
На 3-му році	4 (12,5 %)	4 (20,1 %)
На 4–6-му роках	3 (9,5 %)	5 (23,3 %)
Разом	54	100

У середньому в групі настання вагітності після операції відмічене через 12 місяців (мінімум – через 5 місяців, максимум – через 6 років). Як бачимо з таблиці 14, у разі використання запропонованого алгоритму в 62,5 % випадків вагітність настала на 1-му році спостережень і набагато рідше – на 2–3-му роках (по 12,5 %) і 4–6-му роках спостережень (9,5 %).

Порівняно з цим у 2-й групі мала місце низька частота настання вагітності через 1 рік після консервативної міомектомії – 23,3 % (у 2,7 раза рідше), а потім цей рівень не змінився. Частота настання вагітності з урахуванням віку пацієнток подана в таблиці 15.

Таблиця 15 – Частота настання вагітності з урахуванням віку хворих

Вік пацієнток	1-ша група n = 32	2-га група n = 19	Разом, n = 51
До 25 років	4 (12,5 %)	1 (5,3 %)	5 (9,8 %)
26–30 років	15 (46,8 %)	7 (36,8 %)	22 (43,1 %)
31–35 років	10 (31,3 %)	8 (42,0 %)	18 (35,3 %)
36–40 років	2 (6,3 %)	2 (10,5 %)	4 (7,8 %)
41–44 роки	1 (3,1 %)	1 (5,3 %)	4 (7,8 %)

Середній вік пацієнток у групі тих, які завагітніли, становив 31 рік (мінімум – 22 роки, максимум – 44 роки). Водночас в обох групах вагітність найчастіше наставала у віці 26–30 років (46,8 і 36,8 %) і в 31–35 років (31,3 і 42,0 % відповідно).

Відновлення репродуктивної функції залежно від кількості видалених вузлів подане в таблиці 16.

Таблиця 16 – Стан репродуктивної функції у пацієнток з одиничною і множинною лейоміомою матки

Стан репродуктивної функції	1-ша група, n = 32	2-га група, n = 19	Разом n = 51
1–2 вузла	22 (68,8 %)	15 (78,9 %)	37 (72,6 %)
3 та більше вузлів	10 (31,2 %)	4 (11,1 %)	14 (27,4 %)

З поданих у таблиці 16 даних бачимо, що в обох групах хворих найчастіше вагітність наставала в пацієток з одиничними міоматозними вузлами (68,8 і 78,9 % відповідно).

Ми вважали за доцільне проаналізувати частоту настання вагітності в групах залежно від різних чинників оперативного втручання (табл. 17).

Водночас відмічений певний вплив на відновлення репродуктивної функції різних додаткових оперативних втручань, виконаних під час міомектомії. Найчастіше вагітність наставала за відсутності розтину порожнини матки (81,2 і 88,9 %), а також у разі додаткового розділення спайок (15,6 і 15,8 %) і резекції яєчників (12,5 і 10,5 %).

Таблиця 17 – Частота настання вагітності залежно від різних факторів оперативного втручання (%)

Фактор оперативного втручання	1-ша група, n = 32	2-га група, n = 19
Вид розрізів на матці:		
з розтином порожнини	18,8	11,9
без розтину порожнини	81,2	88,9
Додаткові втручання:		
розділення спайок	15,6	15,8
резекція яєчників	12,5	10,5
коагуляція вогнищ зовнішнього ендометріозу	6,3	5,3
Резекція інфільтрату ендометрію	3,2	5,3
Видалення параоваріальної кісти	3,2	5,3

Також ми спробували виявити залежність частоти настання вагітності від морфологічного варіанта лейоміоми (табл. 18).

Таблиця 18 – Частота настання вагітності залежно від морфологічного варіанта лейоміоми матки

Морфологічний варіант міоми	1-ша група, n = 32	2-га група, n = 19
Проста лейоміома без порушення живлення	56,3 %	57,9 %
Проста лейоміома з некротичними змінами	34,3 %	31,6 %
Рідкісні варіанти лейоміоми	9,4 %	10,5 %

Водночас достовірної відмінності серед пацієнок із лейоміомою без порушення живлення, міомою з некротичними змінами, а також із рідкими варіантами міоми (клітинною, мітотично активною і т. ін.) ми не виявили.

Таким чином, додаткове післяопераційне вживання імуномодуляторів у пацієнок, яких оперують із приводу лейоміоми матки, дозволяє значно поліпшити репродуктивний прогноз у цієї категорії хворих, особливо це стосується пацієнок із первинною безплідністю. Виключення оперованої матки з функціонального процесу, на наш погляд, сприяє кращому загоєнню і формуванню повноцінних рубців, відновленню менструальної функції, сприяє зниженню ризику рецидиву лейоміоми матки в пізньому післяопераційному періоді, і, головне, підвищує ймовірність настання вагітності.

Підбиваючи підсумок вищенаведеному, вважаємо, що в комплексі післяопераційного ведення хворих на лейоміому матки повинна проводитися, крім гормональної, ще й імуномодулювальна терапія.

РОЗДІЛ 4

Результати морфологічних досліджень

4.1 Результати морфологічних досліджень у хворих із лейоміомою

Весь видалений під час операції матеріал підлягав гістологічному дослідженню. Під час морфологічного дослідження видалених пухлинних вузлів в усіх пацієнток була діагностована лейоміома в різних гістологічних варіантах, зокрема з вторинними змінами. У 12,0 % хворих виявлені рідкісні гістологічні варіанти лейоміоми, з яких клітинна лейоміома – у 9,0 % випадків, у 2,0 % пацієнток – мітотично активна лейоміома, в 1,0 % – «химерна» (симпластична) лейоміома, і в 1,0 % – ліполейоміома (табл. 19).

Таблиця 19 – **Результати гістологічного дослідження видаленого матеріалу**

Патоморфологічний діагноз	1-ша група, n = 50	2-га група, n = 50
Лейоміома без дегенеративних змін	66,0	64,0
Лейоміома з деструктивними змінами (некрозом)	24,0	22,0
Клітинна лейоміома	10,0	8,0
Мітотично активна лейоміома	2,0	2,0
Ліполейоміома	–	2,0
«Химерна» (симпластична) лейоміома	2,0	–

Продовження таблиці 19

Дрібнокістозні зміни яєчників	–	2,0
Фолікулярна кіста і кіста жовтого тіла	4,0	2,0
Ендометріоїдна кіста яєчника та ендометріоз яєчника	10,0	8,0
Фіброма яєчника	–	2,0
Параоваріальна кіста	2,0	–
Склеротичні зміни в матковій трубі, гідросальпінкс	2,0	–
Гіперплазія і поліпи ендометрія	–	2,0
Аденоміоз у прилеглих відділах міометрія	4,0	2,0

Варіанти особливостей росту мали місце в 4,0 % пацієнок у вигляді внутрішнього лейоміоматозу, у 2,0 % випадків – дифузного лейоміоматозу. Залежно від морфологічних особливостей видалених пухлинних вузлів усі хворі були поділені на три підгрупи. До першої віднесено 65,0 % пацієнок, у яких діагностована лейоміома матки без деструктивних змін; другу становили 22,0 % хворих із некротичними змінами у вузлах, до третьої підгрупи ввійшли 13,0 % жінок, у яких діагностовані гістологічні варіанти лейоміоми, що рідко трапляються, з вищим ступенем проліферативної активності у вузлах: клітинна лейоміома і мітотично активна лейоміома. Крім того, в першій підгрупі виділяли підпідгрупи залежно від вираженості судинного компонента у вузлах лейоміоми.

Гістологічні дослідження пухлинних вузлів без деструктивних змін показали, що вони склалися з гладком'язової тканини у вигляді волокон і пучків,

розміщених у різних напрямках. М'язові волокна й пучки були оточені тонкими сполучнотканинними прошарками, що складаються з фібробластів і колагенових волокон. У 44,0 % пацієток відмічений виражений судинний компонент у вузлах лейоміоми.

Під час дослідження лейоміоми в пацієток другої підгрупи у вузлах виявлені вогнища некрозу і некробіозу від мікроскопічних до субтотальних, а також вираженого набряку з гідропічною кістозною дегенерацією, гіалінозу. Макроскопічно некроз визначали як тканину жовтуватого, сірого або червоного кольорів. Вузли з набряком мали м'яку консистенцію. У 40,0 % спостережень разом із некротичними змінами були ділянки з вираженим судинним компонентом. Гіаліноз належить до дистрофічних змін, що найчастіше трапляються, в лейоміомі та обумовлений розладом кровообігу. Мікроскопічна картина гіалінозу характеризується наявністю гомогенних ділянок рожевого кольору, позбавлених гладком'язових клітин.

Клітинна лейоміома діагностована в 9,0 % хворих. Клітинна лейоміома є одним із різновидів міоми і макроскопічно може значно відрізнятися від звичайних міоматозних вузлів. Необхідно відзначити, що міоматозні вузли клітинної будови однаково часто виявляли серед пацієток з одиночною і множинною міомами, проте в разі множинної лейоміоми клітинну будову мав зазвичай лише один із вузлів. Під час мікроскопічного дослідження клітинна лейоміома була пухлиною зі значним умістом гладком'язових клітин і низьким – сполучної тканини, з відсутністю атипії клітин і низькою мітотичною активністю (менше ніж 5 мітозів у 10 полях зору за великого збільшення).

Ліполейоміома, виявлена у 2,0 % пацієток, характеризувалася значним умістом зрілих жирових клітин.

Ми провели порівняльний аналіз даних клінічного, а

також ультразвукового досліджень залежно від морфологічного варіанта лейоміоми (рис. 18). Достовірних відмінностей за віком між хворими з різними морфологічними варіантами лейоміоми ми не виявили. Кількість і локалізація пухлинних вузлів у зазначених групах хворих не відрізнялися. З усіх жінок, яких ми прооперували, анамнестично швидкий ріст лейоміоми відмічений у 65,0 % хворих. Під час проведення статистичного аналізу виявлено, що найбільша швидкість росту лейоміоми спостерігалась у пацієток із клітинними і мітотично активними лейоміомами (швидкий ріст лейоміоми відмічений у 89,0 % пацієток), а також у підгрупі хворих із деструктивними змінами у вузлах (75,0 %), тоді як серед пацієток із простою лейоміомою швидкий ріст анамнестично відмічений у 61,0 % хворих, відмінності були достовірними ($p < 0,01$).

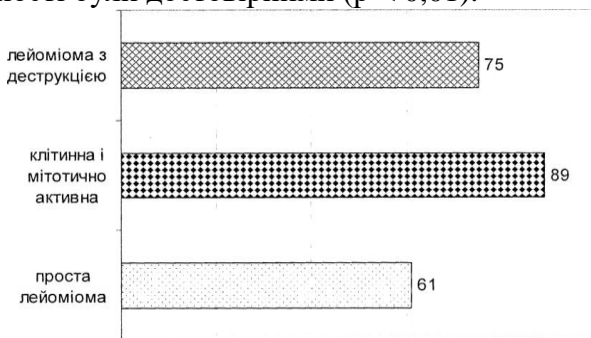


Рисунок 18 – Швидкий ріст міоми в анамнезі залежно від морфологічного варіанта лейоміоми, %

У той самий час не можна не відзначити того факту, що в підгрупі пацієток із простою лейоміомою і вираженим судинним компонентом швидкий ріст відмічений у 78,0 % хворих. У цих випадках під час УЗД і доплерометрії виявляли інтенсивну неоваскуляризацію з низькорезистентним внутрішньопухлинним кровотоком.

Можливо, підвищення ангиогенної активності, збільшення об'єму судинного русла міоматозного вузла відбувається раніше, ніж виникають процеси проліферації клітин. Поява неоваскуляризації пухлини відзначає перехід її до швидшого росту.

Під час макроскопічного дослідження видалених вузлів встановлено, що вузли з дегенеративними змінами і вузли клітинної й мітотично активної лейоміоми були більшими, ніж вузли лейоміоми без порушення живлення. У той самий час у підгрупі пацієток із простою лейоміомою вузли з вираженим судинним компонентом були достовірно більшими, порівняно з вузлами без вираженого судинного компонента.

Найбільші розміри матки відмічені в підгрупі пацієток із клітинними і мітотично активними лейоміомами, тоді як об'єм найбільшого міоматозного вузла був достовірно великим в підгрупі пацієток із деструктивними змінами у вузлах. Цей факт був пов'язаний з тим, що вузли з підвищеною проліферативною активністю частіше траплялися у пацієток із множинною лейоміомою (табл. 20 і 21).

Таблиця 20 – Об'єм матки за різних гістологічних варіантів лейоміоми

Показник	Лейоміома з вираженим судинним компонентом	Лейоміома без вираженого судинного компонента	Лейоміома з некрозом	Клітинна мітотична активність лейоміоми
Об'єм матки, см ³	558,3 (319,7–772,1)	439,3 (195,3–829,9)	571,7 (325,4–882,5)	673* (452,3–869,2)

Примітка. Достовірність * $p < 0,05$

Значний інтерес становлять дані, одержані під час аналізування доплерометричних показників у пацієток із різними гістологічними варіантами лейоміоми, морфологічної структури.

Для порівняльного оцінювання доплерометричних показників внутрішньопухлинного кровотоку в пацієток із різною морфологічною структурою лейоміоматозного вузла дослідження проведені в жінок, які мали одиночні лейоміоматозні вузли. Внутрішньопухлинний кровотік оцінювали в периферичних і центральних ділянках лейоміоматозних вузлів.

З наведених даних бачимо, що наявність високошвидкісного й високорезистентного кровотоку в капсулі лейоміоматозного вузла в поєднанні з низькошвидкісним і низкорезистентним кровотоком у центральній частині вузла дозволяє з високою часткою ймовірності прогнозувати розвиток деструктивних змін у вузлі.

Таблиця 21 – Об'єм найбільшого вузла залежно від гістологічного варіанта лейоміоми

Показник	Лейоміома з вираженим судинним компонентом	Лейоміома без вираженого судинного компонента	Лейоміома з некрозом	Клітинна мітотична активність лейоміоми
Об'єм найбільшого вузла, см ³	272,4 (182,5–542)	182,5 (114,9–387,8)	523* (267,8–903,7)	381,3 (146,2–603,4)

Примітка. Достовірність *p < 0,05

Індекс резистентності в капсулі вузла був достовірно нижчим у пацієток із клітинними й мітотично активними лейоміомами ($p < 0,05$) порівняно з простими міомами і поєднувався з низьким індексом резистентності в центральних відділах вузла.

Отже, можна зазначити, що, використовуючи дані ультразвукового дослідження в поєднанні з доплерівським дослідженням судин, які кровопостачають лейоміоматозний вузол, можна з високою часткою ймовірності робити висновки про морфологічну будову пухлини.

Отже, згідно з результатами морфологічного дослідження збільшення розмірів міоми тіла матки може бути обумовлене не дійсним ростом пухлини (відсутні ознаки проліферації), а й розвитком у ній набряку, дистрофічних змін і некрозу. Саме ці процеси нерідко є причиною збільшення розмірів вузла, спостережуваного клініцистами. Що стосується клітинних міом, то порівняно зі звичайними лейоміомами вони характеризуються великими розмірами, відсутністю здебільшого виражених дистрофічних змін, а також наявністю в окремих випадках ділянок із проліферацією клітинних елементів із підвищеною мітотичною активністю, що не унеможливорює рецидив пухлини. Тому хворі з пухлинами такого типу потребують постійного спостереження після операції.

4.2 Результати дослідження радіоімунохімії рецепторного апарату утероміоцитів лейоміоми матки

У 16 пацієток із лейоміомою матки ретроспективно ми спробували виявити взаємозв'язок між станом рецепторного апарату утероміоцитів міоматозного вузла і віком хворих, порушенням фертильності, темпом росту й розмірами міоми та морфологічною будовою пухлини.

Так, рівень рецепторів до естрадіолу і прогестерону

був достовірно вищим ($p < 0,05$) у пацієток пізнього репродуктивного віку – старше 35 років, порівняно з пацієнтками молодшого віку і становив відповідно 3,71 фмоль/мг білка та 5,361 фмоль/мг білка в пацієток після 35 років та 1,543 фмоль/мг білка і 1,106 фмоль/мг білка – у пацієток до 35 років. Водночас співвідношення рецепторів прогестерону до рецепторів естрадіолу в різних вікових групах достовірно не відрізнялися.

Відмічена виражена залежність рівня рецепторів статевих стероїдних гормонів від розмірів міоми. За розмірів матки більше ніж 14–15-тижневі терміни вагітності вміст рецепторів прогестерону становив 4,2 ммоль/мг білка (квартилі – від 1,543 до 7,26 ммоль/мг білка), тоді як у разі міом менших розмірів середній вміст рецепторів прогестерону становив 0 ммоль/мг білка (квартилі від 0 до 2,912 ммоль/мг білка), відмінності були достовірними ($p < 0,05$). Вміст рецепторів естрадіолу, навпаки, був тим більшим, чим меншим був розмір міоми: за великих розмірів пухлини вміст рецепторів естрадіолу в утероміоцитах вузла становив 1,57 ммоль/мг білка, в разі пухлини менша, ніж 14-тижневий термін вагітності – 6,5 ммоль/мг білка.

Співвідношення ЯР/ЯЕ також достовірно відрізнялося за великих і невеликих розмірів матки, становивши в середньому 18,5 і 11,09 відповідно. Усе це може свідчити про зростаючу роль прогестерону в міру прогресування захворювання.

Під час аналізування вмісту рецепторів до статевих стероїдів у різних гістологічних варіантах лейоміом виявлений достовірно ($p < 0,03$) більший вміст рецепторів естрадіолу в міомах із вираженим судинним компонентом (2,031 фмоль/мг білка) порівняно з вузлами без вираженого судинного компонента (0,18 фмоль/мг білка). Кількість рецепторів до естрадіолу й прогестерону також була

достовірна вищою в групі пацієнок із клітинними й мітотично активними лейоміомами ($p < 0,03$). Велика кількість рецепторів до стероїдних гормонів у тканині лейоміоматозних вузлів із підвищеним рівнем проліферативної активності обумовлює, на наш погляд, необхідність адекватної гормональної корекції в післяопераційному періоді в цієї категорії хворих.

РОЗДІЛ 5

Віддалені результати консервативної міомектомії

З метою вивчення віддалених результатів консервативної міомектомії проведено комплексне обстеження й анкетування жінок після оперативного лікування. Одержана вибірка статистично не відрізнялася від генеральної сукупності ні за одним з аналізованих параметрів (віком, супутньою соматичною і гінекологічною патологією, акушерським анамнезом, розмірами матки та кількістю видалених під час операції вузлів).

Одержані результати оцінювали за допомогою критерію Макнімана для зв'язаних виборок. Цей критерій дозволяє найточніше визначити вплив тієї чи іншої події (в нашому випадку – виконання консервативної міомектомії) на динаміку номінальної ознаки в одній і тій самій вибірці «до та після» його проведення.

Для оцінювання ефективності операції проаналізовані зміни менструальної, генеративної функцій, структура гінекологічної патології та скарги хворих у динаміці.

Одним із критеріїв ефективності оперативного лікування є характер менструальної функції після міомектомії. Перша чергова менструація після операції нерідко була ряснішою, що, ймовірно, було зумовлено перенесеною травмою матки, розвитком набряку тканин, асептичного запалення й зниженою скоротливою активністю міометрія.

Становлення регулярного менструального циклу в 189 (94,5 %) оперованих жінок відмічене впродовж перших 3 місяців. Проте нам було важко оцінити вплив міомектомії на цей процес, оскільки з метою реабілітаційної терапії 185 (92,5 %) пацієнток приймали різні гормональні препарати. Комбіновані оральні контрацептиви використовували 88 (44,0 %) жінок. Ще 97 (48,5 %)

пацієнок отримували гестагени: 34 (17,0 %) жінки – по 10 міліграмів із 5-го до 25-го дня менструального циклу, решті 62 (31,0 %) особам прогестини призначали лише в 2-й фазі (з 16-го до 25-го дня). Тривалість приймання коливалася від 3 місяців до 1 року. Незважаючи на те, що до проведення міомектомії 94 (47,0 %) пацієнтки також епізодично вживали гормональні препарати, характер менструального циклу в післяопераційному періоді ми оцінювали після 3 місяців останнього приймання цих лікарських засобів. Аналіз характеру менструального циклу засвідчив, що після міомектомії достовірно знизилася кількість крові, яка втрачалася під час менструації, а також тривалість кровотечі (табл. 22).

Таблиця 22 – Зміни менструальної функції після консервативної міомектомії

Характер менструального циклу	До операції		Після операції	
	n = 100	%	n = 93	%
Гіперменорея	40	40,0	21	22,6**
Поліменорея	15	15,0	5	5,4**
Альгоменорея	33	33,0	10	10,8 *
Тривалість менструального циклу	5,1 ± 1,4		5,0 ± 0,9	

Примітка. Достовірність *p < 0,001; **p < 0,05

Під час опитування 83,9 % жінок суб'єктивно відзначали нормалізацію менструального циклу, майже в усіх пацієнок він став таким, яким був до появи міоми матки. Усе це позитивно позначилося на самопочутті хворих, відбилося на їх працездатності та якості життя (табл. 23).

Таблиця 23 – Структура основних скарг до і після оперативного лікування

Скарги	До операції		Після операції	
	Число	Відсоток	Число	Відсоток
Больовий синдром	33	33,0	7	7,5*
Рясні менструації	26	26,0	4	4,3*
Безплідність	22	22,0	10	10,8**
Нерегулярний менструальний цикл	4	4,0	3	3,2
Порушення сечовипускання	3	3,0	0	–
Міжменструальні кровотечі	3	3,0	2	2,2
Звичне невиношування	3	3,0	1	1,1
Відсутність скарг	14	14,0	76	81,7*

Примітка. Достовірність * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Як бачимо з таблиці 23, після проведення консервативної міомектомії знизилася кількість скарг. Достовірно менше обстежуваних жінок стали непокоїти болі в нижніх відділах живота, рясні менструації. Найчастіше больовий синдром у післяопераційному періоді був пов'язаний із наявністю спайкового процесу в черевній порожнині та наявністю ендометріозу різної локалізації, який був діагностований ще під час міомектомії.

У жодної з пацієнок за період спостереження не було розладів сечовипускання, пов'язаних із наявністю лейоміоми.

Упродовж першого року після операції на тлі приймання гормональної терапії в деяких пацієнток спостерігали міжменструальні кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Через 1 рік метрорагії відзначали лише 2 (2,2 %) пацієнтки. Під час обстеження в них був виявлений гіперпластичний процес ендометрія, що було причиною проведення гістероскопії.

Незважаючи на достовірне зниження неплідності в пацієнток після проведення міомектомії, у 21 (10,5 %) обстеженої зберігалися проблеми із зачаттям і виношуванням вагітності. Під час аналізування причин цього ми виявили різну поєднану патологію, що могла цьому сприяти. Так, під час виконання міомектомії в 7 (3,5 %) жінок була виконана одnobічна, а в 3 (1,5 %) – двобічна тубектомія з приводу гідро- та піосальпінксів. У 13 (6,5 %) жінок за даними рентгенологічного обстеження, виявили повну або часткову непрохідність маткових труб. У 17 (8,6 %) мала місце ановуляція, а в 6 (6,5 %) – недостатність лютеїнової фази; 11 (5,5 %) жінок на момент анкетування були незаміжніми, що перешкоджало реалізації їх генеративної функції. В 11 (5,5 %) подружніх пар був виявлений чоловічий чинник неплідності.

Одним з основних показників успішного проведення міомектомії є реалізація дітородної функції в пацієнток після оперативного лікування. Вагітність після міомектомії настала у 45 (22,5 %) оперованих жінок, причому в 35 (17,5 %) з неплідністю в анамнезі. Оскільки 9 (4,5 %) пацієнток не планували народження дитини, їм був виконаний медичний аборт у ранньому терміні вагітності. Усі маніпуляції пройшли без ускладнень. Під час виконання кюретажу в одному випадку визначали деяку деформацію порожнини матки. За 1 рік до переривання вагітності в цієї пацієнтки була виконана енуклеація інтерстиціального вузла розміром 8 см × 10 см без розтину порожнини матки.

В 11 (5,5 %) пацієнок вагітність, що настала, закінчилася мимовільним перериванням у терміні вагітності від 8 тижнів до 12 тижнів. У 7 (3,5 %) жінок в анамнезі відмічені викидень або вагітність, що не розвивається, ще до встановлення діагнозу лейоміоми матки. Вагітність, що настала, закінчилася пологамі в 39 (19,5 %) обстежуваних жінок. Кесарів розтин виконано 23 (11,8 %) пацієнткам, у 15 (7,5 %) жінок відбулися пологи через природні пологові шляхи.

Під час аналізування гінекологічної патології після міомектомії особливу увагу приділяли виявленню рецидивів захворювання. Всього за 5 років ми діагностували 31 (15,5 %) випадок лейоміоми матки після її оперативного лікування. Найчастіше виявлення рецидиву відбувалося через 1–2 роки після операції (20 з 28 жінок). Будь-якого зв'язку з кількістю та розмірами видалених вузлів та їх новою появою ми не виявили.

Як відомо, лейоміома часто поєднується з іншими доброякісними процесами матки і придатків. Так, гіперплазія ендометрія траплялася в 16 (8,0 %) пацієнок за період спостереження, що статистично не відрізнялося від цього показника до проведення міомектомії. Найчастіше цю патологію також спостерігали в період від 1 року до 2 років (6 із 8 жінок). В усіх випадках виконували гістероскопію. У 12 пацієнок (6,0 %) під час процедури оцінювали стан рубця після міомектомії з розтином порожнини матки. У 8 жінок (4,0 %) його візуалізували у вигляді лінійної білястої ділянки. У 5 (2,5 %) пацієнок виявити ознаки рубцевої тканини не вдалося. В усіх випадках діагноз гіперплазії ендометрія був підтверджений гістологічно. Надалі призначалися гестагенні препарати впродовж 3–12 місяців.

Кісти яєчників були діагностовані в 13 пацієнок (6,5 %). На першому році – в однієї, на другому – у 2 і ще

З випадки виявлено через 4 роки після операції. Після проведення курсу протизапальної й гормональної терапії в 11 (5,5 %) жінок під час контрольного ультразвукового дослідження яєчники мали нормальну структуру. Один випадок закінчився лапароскопією та резекцією яєчника в межах здорових тканин. За результатами гістологічного дослідження кіста виявилася фолікулярною. Крім того, інтраопераційно був виявлений спайковий процес у ділянці рубця на матці з петлями кишківника, що спричиняло деякі технічні труднощі під час проведення операції.

Крім того, за період часу спостереження виконана ще одна лапароскопія. Показаннями до неї були наявність гідросальпінксу і вторинна неплідність упродовж 6 років. Під час проведення міомектомії в цієї пацієнтки була виконана додаткова перитонізація в ділянці швів на матці вільним краєм сальника і під час лапароскопії без зусиль виконане його відділення від матки. Доступ до органів малого таза в цьому разі був більш вільним. Після проведення сальпінгостоматоластики прохідність маткових була повністю відновлена. Але, незважаючи на це, ймовірність настання вагітності в цієї пацієнтки залишалася низькою через виражені перитубарні спайки.

Загострення хронічного запального процесу органів малого таза за період часу спостереження було зафіксоване лише в 19 (9,5 %) оперованих жінок. І лише в одній пацієнтки лікування проводили в умовах стаціонару, воно потребувало проведення оперативної лапароскопії. Хоча цей показник достовірно відрізняється від кількості запальних процесів у наших пацієнток до операції, ми не можемо робити будь-які висновки, зважаючи на істотну відмінність за тимчасовим і віковим чинником.

Таким чином, проведений аналіз засвідчив позитивний вплив міомектомії на нормалізацію менструальної, дітородної функцій жінок із лейоміомою

матки. Проведення операції дозволило позбутися болювого синдрому, дизуричних порушень великій кількості пацієнок. Водночас ми не виявили впливу операції на гінекологічну захворюваність, а кількість рецидивів була мінімальною.

РОЗДІЛ 6
Вагітність і пологи в жінок
після консервативної міомектомії

6.1 Акушерські та перинатальні результати
розродження

Нагляд за перебігом вагітності проводили в динаміці з 6–7-го тижнів вагітності. Дані про частоту та характер ускладнень у I триместрі вагітності подані в таблиці 24.

Таблиця 24 – Ускладнення вагітності в пацієнтках після міомектомії в I триместрі

Ускладнення	Група пацієнток					
	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		контр. група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранній токсикоз	4	13,3	6	20,0	3	10,0
Загроза переривання вагітності:						
– загрозовий викидень;	7	23,3	13	43,3	2	6,7
– аборт, що розпочався	5	16,7	7	23,3	2	6,7
	2	6,7	6	20,0		

Аналізуючи таблицю 24, ускладнений перебіг вагітності спостерігався в 40,0 % пацієнток 3-ї групи і у 83,3 % жінок 4-ї групи порівняно із 16,7 % в контрольній

групі. Водночас ранній токсикоз відмічали в 13,3 та у 20,0 % випадків після консервативної міомектомії, а загрозу переривання вагітності – у 23,3 та в 63,3 % випадків відповідно за групами. Такі відмінності, на нашу думку, обумовлені використанням різних алгоритмів діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток після міомектомії.

Ми встановили, що основним ускладненням у 1-му триместрі була загроза переривання вагітності, яку спостерігали в 43,3 % вагітних під час загальноприйнятого ведення пацієнток і в 23,3 % – під час використання запропонованого алгоритму. Клінічні симптоми загрозливого викидня, які здебільшого проявлялися тягнучим болем внизу живота й попереку, були відмічені відповідно за групами в 13,3 і в 36,7 % жінок. Клінічні прояви абортів, що почався, такі як мажучі кров'яністі виділення з піхви, були виявлені в 6,7 % жінок 3-ї групи і у 23,3 % пацієнток – 4-ї групи. Під час ультразвукового дослідження в усіх цих вагітних виявляли локальне підвищення тонуусу міометрія, а в жінок з абортів, що почався, було діагностовано часткове відшарування плодового яйця. Тактика лікування загрози переривання вагітності відповідала протоколам МОЗ України, проте в 3-й групі жінок ми вважали доцільним внести такі доповнення:

- приймання препаратів дидрогестерону (Дуфастон) дозою 10 мг двічі на добу під контролем рівня прогестерону в крові вагітних у динаміці до 22-го тижня гестації;
- застосування препаратів магнію і піридоксину (Магнікум) як незамінних складових у ферментативних АТФзалежних біохімічних реакціях, що беруть участь у метаболізмі вуглеводів, білків і жирів, а також в окисно-відновних реакціях. Вітамін В₆ сприяє швидшому засвоєнню магнію в кишковому тракті, проникненню та

затримці магнію в клітинах. У разі застосування комбінації магнію та піридоксину (препарат «Магнікум») відзначається синергізм у прояві їх фармакологічної активності. Дефіцит магнію є одним із патогенетичних механізмів у розвитку спазму судин. Тому ми вважали за доцільне застосовувати цей препарат по 2 таблетки тричі на добу.

Лікування в умовах стаціонару було проведене 16,7 % жінок 3-ї групи і 36,7 % – 4-ї групи. Усі інші вагітні отримували терапію в амбулаторних умовах.

Таким чином, проведене дослідження показало, що ускладнений перебіг вагітності в першому триместрі найчастіше (на 23,3 %) мав місце в жінок із рубцем на матці після міомектомії на тлі загальноприйнятого алгоритму ведення вагітності. Найбільшу частку вагітних з ускладненим перебігом 1-го триместру становили жінки старше 35 років, із локалізацією хоріона у проєкції рубця матки, через який під час міомектомії були видалені множинні міоматозні вузли великих розмірів із їх переважно інтерстиціальним та субмукозним розміщенням.

У 4-й групі найчастішими ускладненнями були: загрозливий пізній викидень (30,0 %), легка форма анемії вагітних (20,0 %) та істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), що була діагностована в 10,0 % вагітних. У 3-й групі загрозливий пізній викидень спостерігали у 20,0 % жінок, анемію вагітних – у 16,7 %, і в 10,0 % пацієнток була діагностована ІЦН. У контрольній групі в 10,0 % жінок спостерігали легку форму анемії вагітних і в 6,7 % – загрозливий пізній викидень. Особливості II триместру вагітності наведені в таблиці 25.

Таблиця 25 – Ускладнення у II триместрі вагітності

Характер ускладнень	Група пацієнток					
	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		контрольна група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемія	5	16,7	6	20,0	3	10,0
Загрозливий пізній викидень	6	20,0	9	30,0	2	6,7
Істміко-цервікальна недостатність	3	10,0	3	10,0		

Отже, в 2-му триместрі найчастішим ускладненням у вагітних досліджуваних груп був загрозливий пізній викидень, який в 1,5 раза частіше спостерігали в разі використання загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів і в 4,5 раза частіше, ніж у групі контролю. Клінічно загрозливий пізній викидень проявлявся тягнучим болем внизу живота та попереку. Під час ультразвукового дослідження спостерігали локальне підвищення тонуусу міометрія. Ознаки загрози переривання вагітності в першому і другому триместрах зберігалися у 23,3 % жінок 3-ї групи і в 10,0 % – 4-ї групи.

Аналізуючи вік вагітних жінок з ознаками загрози переривання вагітності в першому триместрі, було виявлено, що в обох групах загроза пізнього викидня частіше спостерігалась у пацієнток старше за 35 років (30,0 %).

Дані про вплив окремих чинників, пов'язаних із попередньою міомектомією, на частоту розвитку загрози пізнього викидня свідчать, що цю патологію в пацієнток обох груп після видалення поодиноких міоматозних вузлів спостерігали у 20,0 % випадків, а після видалення множинних вузлів частота загрози переривання вагітності була вдвічі вищою і становила 40,0 % випадків. Після видалення міоматозних вузлів невеликих розмірів (до 5 см) загрозу пізнього викидня спостерігали в обох групах рідше, ніж у разі видалення великих міоматозних вузлів (більше ніж 5 см) (16,7 % порівняно з 26,7 %).

У пацієнток обох груп, які перенесли операцію з приводу видалення субсерозних міоматозних вузлів, загрози пізнього викидня діагностовано не було. У вагітних після видалення інтерстиціальних вузлів, що не деформують порожнину матки, цю патологію спостерігали в 30,0 % пацієнток, а після видалення інтерстиціальних вузлів із центрипетальним ростом і субмукозним розміщенням – у 46,7 % випадків. Після міомектомії з розтином порожнини матки загрозу пізнього викидня спостерігали в 50,0 % пацієнток обох груп, а без розтину порожнини матки – відповідно в 13,3 % жінок.

Лікування вагітних із загрозою пізнього викидня в другому триместрі проводили лише в умовах стаціонару.

Тактика лікування загрози переривання вагітності відповідала протоколам МОЗ України, проте в 3-й групі жінок ми вважали доцільним внести такі доповнення:

- 1) приймання препаратів дидрогетерону (Дуфастон) дозою 10 мг двічі на добу під контролем рівня прогестерону в крові вагітних у динаміці до 22 тижнів гестації;

- 2) застосування препаратів магнію та піридоксину (Магнікум) як незамінних складових у ферментативних АТФ-залежних біохімічних реакціях, що беруть участь у

метаболізмі вуглеводів, білків і жирів, а також в окисно-відновних реакціях. Вітамін В6 сприяє швидшому засвоєнню магнію в кишковому тракті, проникненню та затримці магнію в клітинах. У разі застосування комбінації магнію та піридоксину (препарат Магнікум) відзначали синергізм у прояві їх фармакологічної активності. Дефіцит магнію є одним із патогенетичних механізмів у розвитку спазму судин. Тому ми вважали за доцільне застосовувати цей препарат по 2 таблетки тричі на добу.

Жінкам з ІЦН на шийку матки накладали П-подібний шов. У разі анемії вагітним призначали препарати заліза під контролем рівня гемоглобіну в крові.

Отже, найчастіше загрозу переривання вагітності в II триместрі спостерігали в жінок із локалізацією плаценти в проекції рубця на матці, особливо після видалення множинних міоматозних вузлів; після видалення інтерстиціальних вузлів із центрипетальним ростом; у разі розтину порожнини матки і видалення субмукозних вузлів. Менш значущими чинниками щодо розвитку загрози пізнього викидня були розміри видалених міоматозних вузлів та види напрямків розрізів на матці.

Особливості III триместру вагітності наведені в таблиці 26.

Таблиця 26 – Ускладнення вагітності в III триместрі

Характер ускладнень	Група пацієнток					
	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		контр. гр., n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Загроза передчасних пологів	3	10,0	7	23,3	2	6,7

Продовження таблиці 26

1	2	3	4	5	6	7
Передчасні пологи	1	3,3	3	10,0		
Анемія вагітних	10	33,3	12	40,0	5	16,7
Прееклампсія	4	13,3	6	20,0	2	6,7
Затримка розвитку плода	4	13,3	7	23,3	2	6,7
Плацентарна дисфункція	4	13,3	8	26,7	2	6,7
Мало- і багатоводдя	4	13,3	8	26,7	2	6,7

Отже, беручи до уваги дані таблиці 26, потрібно зазначити, що загроза передчасних пологів у 2,3 рази частіше спостерігалась у жінок 4-ї групи, ніж у пацієток 3-ї групи і в 3,5 рази частіше порівняно з групою контролю. Явища загрози переривання впродовж першого, другого та третього триместрів вагітності зберігалися лише в 13,3 % жінок 4-ї групи, а в 10,0 % випадків це закінчилося передчасними пологами. Серед вагітних 3-ї групи лише в однієї пацієтки (3,3 %) мали місце передчасні пологи на тлі загрози переривання вагітності впродовж усього терміну. Подібна закономірність зберігалась і під час оцінювання частоти прееклампсії (13,3 і 20,0 %), ЗРП (13,3 і 23,3 %), плацентарної дисфункції (13,3 і 26,7 %) і порушення об'єму навколоплідних вод (13,3 і 26,7 %).

В умовах стаціонару проведено лікування загрози передчасних пологів 13,3 % вагітних із 4-ї групи і 6,7 % жінок – із 3-ї групи. У контрольній групі стаціонарне лікування отримала лише одна пацієтка, що становило 3,3 %.

Третя група жінок одночасно з традиційною терапією отримувала додатково терапію з урахуванням патогенезу невиношування вагітності, яку ми рекомендували. Вагітним призначали цитофлавін – 10,0 мг

на 100 мл 0,9 % розчину NaCl один раз на добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, починаючи з проявів перших ознак загрози переривання вагітності. Цитофлавін є донатором оксиду азоту, основна роль якого пов'язана з вазодилатацією й гальмуванням процесу агрегації тромбоцитів. Усе це покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення м'язів судин та покращання реологічних властивостей крові.

Лише в 1 (3,3 %) вагітної 4-ї групи була виявлена загроза передчасних пологів після видалення субсерозних міоматозних вузлів. Після видалення інтерстиціальних вузлів із центральним ростом загрозу передчасних пологів спостерігали в 30,0 % пацієток обох груп. Частіше загрозу передчасних пологів спостерігали після видалення інтерстиціальних вузлів із центрипетальним ростом і субмукозних вузлів (33,3 %). Загрозу передчасних пологів після міомектомії з розтином порожнини матки спостерігали вдвічі частіше (26,7 %), ніж після операцій без розтину порожнини матки (13,3 %).

Отже, загроза передчасних пологів значно частіше траплялася в жінок старше 35 років із локалізацією плаценти в проєкції рубця на матці після міомектомії. Перебіг вагітності істотно обтяжував факт видалення одиночних лейоміоматозних вузлів діаметром більше ніж 5 см, а також інтерстиціальних вузлів із центрипетальним ростом і субмукозних вузлів із розтином порожнини матки.

Плацентарну дисфункцію після видалення множинної лейоміоми спостерігали приблизно з однаковою частотою в пацієток обох груп (16,7 і 20,0 %). Значно частіше ЗРП розвивалася після міомектомії з розтином порожнини матки (30,0 %), ніж без розтину порожнини матки (10,0 %).

У зв'язку з наявністю рубця на матці після міомектомії всі вагітні були госпіталізовані до відділення

патології вагітних у 37–38 тижнів вагітності. Під час вирішення питання про метод розродження брали до уваги обсяг оперативного втручання, розміри видалених міоматозних вузлів, їх локалізацію, наявність розтину порожнини матки, особливості перебігу післяопераційного періоду й вагітності. Ураховували також вік першороділь, наявність екстрагенітальної патології, готовність організму вагітної до пологів, а також розміри й стан плода.

Дев'яносто відсотків пацієток 3-ї групи і 93,3 % 4-ї групи були розроджені за допомогою операції кесарева розтину, з яких у плановому порядку 83,3 та 63,3 % відповідно за групами, в екстреному порядку – відповідно 10,0 і 20,0 %. У контрольній групі 16,7 % жінок були розроджені за допомогою операції кесарева розтину, причому 6,7 % в плановому і 10,0 % – в ургентному порядку (табл. 27).

Таблиця 27 – Методи розродження обстежених жінок

Метод розродження	Група пацієток					
	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		контр. гр., n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кесарів розтин:	28	93,3	25	83,3	5	16,7
– плановий;	25	83,3	19	63,3	2	6,7
– ургентний	3	10,0	6	20,0	3	10,0
Мимовільні пологи:	2	6,7	5	16,7	25	83,3
– термінові;	1	3,3	3	10,0	24	80,0
– передчасні	1	3,3	2	6,7	1	3,3
Разом	30	100	30	100	30	100

Показання до операції кесарева розтину у вагітних із рубцем на матці після міомектомії і в контрольній групі наведені в таблиці 28.

Таблиця 28 – Показання до операції кесарева розтину

Показання до операції	Група пацієнток					
	3-та група, n = 30		4-та група, n = 30		контр. гр., n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рубець на матці після міомектомії	28	93,3	25	83,3		
Поперечне передлежання плода			1	3,3		
Прееклампсія	2	6,7	2	6,7	1	3,3
Плацентарна дисфункція	6	20,0	9	30,0	1	3,3
Допоміжні репродуктивні технології	3	10,0	4	13,3		
Передлежання плаценти			1	3,3		
Тривала безплідність в анамнезі	11	36,7	12	40,0		
Першороділлі понад 30 років	13	43,3	14	46,7		
Передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти	1	3,3	2	6,7		

Основні показання до оперативного розродження були комбіновані та включали разом із загальноприйнятими

такі як наявність рубця на матці після міомектомії (93,3 і 83,3 %), вік жінок старше 30 років у разі перших пологів (43,3 і 46,7 %), тривалу безплідність в анамнезі (36,7 і 40,0 %), плацентарну дисфункцію (20,0 і 30,0 %). Усі інші показання траплялися в поодиноких випадках.

У 20,0 % вагітних 3-ї і 4-ї груп під час ультразвукового обстеження знову була виявлена лейоміома матки, з приводу цього була виконана під час кесарева розтину повторна міомектомія (23,3 і 16,7 %), видалено 26 міоматозних вузлів розмірами від 0,5 см до 4,5 см (17 субсерозних і 13 інтерстиціальних). Операція на придатках матки під час кесарева розтину виконана в одному випадку (3,3 %) з приводу зрілої тератоми в 3-й групі і в одному (3,3 %) – у 4-й групі у зв'язку із серозною кістостою яєчника. Серед інших оперативних втручань під час кесарева розтину необхідно виділити розділення спайок у 20,0 % жінок 3-ї групи і в 16,7 % – у 4-й групі.

Тривалість кесарева розтину в 3-й групі становила в середньому ($57,3 \pm 16,3$) хвилин, у 4-й групі – ($58,1 \pm 20,9$) хвилин ($p > 0,05$). Крововтрата під час цієї операції була в межах від 600,0 мл до 1 000,0 мл і достовірно не відрізнялася в досліджуваних групах, становили в середньому в 3-й групі ($690,6 \pm 108,8$) мл, в 4-й групі – ($713,8 \pm 139,1$) мл.

Для профілактики післяопераційних ускладнень, урахувавши необхідність створення сприятливих умов для репарації тканин, ми вважали за доцільне проводити інтраопераційну антибіотикопрофілактику, профілактику гнійно-септичних ускладнень, інфузійної терапії та відновлення адекватної функції кишківника.

У 6,7 % вагітних 3-ї групи і в 16,7 % – 4-ї групи сталися своєчасні мимовільні пологи в головному передлежанні. Раніше цим пацієнткам була виконана міомектомія поодиноких субсерозних міоматозних вузлів

без розтину порожнини матки. Всі вони мали неускладнений перебіг вагітності. У послідовому періоді в усіх пацієнток було виконано контрольну ручну ревізію порожнини матки.

Отже, більшість пацієнток основних груп були розроджені за допомогою операції кесарева розтину.

6.2 Перинатальні наслідки

У 3-й групі народилося 30 дітей, із яких 3 (10,0 %) – у тазовому, і 27 (90,0 %) – у головному передлежанні. У цій самій групі народилася одна (3,3 %) жива недоношена дитина терміном 35–36 тижнів гестації з масою тіла 1 900,0 г у зв'язку з передчасним відшаруванням нормально розміщеної плаценти. В анамнезі в цієї жінки під час міомектомії було видалено 4 інтерстиціальних вузли без центрипетального росту з максимальним розміром 45 мм. У 4-й групі народилося троє недоношених дітей (10,0 %) із масою тіла від 1 200,0 до 2 500,0 г. У контрольній групі всі новонароджені були доношеними.

Розподіл новонароджених залежно від маси тіла в дослідних групах наведений у таблиці 29.

Маса тіла новонароджених у 3-й групі була в межах від 1 900,0 г до 4 160,0 г і становила в середньому $(3\ 291,8 \pm 460,6)$ г. У 4-й групі маса тіла новонароджених була в межах від 2 590,0 г до 4 480,0 г і становила в середньому $(3\ 379,1 \pm 411,6)$ г. Маса тіла новонароджених у контрольній групі була в межах від $(2\ 840,0)$ г до $(4\ 020,0)$ г і в середньому становила $(3\ 528,7 \pm 315,7)$ г. Середня маса тіла новонароджених дітей у дослідних підгрупах достовірно відрізнялася від такої не в контрольній групі ($p > 0,05$). Зріст доношених новонароджених коливався від 47 см до 55 см і становив у середньому в 3-й групі $(50,2 \pm 1,8)$ см, в 4-й групі – $(50,3 \pm 2,1)$ см, і в групі контролю – $(50,8 \pm 1,3)$ см.

Таблиця 29 – Розподіл новонароджених з урахуванням маси тіла

Маса новонароджених	Група пацієнток					
	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		контр. гр., n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 2 500 г	1	3,3	2	6,7		
2 501–3 000 г	3	10,0	6	20,0	2	6,7
3 001–3 500 г	16	53,3	17	56,7	12	40,0
3 501–4 000 г	7	23,3	5	16,7	14	46,7
Більше ніж 4 000 г	3	10,0			2	6,7

З ознаками затримки розвитку плода народилося 3 (10,0 %) дітей у 3-й групі, 7 (23,3 %) – у 4-й групі і 1 (3,3 %) новонароджений – у контрольній групі.

Усі доношені діти основної групи народилися в задовільному стані. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар у 3-й і 4-й групах становила на першій хвилині життя ($7,7 \pm 0,6$) і ($8,0 \pm 0,4$) бала і на тій хвилині – ($8,7 \pm 0,6$) і ($8,7 \pm 0,5$) бала відповідно. п'яДо дитячої реанімації переведено четверо (один – із 3-ї і троє – з 4-ї групи) недоношених дітей на першій добі життя. Усі недоношені діти були переведені на другий етап виходжування та виписані додому в задовільному стані. Усі діти в контрольній групі народилися в задовільному стані. Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя становила 8 балів і на п'ятій хвилині – ($8,9 \pm 0,3$) бала.

Отже, основними відмінностями перинатальних результатів розродження були вища частота передчасних пологів (10,0 % порівняно з 3,3 %) і ЗРП (23,3 % порівняно

з 10,0 %) за загальноприйнятої тактики ведення вагітності в пацієнок 4-ї групи. Використання запропонованого алгоритму дозволило істотно знизити не лише частоту невиношування вагітності, а й ЗРП. Водночас випадків перинатальної смертності в усіх досліджуваних групах ми не спостерігали.

Частота й характер ускладнень у післяпологовому періоді в породіль із рубцем на матці після міомектомії наведені в таблиці 30.

Таблиця 30 – Ускладнення в післяпологовому періоді

Ускладнення	Група пацієнок					
	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		контр. гр., n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Субінволюція матки	1	3,3	3	10,0		
Ендометриит			2	6,7		
Серозний мастит	1	3,3	1	6,7		

У 28 (93,3%) породіль 3-ї групи післяпологовий період проходив без ускладнень, у 4-й групі цей показник становив 76,7 %, причому в 10,0 % випадків мала місце субінволюція матки і по 6,7 % – ендометриит і серозний мастит. У контрольній групі ускладнень післяпологового періоду ми не спостерігали, і породіллі були виписані додому з дітьми на 4–5-ту доби після пологів.

Отже, частота розвитку ускладнень була істотно вищою (23,3 і 6,7 %) в пацієнок 4-ї групи (за загальноприйнятого лікування) порівняно з пацієнтками 3-ї групи, де був використаний запропонований алгоритм.

6.3 Результати морфологічного дослідження плацент у жінок із рубцем на матці після консервативної міомектомії

Проведене оцінювання макроскопічних змін плацент вагітних із рубцем на матці після міомектомії. Під час аналізування морфологічних проявів порушень материнського кровотоку оцінювали такі параметри: старі й свіжі інфаркти, надлишкове відкладення міжворсинчастого фібриноїду, наявність тромбозу міжворсинчастого простору, ретроплацентарних гематом.

Маса плаценти, частота порушень розвитку плаценти та аномалій плацентації наведені в таблицях 31 і 32.

Таблиця 31 – Маса плода і плаценти в обстежуваних вагітних

Показник	Рівень естріолу, пмоль/л		
	3-тя група, n = 30	4-та група, n = 30	контр. група, n = 30
Термін вагітності, тижні			
М	38,37	38,41	39,11
±m	1,1	1,4	0,10
Маса плода, г			
М	3 291,8	3 322,6	3 325,08
±m	460,6	427,3	32,72
Маса плаценти, г			
М	467,70	472,96	486,81
±m	18,38	14,74	12,0

Порушення материнського кровотоку оцінювали як незначне, помірне або значне залежно від кількості й розмірів афункціональних зон, інфарктів та інших морфологічних ознак. У плацентах основних груп ми відмітили різні морфологічні прояви порушень материнського кровотоку.

Як випливає з таблиці 31, маса плацент у жінок із рубцем на матці істотно не відрізнялася від маси плацент жінок контрольної групи. Частота порушень плацентації, екстрахоріальних плацент, аномалій прикріплення пуповини також не мала достовірних відмінностей в обох групах. Відомо, що ці ознаки відображають порушення процесів розвитку плідного яйця на ранніх етапах вагітності, що відповідає згідно із загальноприйнятою класифікацією первинній плацентарній недостатності.

Наведені результати свідчать про те, що наявність рубця на матці не приводить до грубих порушень розвитку посліду на ранніх термінах вагітності.

Під час аналізування морфологічних проявів порушень материнського кровотоку оцінювали такі параметри: старі й свіжі інфаркти, надлишкове відкладення міжворсинчастого фібриноїду, наявність тромбозу міжворсинчастого простору, ретроплацентарних гематом.

Таблиця 32 – Частота вад плаценти і порушень плацентації (у відсотках до кількості спостережень у кожній групі)

Група пацієнток	3-тя група, n = 30	4-та група, n = 30	Контр. група, n = 30
1	2	3	4
Екстрахоріальні плаценти	16,98	11,36	13,83

Продовження таблиці 32

1	2	3	4
Аномалії форми плаценти	2,08	1,82	7,29
Аномалії положення і прикріплення плаценти	4,16	3,64	5,27
Крайове оболонкове прикріплення пуповини	11,02	9,43	10,83

Інфаркти, виявлені в плацентах основної групи, мали ознаки, що свідчать про відносну давність процесу; вони були невеликими за розміром і нечисленними. Лише в одному спостереженні в 4-й групі інфаркти були численними та широкими. Свіжі інфаркти, що є ознакою гострого порушення кровотоку, не були відмічені в жодному зі спостережень. Найбільш характерною ознакою тривалого порушення кровотоку в плацентах основних груп виявилися афункціональні зони – зони різкого зближення ворсин, що розвиваються, за тривалого помірновираженого порушення припливу материнської крові до міжворсинчастого простору. У цих ділянках у ворсинах відмічене значне збільшення кількості синцитіальних вузлів, що є ознакою розвитку гіпоксії в цих осередках.

У той самий час недостатність припливу крові не була настільки істотно вираженою, щоб у цих ділянках розвинулися інфаркти. Осередки відкладення фібриноїду (як міжворсинчастого, так і периворсинчастого) траплялися відносно рідко й були невеликими за площею. Випадків тромбозу міжворсинчастого простору в плацентах основних груп відмічено не було.

Порівнюючи морфологічні ознаки порушень

материнського кровотоку у двох групах основної групи, було встановлено, що зміни в 4-й групі були більш вираженими порівняно з 3-тю групою (табл. 33).

Кількість випадків із нормальним станом міжворсинчастого простору була зменшена майже вдвічі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У 4-й групі переважали зміни, що свідчать про помірне порушення материнського кровотоку, а в одному спостереженні морфологічні зміни були значними. У 3-й групі переважали ознаки слабого зниження кровотоку, значне зниження не було відмічене взагалі.

Аналіз виявлених змін засвідчив, що для плацент від вагітних основних груп загалом не характерні тяжкі морфологічні зміни, що характеризують порушення материнського кровотоку в міжворсинчастому просторі й супроводжуються тяжкою ЗРП. У той самий час високою виявилася частота ознак, що свідчить про відносний недолік припливу материнської крові до окремих ділянок плаценти, це призводить до зближення ворсин і звуження міжворсинчастого простору з формуванням афункціональних зон. Поява таких зон із великою кількістю синцитіальних вузлів у ворсинах свідчить про нерівномірне кровопостачання різних ділянок плацент основної групи. Ознаки порушення материнського кровотоку були більш вираженими в 4-й групі.

Таблиця 33 – Частота морфологічних ознак порушення материнського кровотоку в групах плацент (у відсотках до кількості спостережень у групі)

Група пацієнток	3-тя група, n = 30	4-та група, n = 30	Контр. група, n = 30
Нормальний міжворсинчастий простір			
Абс.	16	14	24
%	53,3*	43,3*	80,0
Порушення кровотоку слабке			
Абс.	3	14	
%	10,0	43,3	
Порушення кровотоку помірне			
Абс.	7	3	6
%	23,3	10,0*	20,0
Порушення кровотоку значне			
Абс.	1		
%	3,3		

Згідно з літературними даними вогнища тромбозу міжворсинчастого простору і периворсинчастий фібриноід утворюються в разі сповільнення материнського кровотоку в міжворсинчастому просторі та обумовлені порушенням відтоку материнської крові. У плацентах обох груп ми не виявили виражених осередків периворсинчастого фібриноїду, жодного випадку тромбозу міжворсинчастого простору. Це свідчить про те, що порушення венозного відтоку не є характерною ознакою плацент із рубцем на матці після міомектомії.

Також оцінювали стан ворсинчастого дерева плацент вагітних із рубцем на матці після міомектомії. Важливою

ланкою материнсько-фетального обміну є ворсинчасте дерево з фетальними судинами. Стан ворсинчастого дерева та його васкуляризація визначають здатність метаболічного обміну між кров'ю матері та плода. Установлено, що ворсини різних типів, які з'являються послідовно на різних термінах вагітності, мають різну здатність до транспорту метаболітів. Це визначається зрілістю синцитіотрофобласта, який бере участь в активному транспорті різних речовин, станом строми, кількістю, розміром, діаметром і розміщенням судин у кінцевих ворсинах. У зв'язку з цим останніми десятиліттями під час морфофункціонального оцінювання плацент величезну увагу приділяють стану ворсинчастого дерева. Насамперед це стосується оцінювання ступеня зрілості плаценти, яка відображає здатність ворсин до трансплацентарного обміну, передусім кисню.

Оцінювали стан ворсинчастого дерева в міру його зрілості з використанням критеріїв, що є основою загальноприйнятої класифікації. Оцінювали ступінь васкуляризації ворсинчастого дерева напівкількісним методом з урахуванням особливостей кількості, розмірів і розміщення судин у ворсинах різних типів. Характеристика зрілості й васкуляризації ворсинчастого дерева плацент у досліджуваних групах наведена в таблицях 34 і 35.

Таблиця 34 – Зрілість ворсинчастого дерева у досліджуваних групах

Зрілість ворсинчастого дерева	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		Контр. група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальна	25	83,3*	26	86,7*	19	63,3
Знижена	5	16,7*	4	13,3*	11	36,7

Синхронне відставання дозрівання ворсинчастого дерева досить часто спостерігали в плацентах контрольної групи. Більшість випадків незрілості були представлені варіантом із переважанням диференційованих проміжних ворсин, рідше спостерігалася синхронна незрілість із наявністю як диференційованих, так і недиференційованих проміжних ворсин. За нормального розвитку судинної мережі ці зміни сумісні з нормальним внутрішньоутробним розвитком і народженням здорової дитини.

У плацентах основних груп нормальний розвиток ворсинчастого дерева спостерігався в переважній більшості випадків – по 73,3 % в кожній групі (табл. 35). Ні в одній із досліджених груп плацент не було відмічено патологічних варіантів будови ворсинчастого дерева, що супроводжується ЗРП.

Таблиця 35 – Ступінь васкуляризації ворсинчастого дерева в досліджуваних групах

Ступінь васкуляризації	3-тя група, n = 30		4-та група, n = 30		Контр. група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальний	22	73,3	22	73,3	24	80,0
Підвищений	3	10,0	2	6,7	5	16,7
Знижений	5	16,7	6	20,0	1	3,3

Розвиток судинного русла ворсин в усіх досліджуваних групах плацент здебільшого також відповідав нормі. Істотних відмінностей не було відмічено ні в 3-й, ні в 4-й групах порівняно з контрольною групою. Характер порушень васкуляризації в плацентах був різним – відмічено як збільшення кількості капілярів, так і їх недостатній розвиток, проте ці зміни не мали різко

вираженого характеру, що спостерігається за патологічних варіантів будови ворсинчастого дерева – хаотичних склерозованих ворсин і хоріоангіозу.

Таким чином, під час оцінювання стану ворсинчастого дерева у плацентах жінок й рубцем на матці не було виявлено істотних відхилень від контрольної групи. Причини порушень дозрівання і васкуляризації ворсинчастого дерева залишаються не зрозумілими, проте встановлено, що формування ворсин і своєчасна зміна їх типів, а також міра їх капіляризації багато в чому визначаються парціальним тиском кисню в міжворсинчастому просторі й стромі ворсин.

Дані, які ми одержали, дозволяють зробити висновок про те, що виявлені порушення материнського кровотоку в разі рубця на матці мають опосередкований характер і не впливають на формування ворсинчастого дерева загалом. У той самий час наявність у плацентах ділянок, що недостатньо омиваються материнською кров'ю, значно знижує резервні здібності плаценти та її пристосувальну здатність до змін, що може виявитися займовірного приєднання гострого порушення материнського або плодового кровотоку і призвести до розвитку дистресу плода.

ВИСНОВКИ

1 Лейоміома матки в жінок репродуктивного віку лише в 11,0 % спостережень спостерігається ізольовано, а в кожній другій хворій одночасно мають місце запальні процеси придатків (49,0 %) і патологія шийки матки (45,0 %), в 17,0 % пацієток спостерігаються кісти яєчників, у 14,0 % – ендометріоз різної локалізації, і в 13,0 % – гіперпластичні процеси ендометрія. Усе це в сукупності призводить до високої частоти порушень репродуктивної функції (26,0 %).

2 Основними показаннями до виконання консервативної міомектомії в пацієток репродуктивного віку є виражені порушення менструальної функції (50,0 %), больовий синдром (33,0 %), порушення репродуктивної функції (26,0 %), анемія (23,0 %) і дизуричні порушення (3,0 %). Водночас в більшості хворих (79,0 %) мають місце декілька показань для оперативного лікування.

3 У структурі безплідності в пацієток із лейоміомою матки первинна становить 40,0 % і вторинна – 60,0 %. Середня тривалість безплідності становить $(6,1 \pm 0,5)$ року і є найбільшою в жінок із множинною лейоміомою та розмірами матки більше ніж 16-тижневий термін вагітності, а також серед жінок з одиночним міоматозним вузлом діаметром більше ніж 8 см, тобто залежить більшою мірою не від кількості вузлів, а від їх розмірів.

4 Первинна безплідність достовірно частіше спостерігається в пацієток із множинною лейоміомою (28,0 %), тоді як серед пацієток із одиночною лейоміомою частота первинної безплідності становила 12,0 %. Чим більші розміри лейоміоми на момент оперативного лікування, тим більша частота й тривалість первинної безплідності, відмічені в пацієток. Частота вторинної безплідності залежно від кількості міоматозних вузлів

достовірно не відрізняється і становить 32,0 % в разі одиночної лейоміоми і 28,0 % – за множинних міоматозних вузлів.

5 Основними ехографічними й доплерометричними особливостями лейоміоми в пацієнок із безплідністю є:

- у 38,0 % спостережень атипова локалізація вузлів (шийково-перешийкова, інтралігаментарна);

- у 40,0 % – підслизовий і доцентровий ріст вузлів;

- кровопостачання лейоміоматозних вузлів, що характеризується центральним кровотоком (93,0 %), який є більш низькошвидкісним і низькорезистентним, ніж периферичний.

6 Безплідність у жінок із лейоміомою матки розвивається на тлі виражених дисгормональних порушень: у 56,0 % випадків – збільшення рівня ЛГ; у 48,0 % спостережень – зростання ФСГ; у 44,0 % – збільшення прогестерону; у 32,0 % – підвищений рівень естрадіолу; у 20,0 % – одночасне підвищення рівня пролактину і тестостерону.

Водночас ми не виявили достовірної залежності між рівнем досліджуваних гормонів у периферичній крові та розмірами матки, кількістю вузлів і темпом росту лейоміоми.

7 У жінок із безплідністю лише в 50,0 % спостережень виконують консервативну міомектомію. В решті випадків виконують додаткові втручання на яєчниках (20,0 %), роз'єднання спайок (17,0 %); резекцію вогнищ ендометріозу (7,0 %) і видалення функціонально неспроможних маткових труб (6,0 %).

8 На етапі діагностики безплідності в жінок із лейоміомою матки необхідно звертати увагу на тривалість безплідності, наявність в анамнезі мимовільних викиднів та вагітностей, що не розвиваються.

9 Передопераційна підготовка передбачала санацію інфекційних вогнищ відповідно до їх локалізації й характеру збудника, зокрема, виявлення вагінальної інфекції, лікування анемії, загальнозміцнювальну терапію. Як і багато дослідників, ми додержуємося тієї думки, що мета гормональної терапії полягає у зменшенні тяжкості симптомів та розмірів матки, а не є лікуванням лейоміоми. Єдиним показанням для передопераційної терапії агоністами ГНРГ ми вважали наявність тяжкої анемії (на тлі досягнення медикаментозної аменореї – проведення антианемічної терапії як етапу передопераційної підготовки).

10 Під час виконання операції консервативної міомектомії для формування повноцінного рубця (рубців) на матці й сприятливого виношування подальшої вагітності важливими моментами є: вибір розрізу на матці, вилучування вузлів із розтином капсули, повне видалення капсули в разі некрозу вузла, ретельний гемостаз за допомогою здавлення судин тканинами без застосування електрокоагуляції, пошарове накладання швів без залишення «мертвого» простору, використання ареактивного синтетичного шовного матеріалу, що тривало розсмоктується (вікрил 0-00). За будь-якого розміщення вузлів ми прагнули виконувати поздовжній розріз по верхньому полюсу вузла, щоб уникнути травми колатералей судинних пучків і за нагоди видаляти декілька вузлів з одного розрізу. У разі великих інтралігаментарних і шийково-перешийкових вузлів інколи виникала необхідність пересічення круглої зв'язки матки для дбайливішого їх видалення й проведення ретельного гемостазу. У цих випадках завжди необхідно пам'ятати про високий ризик травми сечовода та задньої стінки сечового міхура. Зашивання ложа вузла ми проводили вікрилом 0-00 окремими вузловими швами: під час розтину порожнини

матки трьома рядами, без розтину – двома рядами. У цьому разі, щоб уникнути утворення гематом у рані, проколювали всю товщу міометрія. Ми вважаємо важливим накладання досить рідких швів: перший ряд – через 8–10 мм один від одного, другий – між вузлами першого ряду. На наш погляд, вісімкоподібні, П-подібні шви недостатньо надійні, оскільки натягнення нитки і ретельність гемостазу контролювати складно.

11 З метою профілактики післяопераційних ускладнень поряд із загальноприйнятими методами ведення післяопераційних хворих у ранньому післяопераційному періоді ми застосовували препарат інфламафертин із метою профілактики та лікування спайкового процесу після хірургічного втручання на органах малого таза. Запропонована схема лікування: по 2,0 мл внутрішньом'язово з 2-ї доби післяопераційного періоду впродовж 10 днів. Із метою покращання матково-плацентарної гемодинаміки ми застосовували озонотерапію (5–7 процедур).

12 Для відновлення репродуктивної функції ми вважали доцільним виключення оперованої матки з функціонального процесу. На наш погляд, це сприяє кращому загоєнню й формуванню повноцінних рубців, відновленню менструальної функції, зниженню ризику рецидиву лейоміоми матки в пізньому післяопераційному періоді, і, головне, підвищує ймовірність настання вагітності. Для цього ми застосовували агоністи ГНРГ. Крім того, додаткове післяопераційне вживання імуномодуляторів у пацієнок, яких оперують із приводу лейоміоми матки, дозволяє значно поліпшити репродуктивний прогноз у цієї категорії хворих, особливо це стосується пацієнок із первинною безплідністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ищенко А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – Москва : Изд. дом «Видар-М», 2010. – 234 с.
2. Краснополский В. И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснополский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова. – Москва : Миклош, 2013. – 187 с.
3. Буянова С. Н. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация : пособие для врачей / С. Н. Буянова, Л. С. Логутова, Н. А. Щукина. – Москва : МАКС Пресс, 2012. – 112 с.
4. Киселев С. И. Критерии выбора хирургического доступа для гистерэктомии у больных миомой матки / С. И. Киселев, А. С. Аракелян, О. В. Коньшева // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – Москва, 2013. – С. 129–130.
5. Савельева Г. М. Гистероскопия: атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 289 с.
6. Киселев С. И. О выборе оперативного доступа у больных миомой матки / С. И. Киселев, А. С. Аракелян, О. В. Коньшева // Матер. VII Рос. Форума «Мать и Дитя». – Москва, 2013. – С. 399–400.
7. Кулаков В. И. Миомэктомия и беременность / В. И. Кулаков, Г. С. Шамаков. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 289 с.
8. Мартынова А. Е. Влияние миомы матки на исход программ ВРТ / А. Е. Мартынова, В. Ю. Смольникова, Е. В. Кулакова // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 11–14.
9. Аракелян А. С. Выбор оперативного доступа для гистерэктомии у больных миомой матки больших размеров / А. С. Аракелян, С. И. Киселев, О. В. Коньшева // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – Москва, 2007. – С. 163–164.
10. Патогенез лейомиомы матки. Прегравидарная подготовка и акушерская тактика / В. К. Чайка и др. – Донецк :

Ноулидж, Донец. отделение, 2014. – 174 с.

11. Foissac R. Torsion of a huge pedunculated uterine leiomyoma / R. Foissac, N. Sautot-Vial, L. Birtwisle // *Am. J. Surg.* – 2015. – Vol. 201. – P. 43–45.

12. Berek Jonathan S. *Novak's Gynecology* / Jonathan S. Berek. – New York, 2014. – P. 359–361.

13. Cunningham F. *Gary William's Obstetrics* / F. Cunningham. – New York, 2015. – P. 647–650.

14. Даржаа Я. А. Миома матки и экстрагенитальная патология / Я. А. Даржаа, А. А. Коновалова // Сборник статей по результатам Всерос. 64-й итоговой студенческой конференции им. Н. И. Пирогова. – Томск, 2013. – С. 10–11.

15. Брехман Г. И. Миома матки: психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика / Г. И. Брехман, Б. Ф. Мазорчук. – Москва, 2006. – 220 с.

16. Потапов В. А. Сучасні аспекти діагностики та лікування лейоміоми матки / В. А. Потапов, Д. Ю. Степанова // *Медичні перспективи.* – 2011. – Т. XVI, № 4. – С. 10–15.

17. Ohtani T. Resolution of a leg ulcer after hysterectomy for huge uterine myoma / T. Ohtani, M. Tanita, H. Tagami // *J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 530–532.

18. Buttram V. C. Uterine leiomyomata: aetiology, symptomatology, and management / V. C. Buttram, R. Reiter // *Fertil Steril.* – 2011. – No. 36. – P. 433–443.

19. Deligdish L. Endometrial changes associated with myomata of 124 uterus / L. Deligdish, M. Loewenthal // *J. CHn. Pathol.* – 2014. – No. 23. – P. 676–680.

20. Stanko C. M. Deep venous thrombosis associated with large leiomyomata uteri. A case report / C. M. Stanko, M. A. Severson, K. L. Molpus // *J. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 46. – P. 405–407.

21. Ozsaran A. A. Giant myoma and erythrocytosis syndrome / A. A. Ozsaran, I. M. Itil // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 39. – P. 384–386.

22. Dahan M. H. Spontaneous subserosal venous rupture overlying a uterine leiomyoma. A case report / M. H. Dahan, R. Ahmadi // *J. Reprod. Med.* – 2012. – Vol. 47. – P. 419–420.

23. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – Москва : МИА, 2006. – 174 с.

24. Савицкий Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – Санкт-Петербург : Элби, 2010. – 232 с.

25. Фролова И. И. Лейомиома матки: морфология и вопросы этиопатогенеза / И. И. Фролова // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 76–79.

26. Driessen S. R. Uterine fibroids complicated by haematometra / S. R. Driessen, L. C. Haans, J. B. Puylaert // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2012. – Vol. 156. – P. 53–57.

27. Ciarmela P. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / P. Ciarmela, M. S. Islam, F.M. Reis // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 17. – P. 772–790.

28. Doherty L. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management / L. Doherty, L. Mutlu, D. Sinclair // Reprod Sci. – 2014. – Vol. 21. – P. 1067–1092.

29. Вдовиченко Ю. П. Репродуктивне здоров'я жінок після консервативної міомектомії / Ю. П. Вдовиченко, М. Л. Кузьоменська // Здоровье женщины. – 2012. – № 3. – С. 130–132.

30. Darai F. Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results / F. Darai, H. Dechaud // Hum. Reprod. – 2015. – № 12. – P. 1931–1934.

31. Letterie G. S. Ultrasound guidance during endoscopic procedure / G. S. Letterie // Obstet. Gynec. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 26, No. 1. – P. 63–82.

32. Li T. C. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery / T. C. Li, R. Mortimer // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 1735–1740.

33. Rau B. Laparoscopic sonography with an ultrasound endoscope / B. Rau, M. Hunerbein, P. M. Schlag // Chirurgia. – 2014. – Vol. 65, № 4. – P. 400–402.

34. Seiner P. Ultrasound evaluation of uterine wound healing following laparoscopic myomectomy: preliminary results / P. Seiner, P. Gaglioti, E. Volpi // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 14, No. 10. – P. 2460–2463.

35. Willengsen W. N. Fibroids and fertility / W. N. Willengsen // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2014. – Vol. 144,

No. 17. – P. 789–791.

36. Non-surgical management of uterine fibroids / G. Tropeano et al. // *Human Reproduction Update*. – 2016. – P. 3–16.

37. Татарчук Т. Ф. Перспективы органосохраняющего лечения миомы матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Г. М. Васильчук // *Здоров'я України*. – 2014. – С. 33–34.

38. Siskin G. P. *Interventional Radiology in Women's Health* / G. P. Siskin. – 2015. – 253 с.

39. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 400 с.

40. Pritts E. A. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence / E. A. Pritts, W. H. Parker, D. L. Olive // *Fertil and Steril*. – 2015. – Vol. 91, No. 4. – P. 14–18.

41. Casini M. L. Effect of the position of fibroids on fertility / M. L. Casini et al. // *Gynecol Endocrinol*. – 2016. – No. 22. – P. 106–109.

42. Marchionni M. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis / M. Marchionni et al. // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 82. – P. 154–159.

43. Garcia R. C. Submucosal leiomyomas and infertility / R. C. Garcia, R. W. Tureck // *Fertil Steril*. – 2014. – No. 42. – P. 16–19.

44. Игнатова В. Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности разных гистологических типов лейомиомы матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Е. Игнатова. – Москва, 2013. – 28 с.

45. Giatras K. Fertility after hysteroscopic resection of submucosus myomas / K. Giatras, A. Berkeley, N. Noyes // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc*. – 2013. – No 6. – P. 155–158.

46. Richards P. A. The ultrastructure of nbromyomatous myometrium and its relationship to infertility / P. A. Richards, P. D. Richards, A. J. Tiltman // *Hum. Reprod. Update*. – 2015. – No. 4. – P. 520–525.

47. Lasmar R. B. Submucous fibroids: a newpresurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment-preliminary report / R. B. Lasmar et al. // *J. Minim. Invasive. Gynecol*. – 2015. – No. 12. – P. 308–311.

48. Аракелян А. С. Использование лапаротомии, лапароскопии и влагалищного доступа при тотальных гистерэктомиях у больных миомой матки больших размеров / А. С. Аракелян, С. И. Киселев, О. В. Конышева // *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. – Москва, 2015. – С. 60–61.

49. Киселев С. И. Методы фрагментации при влагалищных и лапароскопических гистерэктомиях у больных миомой матки больших размеров / С. И. Киселев, А. С. Аракелян, О. В. Конышева // *Материалы IX Всерос. форума «Мать и Дитя»*. – Москва, 2014. – С. 324–325.

50. Klatsky P. C. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery / P. C. Klatsky et al. // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – P. 72–76.

51. Shokeir T. A. Hysteroscopic management of submucous fibroids to improve fertility / T. A. Shokeir // *Arch Gynecol Obstet*. – 2015. – P. 273–504.

52. Narayan R. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception / R. Narayan, K. R. Goswamy // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2014. – No. 1. – P. 307.

53. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies / E. S. Surrey, D. A. Minjarez, J. M. Stevens, W. B. Schoolcraft // *Fertil Steril*. – 2015. – No. 83. – P. 1473–1479.

54. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review / J. Bosteels et al. // *Human Reproduction Update*. – 2014. – No. 16. – P. 3–11.

55. Edelman R. Clinical MRI / R. Edelman, M. Zlatkin, J. R. Hesselink. – W.B. Saunders company, 2016. – P. 1449.

56. Hurst B. S. Endoscopic ultrasound. A new instrument for laparoscopic surgery / B. S. Hurst, K. E. Tucker // *J. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 67–70.

57. Sunkara S. K. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment / S. K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy // *Human Reproduction*. – 2014. – № 25. – P. 418–429.

58. Брехман Г. И. Миома матки: психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика / Г. И. Брехман, Б. Ф. Мазорчук. – Москва, 2006. – 220 с.

59. Syam H. H. Pregnancy Outcomes Following Laparoscopic Myomectomy / H. H. Syam // World Journal of Laparoscopic Surgery. – 2016. – Vol. 1. – P. 35–40.

60. Syam Y. Y. Surgical treatment of fibroids for subfertility / Y. Y. Syam // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 9. – P. 3.

61. Homer H. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage / H. Homer, E. Saridogan // Fertil and Steril. – 2014. – Vol. 94, Issue 1. – P. 324–330.

62. Sud S. Obstetric outcomes after treatment of fibroids by uterine artery embolization: a systematic review / S. Sud, A. Maheshwari, S. Bhattacharya // Fertil and Steril. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – P. 429-441.

63. Clinical and First Reproductive Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Uterine Fibroid Embolization and Myomectomy / M. Mara et al. // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 31 (1). – P. 73–85.

64. Pisco J. M. The Outcome of Pregnancy Following Uterine Fibroid Embolization / J. M. Pisco, M. Duarte, T. Bilhim // SIR 35th Annual Scientific Meeting. – 2010. – P. 238.

65. Novi J. M. urinary retention caused by a uterine leiomyoma: a case report / J. M. Novi, A. Shaunik, B. H. Mulvihill // J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 49. – P. 131–132.

66. Аракелян А. С. Рациональный хирургический доступ при гистерэктомии у больных миомой матки больших размеров / А. С Аракелян, С. И. Киселев, О. В. Коньшева // Материалы IX Всерос. форума «Мать и Дитя». – Москва, 2014. – С. 325–326.

67. Аракелян А. С. Лапароскопическая гистерэктомия при миоме матки больших размеров / А. С. Аракелян, С. И. Киселев, О. В. Коньшева // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 78–82.

68. Адамян Л. В., Аракелян А. С., Киселев С. В. Манипулятор маточный : пат. на изобретение РФ № 2311883. МПК А61В 17/42. / Бюл. «Изобретения, полезные модели». – 2007. – № 34. – С. 56.

69. Taguchi T. Giant pelvic calcification / T. Taguchi, N. Maeda, T. Fukaya // Intern. Med. – 2016. – Vol. 50. – P. 2687–2688.

70. Amber I. Leiomyoma in a cachectic woman presenting as a giant abdominal mass / I. Amber, F. Kennedy, H. Martinez // J. Radiol. Case Rep. – 2015. – Vol. 3. – P. 23–29.

71. Migishima F. Uterine leiomyoma causing massive ascites and left pleural effusion with elevated CA 125: a case report / F. Migishima, T. Jobo, H. Hata // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 26. – P. 283–287.

72. Oelsner G. Giant uterine tumors: two cases with different clinical presentations / G. Oelsner, S. E. Elizur, Y. Frenkel // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 101. – P. 1088–1091.

73. Diesen D. L. Uterine leiomyoma in a 14-year-old girl / D. L. Diesen, T. M. Price, M. A. Skinner // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2016. – Vol. 18. – P. 53–55.

74. Pepe F. Giant leiomyoma of the retzius space: a case report / F. Pepe, P. Pepe, F. Rapisarda // Case Rep. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 37. – P. 14–17.

75. Uzunlar A. K. Protruding urethral leiomyoma obscuring vaginal introitus: case report / A. K. Uzunlar, E. Ozdemir, F. Yilmaz // East Afr. Med. J. – 2015. – Vol. 76. – P. 654–655.

76. Fatima S. Benign metastasizing leiomyoma / S. Fatima, Z. Ahmed, M. Azam // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2014. – Vol. 53. – P. 802–804.

77. Буянова С. Н. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42–48.

78. Дикарёва Л. В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Дикарёва. – Волгоград, 2009. – 35 с.

79. Ибрагимова Д. М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д. М. Ибрагимова, Ю. Э. Доброхотова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 37–43.

80. Прогнозування рецидивів лейоміоми матки та ефективності різних методів її органозберігаючого лікування /

В. О. Потапов та ін. // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 4. – С. 44–48.

81. Ищенко А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – Москва : Издательский дом Видар-М, 2010. – 244 с.

82. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: мифы и реальность / С. А. Капранов и др. // Диагностическая интервенционная радиология. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 101–102.

83. Кирющенко А. П. Миома матки / А. П. Кирющенко // Врач. – 2006. – С. 3–5.

84. Brekhman G. I. Uterine myoma as a psychosomatic process and the questions of conservative therapy / G. I. Brekhman // Contracept Fertil. Sex. – 2013. – Vol. 29. – P. 164.

85. Ligon A. H. Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes / A. H. Ligon, C. C. Morton // Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer. – 2014. – Vol. 28. – P. 235–245.

86. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.

87. Vascularity of uterine myomas: assessment by color and pulsed Doppler Ultrasound / A. Susic et al. // Int. J. Gynecol. Et Obstet. – 2010. – Vol. 54. – P. 245–250.

88. Uterine artery embolization for leiomyomata / J. B. Spies et al. // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 98. – P. 29–34.

89. Abramson S. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation / S. Abramson, R. C. Gilkeson, J. D. Goldstein // AJR Am J Roentgenol. – 2014. – № 176 (6). – P. 1409–1413.

90. Weinreb J. C. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate / J. C. Weinreb, N. D. Barkoff, A. Megibow // AJR Am. J. Roentgenol. – 2013. – № 154 (2). – P. 295–299.

91. Козаченко А. В. Особенности эстрогенного статуса и содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона у больных миомой матки / А. В. Козаченко // Тез. докл. форума «Пути

- развития современной гинекологии». – Москва, 2015. – С. 131.
92. Васильченко Н. П. Отдалённые клинико-физиологические аспекты различных способов хирургического лечения больных лейомиомой матки / Н. П. Васильченко, Н. М. Коржова, Н. М. Ткаченко // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 3. – С. 40–44.
93. Вихляева Е. М. Адьювантная терапия при генитальном эндометриозе и миоме матки / Е. М. Вихляева. – Москва, 2015. – С. 123.
94. Ланчинский В. И. Новые подходы к хирургическому лечению миомы матки / В. И. Ланчинский, А. И. Ищенко, А. А. Ищенко // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т. 3, № 5. – С. 77–80.
95. Адамян Л. В. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста / Л. В. Адамян, С. И. Киселев, З. Р. Зурабиани // *Акуш. и гин.* – 2007. – № 3. – С. 40–44.
96. Parcker W. Patient selection for laparoscopic myomectomy / W. Parcker I. Rodi // *Jam. Ass Gynecol. Laparosc.* – 2013. – Vol. 2. – P. 23.
97. Nkemayim D. C. Uterine rupture in pregnancy subsequent to previous laparoscopic electromyolysis. Case report and review of the literature / D. C. Nkemayim, M. E. Hammadeh, M. Hippach // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015, Nov. – № 264 (3). – P. 154–156.
98. Кузьоменська М. Л. Репродуктивна функція жінок після консервативної міомектомії : навч. посіб. / М. Л. Кузьоменська. – Суми : Унів. кн., 2014. – 79 с.
99. Lee B. S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered response to the antiproliferative effects of TGF beta / B. S. Lee, R. A. Nowak // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – № 86. – P. 913–920.
100. Poncelet C. Myoma and infertility: analysis of the literature / C. Poncelet, J. L. Benifla, A. Batallan // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 413–421.
101. Seiner P. Ultrasound evaluation of uterine wound healing following laparoscopic myomectomy: preliminary results / P. Seiner, P. Gaglioti, E. Volpi // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 14, № 10. –

P. 2460–2463.

102. Шилова М. Н. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в комплексном лечении больных при сочетании бесплодия и миомы матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М. Н. Шилова. – Москва, 2007. – 20 с.

103. Волков Н. И. Тактика лечения и ведения пациенток с миомой матки в клинике женского бесплодия / Н. И. Волков, Д. В. Жердев // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. – Москва, 2013. – С. 385–397.

104. Orsini L. F. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography / L. F. Orsini, S. Salardi, G. Pilu // Radiology. – 2014. – № 153. – P. 113–116.

105. Yoshida S. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu // Semin. Reprod. Med. – 2014. – № 28. – P. 260–273.

106. Straub H. L. Cervical and prolapsed submucosal leiomyomas complicating pregnancy / H. L. Straub, L. Chohan, C. C. Kilpatrick // Obstet. Gynecol. Surv. – 2015. – № 65 (9). – P. 583–590.

107. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки / Н. В. Стрижова и др. // Акуш. и гин. – 2008. – № 4. – С. 35–39.

108. Чайка К. В. Оптимизация консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / К. В. Чайка // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2011. – С. 899–903.

109. Галлинин Ю. И. Лапароскопическая миомэктомия и аденесэктомия / Ю. И. Галлингер, А. Д. Тимошин. – Минск, 2009. – 61 с.

110. Bulletti C. The role of leiomyomas in infertility / C. Bulletti, D. De Ziegler, V. Polli // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2014. – Vol. 6 (4). – P. 441–445.

111. Fertility after laparoscopic myomectomy: Preliminary results / E. Daraiv et al. // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 12. – P. 1931–

1934.

112. Zhou S. Hypoxia: the driving force of uterine myometrial stem cells differentiation into leiomyoma cells / S. Zhou, T. Yi, K. Shen // *Med. Hypotheses*. – 2015. – Vol. 77. – P. 985–986.

113. Segars J. H. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations / J. H. Segars, E. C. Parrott, J. D. Nagel // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – Vol. 20. – P. 309–333.

114. Parker W. H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / W. H. Parker // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 87. – P. 725–736.

115. Hurst B. S. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas / B. S. Hurst, M. L. Matthews, P. B. Marshburn // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 83. – P. 3–23.

116. Nezhat C. Robotic-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy – a retrospective matched control study / C. Nezhat, O. Lavie, S. Hsu // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 91. – P. 556–559.

117. Gobern J. M. Comparison of robotic, laparoscopic, and abdominal myomectomy in a community hospital / J. M. Gobern, C. J. Rosemeyer, J. F. Barter // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2013. – Vol. 17. – P. 116–120.

118. Лайонис Т. Эндоскопическая миомэктомия. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки : сб. науч. тр. / Т. Лайонис. – Москва, 2007. – Т. 1. – С. 176–179.

119. Биина Р. Лапароскопия в оценке эффективности немедикаментозной профилактики спайкообразования при миомэктомии : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Р. Биина. – Москва, 2008. – 112 с.

120. Bedient C. E. Comparison of robotic and laparoscopic myomectomy / C. E. Bedient, J. F. Magrina, B. N. Noble // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 201. – P. 566–567.

121. Sinha R. Laparoscopic excision of very large myomas / R. Sinha, A. Hegde, N. Warty // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2013. – Vol. 10. – P. 461–468.

122. Dubuisson J. B. Difficulties and complications of laparoscopic myomectomy / J. B. Dubuisson, C. Chapron, L. Levy // *Journal of Gynecologic Surgery*. – 2016. – Vol. 12. – P. 159–165.

123. Seiner P. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications / P. Seiner, R. Arisio, A. Decko // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 12. – P. 1927–1930.

124. Flake G. P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review / G. P. Flake, J. Andersen, D. Dixon // *Environ Health Perspect*. – 2013. – Vol. 111. – P. 1037–1054.

125. Dubuisson J.B. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure / J. B. Dubuisson, A. Fauconnier, V. Fourchette // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 16. – P. 1726–1731.

126. Buttram V. C. leiomyomata: etiology, symptomatology, and management / V. C. Buttram, R. C. Reiter // *Fertil. Steril*. – 2011. – Vol. 36. – P. 433–445.

127. Ben-Baruch G. Immediate and late outcome of vaginal myomectomy for prolapsed pedunculated submucous myoma / G. Ben-Baruch, E. Schiff, Y. Menashe // *Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 72. – P. 858–861.

128. Golan A. Vaginal removal of prolapsed pedunculated submucous myoma: a short, simple, and definitive procedure with minimal morbidity / A. Golan, N. Zachalka, S. Lurie // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2015. – Vol. 271. – P. 11–13.

129. Состояние здоровья пациенток после гистерэктомии, произведенных по поводу миомы матки в сочетании с внутренним эндометриозом / В. И. Кулаков и др. // Тез. докл. Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. – Москва, 2014. – С. 430–431.

130. Паукер В. А. Здоровье женщины после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В. А. Паукер. – Москва, 2007. – 21 с.

131. Чайка К. В. Клинико-ультразвуковая характеристика течения заболевания у пациенток с лейомиомой матки с различным типом кровоснабжения в узлах опухоли / К. В. Чайка // *Питання експериментальної та клінічної медицини*.

– 2012. – Вип. 16, т. 3. – С. 13–21.

132. Цой А. С. Лапароскопическая консервативная миомэктомия / А. С. Цой // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 26–28.

133. Варданян В. Г. Реконструктивно-пластические операции с использованием ультразвукового скальпеля у больных миомой матки : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / В. Г. Варданян. – Новосибирск, 2008. – 185 с.

134. Комбинированное органосберегающее лечение больных миомой матки / А. И. Давыдов и др. // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 25–28.

135. M. de Vries. Non-puerperal uterine inversion due to submucous myoma in a young woman: a case report / M. de Vries, D. A. Perquin // J. Med. Case Rep. – 2010. – Vol. 4. – P. 21.

136. Tiltman A. J. Leiomyomas of the uterine cervix: a study of frequency / A. J. Tiltman // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2015. – Vol. 17. – P. 231–234.

137. Mayadeo N. M. Non-puerperal incomplete lateral uterine inversion with submucous leiomyoma: a case report / N. M. Mayadeo, P. D. Tank // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2013. – Vol. 29. – P. 243–245.

138. Петракова С. А. Роль ультразвукового исследования в диагностике миомы матки / С. А. Петракова, М. В. Мгелиашвили // Акуш. и гин. – 2009. – № 2. – С. 35–38.

139. Hu C. F. Ultrasound diagnosis of complete uterine inversion in a nulliparous woman / C. F. Hu, H. Lin // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2012. – Vol. 91. – P. 379–381.

140. Lupovitch A. Non-puerperal uterine inversion in association with uterine sarcoma: case report in a 26-year-old and review of the literature / A. Lupovitch, E. R. England, R. Chen // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 97. – P. 938–941.

141. Вишнинский А. А. Цветное доплеровское картирование в оценке эффективности лечения миомы матки методом ФУЗ-абляции / А. А. Вишнинский, Ю. Б. Курашвили, С. А. Мышенкова // Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и Дитя». – Москва, 2007. – С. 348–349.

142. Spies J. B. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas / J. B. Spies, A. Spector, A. R. Roth // Obstet Gynecol.

– 2014. – No. 100. – P. 873–880.

143. Spies J. B. Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata / J. B. Spies, J. F. Benenati, R. L. Worthington-Kirsch // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2014. – № 12. – P. 1059–1063.

144. Kröncke T. J. Uterine fibroid embolization – a new therapeutic option for symptomatic leiomyomata of the uterus / T. J. Kröncke, A. Gauruder-Burmester, B. Hamm // *Röfo.* – 2014. – No. 174. – P. 1227–1235.

145. Hehenkamp W. J. Myoma expulsion after uterine artery embolization: complication or cure? / W. J. Hehenkamp, N. A. Volkers, A. D. Van Swijndregt // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – No. 191. – P. 1713–1715.

146. Lascarides E. Surgical management of nonpuerperal inversion of the uterus / E. Lascarides, M. Cohen // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – No. 32. – P. 376–381.

147. Krenning R. A. Non-puerperal uterine inversion. Case report / R. A. Krenning, P. J. Dorr, W. H. de Groot // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 89. – P. 247–249.

148. Кулаков В. И. Миомэктомия и беременность / В. И. Кулаков, Г. С. Шамаков. – Москва, 2011. – 312 с.

149. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в подвздошных, маточных и яичниковых артериях в норме, при миоме и внутреннем эндометриозе тела матки / А. Н. Стрижаков и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 2. – С. 30–35.

150. Ландеховский Ю. Д. Консервативная миомэктомия и ранний послеоперационный период / Ю. Д. Ландеховский // *Врач.* – 2012. – № 12. – С. 18–20.

151. Kopal S. Acute uterine inversion due to a growing submucous myoma in an elderly woman: case report / S. Kopal, N. C. Seckin, N. O. Turhan // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 99. – P. 118–120.

152. Ведение беременности и родов у пациенток с миомой матки и рубцом на матке после консервативной миомэктомии / Р. И. Шалина и др. // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 20–25.

153. Буянова С. Н. Хирургическое лечение беременных с

миомой матки / С. Н. Буянова, М. И. Сенчакова, И. К. Гаспарян // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 2008. – № 3. – С. 83–86.

154. Крилова Л. М. Морфологічні особливості росту субмукозної міоми матки у жінок фертильного віку // Л. М. Крилова, Н. В. Руденко, О. Е. Струмко // ПАГ. – 2012. – № 2. – С. 51–54.

155. Савицкий Г. А. О формировании новой терапевтической доктрины при миоме матки / Г. А. Савицкий // Пути развития современной гинекологии. – Москва, 2005. – С. 144.

156. Щербакова Л. А. Особенности ведения женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки / Л. А. Щербакова, Т. А. Густоварова, С. Б. Крюковский // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 148–150.

157. Малышев Л. К. Способ ушивания раневого ложа после удаления шеечно-перешеечных миоматозных узлов / Л. К. Малышев // I съезд Рос. ассоциации акушеров-гинекологов «Проблемы хирургии в акуш. и гинекологии»: тез. докл., Москва, 17–18 апр. 2005 г. – Москва, 2005. – С. 202–203.

158. Cobellis L. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy / L. Cobellis, E. Pecori, G. Cobellis // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2014. – Vol. 84 (1). – P. 87–93.

159. Balasch J. Trial of routine gonadotropin releasing hormone agonist treatment before abdominal hysterectomy for leiomyoma / J. Balasch, D. Manau, J. Mimo // Acta Obst. Gynec. Scand. – 2015. – Vol. 74, № 7. – P. 562–565.

160. Marret H. Late leiomyoma expulsion after uterine artery embolization / H. Marret, B. Yle Keris, O. Acker // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2014. – No. 15. – P. 1483–1485.

161. Опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в лечении миомы матки / Я. П. Сольский, Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, С. И. Луценко // Здоровье женщины. – 2001. – № 1. – С. 40–45.

162. Кирющенков А. П. Миома матки / А. П. Кирющенков // Врач. – 2006. – С. 3–5.

163. Васильченко Н. П. Лечение больных миомой матки и

его эффективность / Н. П. Васильченко, В. Н. Фириченко // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 7–10.

164. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 400 с.

165. Radeleff B. Risk and complication rate of uterine fibroid embolization (UFE) / B. Radeleff, S. Rimbach, G. W. Kauffmann // 140 Radiologe. – 2013. – No. 43. – P. 641–650.

166. Willengsen W. N. Fibroids and fertility / W. N. Willengsen // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2014. – Vol. 144, No. 17. – P. 789–791.

167. Goldenberg R. L. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection / R. L. Goldenberg, E. Thom, A. H. Moawad // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 87. – P. 56.

168. Bucek R. A. Mid- and long-term quality-of-life assessment in patients undergoing uterine fibroid embolization / R. A. Bucek, S. Pucher, J. Lammer // AJR Am. J. Roentgenol. – 2014. – No. 186. – P. 877–882.

169. Nicholson T. Outcome in patients undergoing unilateral uterine artery embolization for symptomatic fibroids / T. Nicholson // Clin. Radiol. – 2014. – No. 59. – P. 186–191.

170. Park H. R. Uterine restoration after repeated sloughing of fibroids or vaginal expulsion following uterine artery embolization / H. R. Park, M. D. Kim, N. K. Kim // Eur. Radiol. 2015. – No. 15. – P. 1850–1854.

171. Sunkara S. K. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and metaanalysis / S. K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy // Coomarasamy A / Human Reproduction. – 2014. – No. 25 (2). – P. 418–429.

172. Буянова С. Н. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация : пособие для врачей / С. Н. Буянова, Л. С. Логутова, Н. А. Щукина. – Москва : МАКС Пресс, 2012. – 284 с.

173. Морфологические критерии быстрого роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста /

Н. И. Кондриков и др. // Акуш. и гин. – 2014. – № 2. – С. 51–54.

174. Кулова Ф. Т. Проллиферативная активность интерфазных ядер слизистой матки у больных с железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом / Ф. Т. Кулова, А. М. Торчинов, М. М. Умаханова // Сб. науч. трудов к 60 летию ГКБ № 13 «Акт. вопросы практ. медицины». – Москва : РГМУ, 2010. – С. 294–304.

175. Бергман А. С. Биохимическая характеристика компонентов соединительной ткани при миоме матки : тез. докл. «Пути развития современной гинекологии» / А. С. Бергман, А. Ж. Озолина. – Москва, 2005. – С. 122.

176. Эндоскопические методы диагностики и лечения женского бесплодия / А. В. Чайка и др. // Бесплодный брак : практическое руководство / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. – Донецк : ЧП «Лавис», 2012. – С. 105–116.

177. Козаченко А. В. Особенности эстрогенного статуса и содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона у больных миомой матки : тез. докл. форума «Пути развития современной гинекологии» / А. В. Козаченко. – Москва, 2013. – С. 131.

178. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки / Н. В. Стрижова и др. // Акуш. и гин. – 2015. – № 4. – С. 35–39.

179. Pelage J. P. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up / J. P. Pelage, O. Le Dref, P. Soyer // Radiology. – 2013. – No. 215. – P. 428–431.

180. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids / G. Pron et al. // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 79. – P. 120–127.

181. Биина Р. Лапароскопия в оценке эффективности немедикаментозной профилактики спайкообразования при миомэктомии : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Р. Биина. – Москва, 2008. – 112 с.

182. Laverge F. Spontaneous expulsion of three large fibroids after uterine artery embolization / F. Lacerge, A. D'Angelo, N. J. Davies // Fertil. Steril. – 2015. – No. 80. – P. 450–452.

183. Wamsteker K. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension / K. Wamsteker, M. H. Emanuel, J. H. de Kruif // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 82. – P. 736–740.

184. Pisco J. M. The Outcome of Pregnancy Following Uterine Fibroid Embolization / J. M. Pisco, M. Duarte, T. Bilhim // *SIR 35th Annual Scientific Meeting.* – 2010. – March 13–18.

185. Rabinovici J. Pregnancies and Deliveries After MR-Guided Focused Ultrasound Surgery For the Conservative Treatment Of Symptomatic Uterine Fibroids / J. Rabinovici // *MRgFUS.* – 2008-Selected scientific abstracts, Washington, 2008. – 16 p.

186. Friedman A. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas / A. Friedman, P. Tomas // *Obst. Gyn.* – 2010. – Vol. 85 (4). – P. 631–635.

187. Зайцева Е. Г. Выбор оптимального оперативного доступа при сочетанной патологии матки / Е. Г. Зайцева, А. А. Осокина, В. Ф. Беженарь // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2007. – Т. VII, вып. 2. – С. 98–104.

188. Kolmorgen K. Zur laparoskopischen Myomektomie / K. Kolmorgen // *Zbl. Gynak.* – 2011. – Vol. 117 (12). – P. 659–662.

189. Laparoscopic temporary clipping of uterine artery during laparoscopic myomectomy / G. Vercellino et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 286, № 5. – P. 1181–1186.

190. Laparoscopic myomectomy and myolysis / J. B. Dubuisson et al. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 233–238.

191. Stringer N. H. Comparison of laparoscopic myomectomies with open myoniectomy / N. H. Stringer, J. C. Walker, M. Peter // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparoscop.* – 2010. – Vol. 4. – P. 457–464.

192. Доброхотова Ю. Э. Синдром постгистерэктомии / Ю. Э. Доброхотова, О. В. Макаров. – Москва, 2011. – 14 с.

193. Myomectomy: laparoscopy or laparotomy / E. Darai et al. // *Contracept. Fertil. Sex.* – 2010. – Vol. 24 (10). – P. 751–756.

194. Li T. C. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery / T. C. Li, R. Mortimer // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 14, № 7. – P. 1735–1740.

195. Banovac F. Magnetic resonance imaging outcome after

uterine artery embolization for leiomyomata with use of tris-acryl gelatin microspheres / F. Banovac, S. M. Ascher, D. A. Jones // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2015. – No. 13. – P. 681–688.

196. Walker W. J. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up / W. J. Walker, J. P. Pelage // *BJOG.* – 2012. – Vol. 109. – P. 1262–1272.

197. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU 486: dose-response effect / A. Murphy et al. // *Fert. Steril.* – 2013. – Vol. 64. – P. 187–190.

198. Ravina J. H. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases / J. H. Ravina, N. Ciraru-Vigneron, A. Aymard // *Fertil. Steril.* – 2015. – No. 73. – P. 1241–1243.

199. Miller C. E. Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques / C. E. Miller // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 27 (2). – P. 407–420.

200. Проблемы «малой» функциональной хирургии в гинекологии / Г. А. Савицкий и др. // *Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии.* – Санкт-Петербург, 2015. – С. 75–76.

201. Myomectomy by laparoscopy and infertility: status of the controversy / J. B. Dubuisson et al. // *ContraceptFertil Sex.* – 2014. – Vol. 26 (10). – P. 728–731.

202. Галимов О. В. Симультаннные лапароскопические операции на органах брюшной полости / О. В. Галимов, Ю. Н. Гололобов, Э. А. Галямов // *Здравоохранение.* – 2009. – № 1. – С. 25–30.

203. Hynes S. R. Venous gas embolism during gynecological laparoscopy / S. R. Hynes, R. L. Marshall // *Can. J. Anaest.* – 2015. – Vol. 39. – P. 748–749.

204. Parker W. H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / W. H. Parker // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 87, № 4. – P. 725–736.

205. Uterine rupture in pregnancy subsequent to previous laparoscopic electromyolysis. Case report and review of the literature / D. C. Nkemayim et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 264 (3). – P. 154–156.

206. Васильченко Н. П. Лечение больных миомой матки и

его эффективность / Н. П. Васильченко, В. Н. Фириченко // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 2. – С. 7–10.

207. Морфологические критерии быстрого роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста / Н. И. Кондриков и др. // *Акуш. и гин.* – 2013. – № 2. – С. 51–54.

208. Кулова Ф. Т. Пролиферативная активность интерфазных ядер слизистой матки у больных с железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом : сб. науч. трудов к 60 летию ГKB № 13 «Акт. вопросы практической медицины» / Ф. Т. Кулова, А. М. Торчинов, М. М. Умаханова. – Москва : РГМУ, 2010. – С. 294–304.

209. Бергман А. С. Биохимическая характеристика компонентов соединительной ткани при миоме матки : тез. докл. «Пути развития современной гинекологии» / А. С. Бергман, А. Ж. Озолина. – Москва, 2015. – С. 122.

210. Репродуктивне здоров'я жінок при лейомиомі матки / В. О. Потапов та ін. // *Медичні перспективи*. – 2011. – Т. XVI, № 3. – С. 34–38.

211. Sato K. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma / K. Sato, N. Yuasa, M. Fujita // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 210. – P. 368.

212. Demir R. H. Safe laparoscopic removal of a 3200 gram fibroid uterus / R. H. Demir, G. J. Marchand // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2010. – Vol. 14. – P. 600–602.

213. Silasi D. A. Robotic versus abdominal hysterectomy for very large uteri / D. A. Silasi, T. Gallo, M. Silasi // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2013. – Vol. 17. – P. 400–406.

214. Behrend M. Report of a case of fibromyoma of the uterus weighing pounds removed at operation / M. Behrend // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol. 20. – P. 699–702.

215. Glasser M. H. Minilaparotomy: a minimally invasive alternative for major gynecologic abdominal surgery / M. H. Glasser // *The Permanente Journal*. – 2015. – Vol. 9. – P. 41–45.

216. Koh L. W. Minilaparotomy-assisted LAVH for a very

large fibroid / L. W. Koh, P. R. Koh, C. N. Wong // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2016. – Vol. 12. – P. 417–419.

217. Hoffman M. S. Minilaparotomy hysterectomy / M. S. Hoffman, C. M. Lynch // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 179. – P. 316–320.

218. Pelosi M. A. Minilaparotomy hysterectomy: a non-endoscopic minimally invasive alternative to laparoscopy and laparotomy / M. A. Pelosi // *Surgical Technology International*. – 2014. – Vol. 13. – P. 157–167.

219. Fanfani F. Minilaparotomy in the management of benign gynecologic disease / F. Fanfani, A. Fagotti, R. Longo // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – Vol. 119. – P. 232–236.

220. Panici P. B. Minilaparotomy hysterectomy. A valid option for the treatment of benign uterine pathologies / P. B. Panici, M. A. Zullo, R. Angioli // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – Vol. 119. – P. 228–231.

221. Royo P. The value of minilaparotomy for total hysterectomy for benign uterine disease: a comparative study with conventional Pfannenstiel and laparoscopic approaches / P. Royo, J. L. Alcázar, M. García-Manero // *International Archives of Medicine*. – 2009. – Vol. 2. – P. 48–51.

222. Smorgick N. Comparison of 2 minimally invasive routes for hysterectomy of large uteri / N. Smorgick, V. K. Dalton, K. E. Patzkowsky // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2013. – Vol. 122. – P. 128–131.

223. Ahmed A. A. Minilaparotomy-assisted vaginal hysterectomy / A. A. Ahmed, J. Stachurski, E. Abdel Aziz // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2012. – Vol. 76. – P. 33–39.

224. Гостищев В. К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии : метод. реком. / В. К. Гостищев. – Москва : Универсум Паблишинг, 2007. – С. 2–11.

225. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки / А. Н. Стрижаков и др. // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. – 2013. –

Т. 2, № 3. – С. 5–9.

226. Володин С. К. Хирургическая профилактика нейроэндокринных нарушений после надвлагалищной ампутации матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / С. К. Володин. – Киев, 2007. – 24 с.

227. Емельянов С. И. Лапароскопическая хирургия: прошлое и настоящее / С. И. Емельянов, Л. Н. Матвеев, В. В. Феденко // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – № 2. – С. 5–8.

228. S. de Blok. Fatal sepsis after uterine artery embolization with microspheres / S. de Blok, C. de Vries, H. M. Prinssen // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2014. – No. 14. – P. 779–783.

229. Fiori O. Uterine embolization for submucous fibroid: a bad alternative to surgery? / O. Fiori, I. Thomassin-Naggara, M. Bazot // Gynecol Obstet Fertil. – 2014. – No. 34. – P. 38–40.

230. Wilde S. Scott-barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids / S. Wilde, S. Scott-Barrett // Indian. J. Radiol. Imaging. – 2013. – No. 19 (3). – P. 222–231.

231. Low G. Case: Intravenous leiomyomatosis with intracaval and intracardiac involvement / G. Low, A.C. Rouget, C. Crawley // Radiology. 2014. – No. 265 (3). – P. 971–975.

232. Richter G.M. Uterine fibroid embolization with spheric microparticles using flow guiding: safety, technical success and clinical results / G. M. Richter, B. Radeleff, S. Rimbach // Röfo. – 2014. – No. 176. – P. 1648–1657.

233. McLucas B. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids / B. McLucas, L. Adler, R. Perrella // J. Am. Coll. Surg. – 2011. – Vol. 192. – P. 95–105.

234. Pelage J. P. Limited uterine artery embolization with trisacryl gelatin microspheres for uterine fibroids / J. P. Pelage, O. Le Dref, J. P. Beregi // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2013. – No. 14. – P. 15–20.

235. Spies J. B. Uterine artery embolization for fibroids: understanding the technical causes of failure / J.B. Spies // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2014. – No. 14. – P. 11–14.

236. Kohama T. Large uterine myoma with erythropoietin messenger RNA and erythrocytosis / T. Kohama, K. Shinohara, M. Takahura // Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 96. –

P. 826–828.

237. Yokoyama Y. Erythrocytosis due to an erythropoietin-producing large uterine leiomyoma / Y. Yokoyama, A. Shinohara, M. Hirokawa // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2013. – Vol. 56. – P. 179–183.

238. Suzuki M. Erythropoietin synthesis by tumour tissues in a patient with uterine myoma and erythrocytosis / M. Suzuki, S. Takamizawa, K. Nomaguchi // *British Journal of Haematology*. – 2011. – Vol. 113. – P. 49–51.

239. Sachan R. Complete axial torsion of pregnant uterus with leiomyoma / R. Sachan, M. L. Patel, P. Sachan // *BMJ Case Rep*. – 2014. – 238 p.

240. Bernard G. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural fibroids associated / G. Bernard, E. Darai, C. Poncelet // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2015. – Vol. 88. – P. 85–90.

241. Valle R. F. Hysteroscopic myomectomy / R. F. Valle // *Hysteroscopy. Visual Perspectives of Uterine Anatomy, Physiology and Pathology Diagnostic and Operative Hysteroscopy* / eds editors: M. S. Baggish, R. F. Valle, H. Guedj. – 3rd Ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2014. – P. 385–404.

242. Haney A. F. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium / A. F. Haney // *Environ Health Perspect*. – 2014. – Vol. 108. – P. 835–839.

243. Aharoni A. Patterns of growth of uterine leiomyomata during pregnancy, a prospective longitudinal study / A. Aharoni, A. Reiter, D. Golan // *Br. J. Obstet. Gynaecol*. – 2013. – Vol. 95. – P. 510–513.

244. Munoz J. L. Hysteroscopic myomectomy: our experience and review / J. L. Munoz, J. S. Jimenez, C. Hernandez // *JSLs*. – 2013. – Vol. 7. – P. 39–48.

245. Campo S. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women / S. Campo, V. Campo, P. Gambadauro // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. – 2015. – Vol. 84. – P. 756–760.

246. Mage G. Preoperative uterine artery embolization (PUAE)

before uterine fibroid myomectomy / G. Mage, E. Dumoussset, P. Chabrot // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31. – P. 514–520.

247. Кузмичев Л. Н. Тактика лечения бесплодия у больных с эндометриозом, синдромом поликистозных яичников, миомой матки методом ЭКО и ПЭ / Л. Н. Кузмичев, В. Ю. Смольникова, Н. И. Волков ; под ред. В. И. Кулакова и Л. В. Адамян // *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.* – Изд. 3-е. – Москва, 2015. – С. 210–211.

248. Щербакова Л. А. Особенности ведения женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки / Л. А. Щербакова, Т. А. Густоварова, С. Б. Крюковский // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 148–150.

249. Miller C. E. Laparoscopic myomectomy in the infertile woman / C. E. Miller, M. Johnston, M. Rundell // *Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 525–532.

250. Hasson H. M. Ovarian surgery / H. M. Hasson // *Operative Gynecological Endoscopy.* – New York : Springer-Verlag, 2013. – 86 p.

251. Adhesion formation after laparoseopic myomectomy / C. Bulletti et al. // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2012. – Vol. 3. – P. 533–537.

252. Лайонис Т. Эндоскопическая миомэктомия. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки : сб. науч. тр. / Т. Лайонис. – Москва, 2013. – Т. 1. – С. 176–179.

253. Носенко О. М. Передопераційна підготовка хворих на симптомну лейоміому матки з анемією та метрорагією / О. М. Носенко, К. А. Скіданова // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2014. – № 2 (16). – С. 99.

254. Состояние здоровья пациенток после гистерэктомии, произведенных по поводу миомы матки в сочетании с внутренним эндометриозом : тез. док. Международного Конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии / В. И. Кулаков, и др. – Москва, 2015. – С. 430–431.

255. Watanabe Y. Effects of the different doses of leuprolide acetate deport on uterine cavity area in patients with uterine

leiomyomata / Y. Watanabe, G. Nakamura // *Fert. Steril.* – 2015. – Vol. 63. – P. 487–490.

256. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications / P. Seiner et al. // *Hum Reprod.* – 2014. – № 12 (9). – P. 1927–1930.

257. Hallez J. P. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: Indications, techniques and results / J. P. Hallez // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 63. – P. 703–708.

258. Syam H. H. Pregnancy Outcomes Following Laparoscopic Myomectomy / H. H. Syam // *World Journal of Laparoscopic Surgery.* – 2015. – No.16. – P. 35–40.

259. Degueudre M. Myomectomy and gasless laparoscopy / M. Degueudre, S. Nano, J. Vandromme // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2014. – Vol. 76 (167). – P. 49–96.

260. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex surgical membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation / R. Franrlin et al. // *Fert. Steril.* – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 491–493.

261. Renata A. Pontes Independent clonal origin of multiple uterine leiomyomas that was determined by X chromosome inactivation and microsatellite analysis / A. Renata // *Am. J. Obst. &Gyn.* – 2014. – Vol. 193. – P. 1395–1403.

262. Reich H. Laparoscopic myomectomy / H. Reich // *Obst. Gyn. Clin.* – 2010. – Vol. 22 (4). – P. 757–780.

263. Laparoscopic myomectomy: An alternative to laparotomy myomectomy or hysterectomy? / H. Reich et al. // *Gynaecoi Endosc.* – 2010. – Vol. 6. – P. 7–12.

264. Максимова Д. Ж. Сравнительная клиническая эффективность и безопасность фокусированной ультразвуковой абляции и эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки / Д. Ж. Максимова и др. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2008. – № 2. – С. 4–49.

265. Манухин И. Б. Проблема обработки маточных сосудов при лапароскопической гистерэктомии по поводу опухолей яичников / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий // *Эндоскопическая хирургия : матер. VIII Всерос. съезда по эндоскопической хирургии.* – 2015. – № 1. – С. 90–91.

266. Максимова Д. Ж. Качество жизни больных с лейомиомой матки после проведения малоинвазивных и

неинвазивных методов лечения / Д. Ж. МаксUTOва и др. // Вестник РУДН (Серия «Медицина»). – 2008. – № 5. – С. 240–244.

267. Результаты программы belcohist по изучению лапароскопической гистерэктомии / J. Deprest, P. Cusumano, J. Donnez, R. Koninckx // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. – Москва, 2012. – Т. 1. – С. 263–290.

268. Immunocytochemical characteristics of submucosal uterine myomas / A. Mladenović-Mihailović et al. // Vojnosanit. Pregl. – 2014. – Vol. 67, № 12. – P. 977–982.

269. Lefebvre G. The management of uterine leiomyomas / G. Lefebvre et al. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 396–418.

270. Preoperative uterine artery embolization (PUAE) before uterine fibroid myomectomy / E. Dumoussset et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 514–520.

271. Шиляев А. Ю. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) / А. Ю. Шиляев // Гинекология. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 65–70.

272. Фахрутдинова Э. Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. Х. Фахрутдинова. – Москва, 2014. – 24 с.

273. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у больных с миомой матки / О.А. Тарабрин и др. // Журн. «Медицина неотложных состояний». – 2012. – № 7–8. – С. 46–47.

274. Bajekal N. Fibroids, infertility and pregnancy wastage / N. Bajekal, T. C. Li // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol. 6, № 6. – P. 614–620.

275. Carpenter T. T. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies / T. T. Carpenter, W. J. Walker // BJOG. – 2015. – Vol. 112, № 3. – P. 321–325.

276. Chen C. B. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization / C. B. Chen et al. // Amer. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 153, № 1. – P. 20–26.

277. Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clinicopathologic study of cases

emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas / P. P. Ip et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 1215–1224.

278. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life-results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial / I. T. Manyonda et al. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 530–536.

279. Baird D. D. Why is parity protective for uterine fibroids? / D. D. Baird, D. B. Dunson // *Epidemiology.* – 2015. – Vol. 14. – P. 247–250.

Наукове видання

**Кузьоменська Марина Леонідівна,
Нікітіна Ірина Миколаївна**

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ
ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ
В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

Монографія

Художнє оформлення обкладинки І. М. Нікітіної
Редактор С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання А. В. Колногуз

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 12,56. Обл.-вид. арк. 11,78. Тираж 300 пр. Зам. № 439.

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2017.