

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КЛАДІЄВ ВЯЧЕСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.17/.5-08-06:618.14-006-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У
ЖІНОК ПІСЛЯ МІОМЕКТОМІЇ**

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ В.М.Кладієв

Наукові керівники:

Литвак Олена Олегівна, доктор медичних наук, старший науковий
співробітник

Шалько Мирослава Назарівна, кандидат медичних наук, доцент

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Кладієв В.М. Оптимізація відновлення репродуктивної функції у жінок після міомектомії – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Національний університет охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, м. Київ, 2025.

Дисертацію присвячено питанням віднолення репродуктивної функції після гістероскопічної міомектомії з огляду на особливості гормональної регуляції та локального цервікального імунного статусу та можливості їх корекції.

Лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною малого таза у жінок, яка вражає >60% пацієнтів віком 30-44 років. За даними Vilos G.(2015), серед жінок віком старше 50 років лейоміому матки мають понад 70%, 20-50% з них з симптомами, що спричиняють важкі медичні, соціальні та економічні наслідки. Лейоміома матки у значній кількості випадків перебігає безсимптомно і може бути виявлена випадково за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження або магнітно-резонансної томографії. Проте приблизно в 30% випадків лейоміома матки впливає на якість життя та здоров'я жінки, причому аномальні маткові кровотечі та рясні менструальні кровотечі є найпоширенішими скаргами, поряд із залізодефіцитною анемією. Медикаментозне лікування аномальної маткової кровотечі, пов'язаної з лейоміомою, включає симптоматичні засоби, такі як нестероїдні протизапальні препарати та транексамова кислота, і гормональну терапію, включаючи комбіновані оральні контрацептиви, агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, внутрішньоматкові системи з левоноргестрелом, селективні модулятори рецепторів прогестерону та інгібітори ароматази (Vannuccini S. et al., 2024). Хірургічні варіанти включають лікування, що зберігає фертильність, наприклад міомектомію, або неконсервативні варіанти, такі як гістеректомія, особливо у жінок у період перименопаузи, які не реагують на жодне лікування. Також доступні радіологічні втручання: емболізація маткової артерії, фокусований ультразвук високої інтенсивності або фокусований ультразвук під контролем магнітного резонансу та радіочастотна абляція.

Попри ставлення до консервативної міомектомії як до радикального методу лікування міом матки, відновлення репродуктивної функції після такого втручання залишається актуальним питанням. Коливання концентрації репродуктивних гормонів, оваріальна дисфункція як сприяють рецидиву міоми матки, так і виступають перешкодою реалізації репродуктивної функції (ElSokary H. et al., 2020). Наявність пухлинного утворення та оперативне втручання в порожнину матки чинять потужний вплив на імунну відповідь. Локальний цервікальний імунітет відіграє важливу роль як підтримці нормального стану цервікального епітелію, так і процесах зачаття та виношування вагітності (Загородня О.С. та ін., 2023).

Виходячи з окресленого, запропонована для дослідження тема оптимізації відновлення репродуктивної функції після жінок з гістероскопічного оперативного втручання з приводу міоми субмукозної локалізації є актуальною.

Мета дослідження –удосконалити відновлення репродуктивної функції у жінок після гістероскопічної міомектомії шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму їх корекції.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено проспективне когортне дослідження на клінічній базі хірургічного центру ДНУ «Науково- практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС (м. Київ) протягом 2020-2023 років. До нього було включено 301 пацієнтку, що звернулась до Центру з приводу діагностованої методом УЗД субмукозної міоми матки. Критерієм включення до дослідження була візуалізація при вагінальному скануванні міоматозного вузла типу 0 або I за FIGO віком від 19 до 45 років. Для лікування субмукозної лейоміоми у всіх пацієнток було застосовано гістероскопічну міомектомію. Залежно від тактики подальшого ведення пацієнток було розподілено на 2 групи. 121 пацієнтка основної групи в післяопераційному періоді отримували комплексну реабілітаційну терапію, 100 пацієнток групи порівняння не отримували додаткового лікування після оперативного втручання. 80 жінок, які звернулись до Центру для планового профілактичного обстеження, утворили групу контролю. Запропонований комплекс реабілітаційної терапії

включав: препарат антипроліферативної дії (індинол-3-карбінол) по 200 мг на добу у два прийоми з 4-го дня після оперативного втручання протягом 3 місяців; протизапальної та імуномодельючої дії (глутоксим) внутрішньом'язово по 1 ампулі (30 мл) в день, протягом 10 днів з 1-го дня після оперативного втручання; NO – донаторної дії ангіопротектор (L- аргінін) перорально по 1 саше 3 г 2 рази на добу, через 14 днів після оперативного втручання, протягом 1 місяця, потім по 1 саше 1 рази на добу протягом 2-х місяців.

На першому етапі дослідження було проаналізовано структуру скарг пацієнток з субмукозною міомою матки – аномальні маткові кровотечі, альгодисменорея, порушення фертильності, невиношування вагітності. Шляхом активного розпитування вивчено частоту цих скарг у жінок контрольної групи. Було проаналізовано переважну локалізацію міоматозного вузла (передня, задня або бічна стінка матки), поширеність серед жінок основної групи та групи порівняння іншої патології матки.

У всіх пацієнток при включенні до дослідження, а у пацієнток основної групи та групи порівняння ще через 3 та 6 місяців після оперативного втручання було проведено мікроскопічне дослідження вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон, вміст чинників локального імунітету – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну – 10 (ІЛ-10), лактоферину та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) в цервікальному слизі методом імуноферментного аналізу. У всіх пацієнток на 3-5-ий день менструального циклу найближчого до візиту було визначено концентрацію репродуктивних гормонів – пролактину, естрадіолу, тестостерону загального, фолікулстимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), а також глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), на 21 того ж менструального циклу – вміст прогестерону. Повторне визначення всіх перелічених гормонів у пацієнток основної групи та групи порівняння було виконано через 3 та 6 місяців після оперативного втручання. Гормональне дослідження проводили методом електрохемілюмінесцентного аналізу. Ефективність запропонованого лікувального алгоритму з клінічної точки зору оцінено за критеріями відновлення менструальної та репродуктивної функції через 3 та 6 місяців після лікування. Так, менструальну

функцію оцінено за наявністю аномальних маткових кровотеч, та альгодисменореї, відновлення фертильної функції було оцінено за спонтанним настанням вагітності протягом 12 місяців від оперативного втручання, або за настанням вагітності за використання ДРТ у жінок основної групи та групи порівняння, наявністю таких ускладнень, як мимовільний викидень, викидень, що не відбувся, геморагічні виділення до 6 тижнів та між 6 та 12 тижнями в основній групі та групі порівняння.

Результати та їх обговорення. Найбільш поширеними скаргами пацієнток з субмукозною міомою матки є аномальні маткові кровотечі, як за рахунок подовженої тривалості (58%), так і більшої інтенсивності (81%), больовий синдром з силою 5 та більше балів (79%), а більше 7 балів (27%), необхідністю прийому знеболювальні препарати понад 2 дні (73%) та частіше, ніж двічі на добу (85%), непліддя (68%) та невдалі спроби ДРТ в минулому (48%), переривання вагітності в анамнезі (38%). Соматичний анамнез пацієнток з субмукозною міомою матки характеризується більшою частотою метаболічного синдрому (25% проти 12% у здорових жінок), інсулінорезистентності (33% проти 10%), гіпертонічної хвороби (18% проти 6%), аутоімунного тиреоїдиту (24% проти 6%), субклінічного гіпотиреозу (25% проти 8%) та клінічно вираженого гіпотиреозу (11% проти 2%). Гінекологічному анамнезу жінок з субмукозною міомою матки властивими є раннє менархе (50% проти 18% в групі здорових жінок), короткий міжменструальний інтервал (29% проти 8%), рясні менструальні кровотечі (70% проти 14%), пов'язана з ними анемія (75% проти 12%), захворювання, що передаються статевим шляхом (33% проти 8%), бактеріальний вагіноз (44% проти 6%), аеробний неспецифічний вагініт (23% проти 2%), інтраепітеліальні цервікальні ураження (26% проти 10%).

Найбільш поширеними супутніми змінами ендометрію на тлі субмукозної міоми матки були гіперпластичний поліп ендометрію (16% в основній групі та 12% в групі порівняння), проста гіперплазія ендометрію без атипії (28% та 30%), складна гіперплазія ендометрію без атипії (16% та 18%). У пацієнток з субмукозною міомою матки після її гістероскопічного видалення протягом 6 місяців зберігаються зміни гормональної регуляції, що сприяють рецидиву пухлини, а також мають несприятливий вплив на реалізацію репродуктивної

функції. Вони полягають у підвищеному вмісті естрадіолу (60,3 пг/мл після втручання, 67,9 пг/мл через 3 місяці та 69,2 пг/мл через 6 місяців), загального тестостерону (4,0 нмоль/л, 3,9 нмоль/л, 4,3 нмоль/л відповідно), пролактину (39,3 нг/мл, 42,8 нг/мл та 40,6 нг/мл відповідно), зниженому – прогестерону (13,5 нмоль/л, 14,6 нмоль/л та 12,8 нмоль/л відповідно), дисбалансі гонадотропної регуляції у формі підвищеного співвідношення ФСГ/ЛГ (2,9 після втручання та 2,29 через 6 місяців).

На тлі запропонованого комплексного лікування через 6 місяців зареєстровано зниження вмісту естрадіолу (від 62,5 пг/мл після втручання до 39,5 пг/мл через 3 місяці та 34,3 пг/мл через 6 місяців), загального тестостерону (3,6 нмоль/л, 2,0 нмоль/л та 1,7 нмоль/л відповідно), пролактину (45,7 нг/мл, 25,7 нг/мл та 18,7 нг/мл відповідно), зростання концентрації прогестерону (10,3 нмоль/л, 20,8 нмоль/л та 24,7 нмоль/л), нормалізацію співвідношення ФСГ/ЛГ (від 2,76 після втручання до 0,87 через 6 місяців). Такі зміни дозволяють не лише попередити рецидивування пухлини та підвищити ефективність лікування безпліддя.

У пацієнток після гістероскопічної міомектомії виявлено збереження високих цервікальних концентрацій ІЛ-6 (345 pg/ml після втручання та 234 pg/ml через 6 місяців), зниження концентрації секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (284,9 pg/ml та 194,2 pg/ml відповідно), що не досягало показника здорової групи (125,8 pg/ml), зниження вмісту лактоферину, але не до показника контрольної групи (28,4 ng/ml та 9,4 ng/ml відповідно, в контрольній групі – 3,1 ng/ml), зростання вмісту протизапального ІЛ-10 (34,3 pg/ml та 54,2 pg/ml відповідно), але не до рівня контрольної групи (75,8 pg/ml).

Застосування удосконаленого алгоритму лікування дозволяє через 6 місяців ефективно зменшити вміст ІЛ -6 (від 357,9 pg/ml після втручання до 156,9 pg/ml через 6 місяців) до показника контрольної групи (145,3 pg/ml), лактоферину (27,4 ng/ml та 3,6 ng/ml відповідно та 3,1 ng/ml в контрольній групі) та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (від 274,2 pg/ml до 124,9 pg/ml відповідно, 125,8 pg/ml в контрольній групі) та підвищити вміст прозапального ІЛ -10 (37,6 pg/ml та 76,8 pg/ml відповідно) до значення контрольної групи (75,8 pg/ml).

Пацієнткам з субмукозною міомою матки після оперативного втручання властиве прогресування запального процесу в піхві, зокрема збільшену кількість лейкоцитів в виділеннях виявлено в 28,0% випадків через 3 місяці та в 40% - через 6 місяців (в групі контролю – 13,8% та 16,3% відповідно), зростання частоти бактеріального вагінозу до 27% через 3 місяці (11,3% в групі здорових жінок) та аеробного вагініту до 16,0% через 6 місяців (6,3% в групі здорових жінок).

На тлі застосування запропонованого лікувального комплексу у пацієнток протягом 6 місяців спостереження після гістероскопічної міомектомії зберігаються переважно нормальна кількість лейкоцитів в вагінальних виділеннях – в 47,1% (в групі контролю 47,5%), I ступінь мікробіоценозу піхви в 73,6% випадків (в групі контролю 75,5), незначна частота лабораторно виявленого бактеріального вагінозу – 9,1% та аеробного вагініту – 6,6% (в групі контролю 8,8% та 6,7% відповідно).

Попри видалення пухлини, пацієнтки вже через 6 місяців відмічають відновлення аномальних маткових кровотеч (скарги на тривалу менструацію в 25%, рясну менструальну кровотечу в 15%, тривалі геморагічні виділення після менструації в 14% та міжменструальні кровотечі в 8%), посилення больового синдрому, що супроводжує менструацію (77% оцінювали його в 5 та більше балів, 36% приймали знеболювальний препарат понад 2 дні). Призначення запропонованого комплексу дозволяє зберегти частоту скарг на тривалі маткові кровотечі в межах 5,8%, рясні кровотечі – 3,3%, больового синдрому понад 5 балів – 46,2% та необхідності прийому анальгетика понад 2 днів в 11,6%.

Застосування запропонованого лікувального комплексу після гістероскопічної міомектомії дозволяє підвищити частоту спонтанного настання вагітності до 40,5% та ефективного застосування ДРТ до 38,0% (в групі лише міомектомії 13,0% та 30,0% відповідно), зменшити частоту переривання вагітності в першому триместрі до 5,3% та загрози переривання вагітності до 16,9% (в групі порівняння 32,5% та 34,9% відповідно).

Ключеві слова: гістероскопічна міомектомія, лейоміома матки, тазова хірургія, ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, ІЛ -6, 8, лактоферин, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, аномальні маткові кровотечі, безпліддя,

допоміжні репродуктивні технології, репродуктивне здоров'я, репродуктивна функція, репродуктивна система.

ABSTRACT

Kladiev V. M. Optimization of the restoration of reproductive function in women after myomectomy - Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care in the specialty 222 Medicine. – P.L. Shupyk National University of Health Care, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the issues of restoration of reproductive function after hysteroscopic myomectomy in view of the peculiarities of hormonal regulation and local cervical immune status and the possibility of their correction.

Uterine leiomyoma is the most common benign tumor of the small pelvis in women, affecting >60% of patients aged 30-44 years. According to Vilos G. (2015), among women over 50 years of age, uterine leiomyomas are present in more than 70%, 20-50% of whom have symptoms that cause severe medical, social and economic consequences. Uterine leiomyomas are asymptomatic in a significant number of cases and can be detected incidentally by transvaginal ultrasound or magnetic resonance imaging. However, in approximately 30% of cases, uterine leiomyomas affect the quality of life and health of the woman, with abnormal uterine bleeding and heavy menstrual bleeding being the most common complaints, along with iron deficiency anemia. Medical treatment of abnormal uterine bleeding associated with leiomyoma includes symptomatic agents such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tranexamic acid, and hormonal therapy including combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists, levonorgestrel intrauterine systems, selective progesterone receptor modulators, and aromatase inhibitors (Vannuccini S. et al., 2024). Surgical options include fertility-sparing treatments such as myomectomy or non-conservative options such as hysterectomy, especially in perimenopausal women who do not respond to any treatment. Radiological interventions are also available: uterine artery

embolization, high-intensity focused ultrasound or magnetic resonance-guided focused ultrasound, and radiofrequency ablation.

Despite the attitude to conservative myomectomy as a radical method of treating uterine fibroids, the restoration of reproductive function after such an intervention remains a relevant issue. Fluctuations in the concentration of reproductive hormones and ovarian dysfunction both contribute to the recurrence of uterine fibroids and act as an obstacle to the implementation of reproductive function (ElSokary H. et al., 2020). The presence of a tumor formation and surgical intervention in the uterine cavity have a powerful effect on the immune response. Local cervical immunity plays an important role in both maintaining the normal state of the cervical epithelium and in the processes of conception and pregnancy (Zahorodnya O.S. et al., 2023).

Based on the above, the proposed topic for research is the optimization of the restoration of reproductive function after women with hysteroscopic surgery for submucosal fibroids.

The aim of the study is to improve the restoration of reproductive function in women after hysteroscopic myomectomy by studying their hormonal and local immune status and developing an algorithm for their correction.

Material and methods of the study. To achieve this goal, a prospective cohort study was conducted at the clinical base of the surgical center of the DNU "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" DUS (Kyiv) during 2020-2023. It included 301 patients who applied to the Center for ultrasound-diagnosed submucosal uterine fibroids. The inclusion criterion for the study was visualization during vaginal scanning of a myomatous node of type O or I according to FIGO aged 19 to 45 years. Hysteroscopic myomectomy was used to treat submucosal leiomyoma in all patients. Depending on the tactics of further management, the patients were divided into 2 groups. 121 patients of the main group in the postoperative period received complex rehabilitation therapy, 100 patients of the comparison group did not receive additional treatment after surgery. 80 women who applied to the Center for a planned preventive examination formed the control group. The proposed complex of rehabilitation therapy included: a drug with antiproliferative action (indinol-3-carbinol) 200 mg per day in two doses from

the 4th day after surgery for 3 months; anti-inflammatory and immunomodulatory action (glutoxim) intramuscularly 1 ampoule (30 ml) per day, for 10 days from the 1st day after surgery; NO - donor angioprotector (L-arginine) orally 1 sachet 3 g 2 times a day, 14 days after surgery, for 1 month, then 1 sachet 1 time a day for 2 months.

At the first stage of the study, the structure of complaints of patients with submucosal uterine fibroids was analyzed – abnormal uterine bleeding, algodysmenorrhea impaired fertility, miscarriage. The frequency of these complaints in women of the control group was studied by active questioning. The predominant localization of the myomatous node (anterior, posterior or lateral wall of the uterus), the prevalence of other uterine pathology among women of the main group and the comparison group were analyzed.

In all patients at inclusion in the study, and in patients of the main group and the comparison group 3 and 6 months after surgery, a microscopic examination of vaginal discharge was performed according to the Hay-Ison criteria, the content of local immunity factors - interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), lactoferrin and secretory inhibitor of leukocyte proteinase (SILP) in cervical mucus by enzyme-linked immunosorbent assay. In all patients, on the 3rd-5th day of the menstrual cycle closest to the visit, the concentration of reproductive hormones was determined – prolactin, estradiol, total testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), as well as sex hormone-binding globulin (SHBG), on the 21st day of the same menstrual cycle – the content of progesterone. Repeated determination of all the listed hormones in patients of the main group and the comparison group was performed 3 and 6 months after surgery. Hormonal research was performed by the method of electrochemiluminescent analysis. The effectiveness of the proposed treatment algorithm from a clinical point of view was assessed according to the criteria of restoration of menstrual and reproductive function 3 and 6 months after treatment. Thus, menstrual function was assessed by the presence of abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea, restoration of fertile function was assessed by spontaneous pregnancy within 12 months of surgery, or pregnancy using ART in women of the main group and the comparison group, the presence of complications such as spontaneous miscarriage, missed miscarriage, hemorrhagic discharge up to 6 weeks and between 6 and 12 weeks in the main group and the comparison group.

Results and their discussion. The most common complaints of patients with submucosal uterine fibroids are abnormal uterine bleeding, both due to prolonged duration (58%) and greater intensity (81%), pain syndrome with a strength of 5 or more points (79%), and more than 7 points (27%), the need to take painkillers for more than 2 days (73%) and more often than twice a day (85%), infertility (68%) and unsuccessful ART attempts in the past (48%), and a history of pregnancy termination (38%). The somatic history of patients with submucous uterine fibroids is characterized by a higher frequency of metabolic syndrome (25% vs. 12% in healthy women), insulin resistance (33% vs. 10%), hypertension (18% vs. 6%), autoimmune thyroiditis (24% vs. 6%), subclinical hypothyroidism (25% vs. 8%), and clinically pronounced hypothyroidism (11% vs. 2%). The gynecological history of women with submucous uterine fibroids is characterized by early menarche (50% vs. 18% in the group of healthy women), short intermenstrual interval (29% vs. 8%), heavy menstrual bleeding (70% vs. 14%), associated anemia (75% vs. 12%), sexually transmitted diseases (33% vs. 8%), bacterial vaginosis (44% vs. 6%), aerobic nonspecific vaginitis (23% vs. 2%), intraepithelial cervical lesions (26% vs. 10%).

The most common concomitant endometrial changes on the background of submucosal uterine fibroids were hyperplastic endometrial polyp (16% in the main group and 12% in the comparison group), simple endometrial hyperplasia without atypia (28% and 30%), complex endometrial hyperplasia without atypia (16% and 18%). In patients with submucosal uterine fibroids after hysteroscopic removal, changes in hormonal regulation persist for 6 months, which contribute to tumor recurrence and also have an adverse effect on the implementation of reproductive function. They consist of increased estradiol (60.3 pg/ml after intervention, 67.9 pg/ml after 3 months and 69.2 pg/ml after 6 months), total testosterone (4.0 nmol/l, 3.9 nmol/l, 4.3 nmol/l respectively), prolactin (39.3 ng/ml, 42.8 ng/ml and 40.6 ng/ml respectively), decreased progesterone (13.5 nmol/l, 14.6 nmol/l and 12.8 nmol/l respectively), imbalance of gonadotropic regulation in the form of an increased FSH/LH ratio (2.9 after intervention and 2.29 after 6 months).

By the use of the proposed complex treatment, after 6 months, a decrease in estradiol content was recorded (from 62.5 pg/ml after the intervention to 39.5 pg/ml after 3 months

and 34.3 pg/ml after 6 months), total testosterone (3.6 nmol/l, 2.0 nmol/l and 1.7 nmol/l, respectively), prolactin (45.7 ng/ml, 25.7 ng/ml and 18.7 ng/ml, respectively), an increase in progesterone concentration (10.3 nmol/l, 20.8 nmol/l and 24.7 nmol/l), normalization of the FSH/LH ratio (from 2.76 after the intervention to 0.87 after 6 months). Such changes allow not only to prevent tumor recurrence and increase the effectiveness of infertility treatment.

In patients after hysteroscopic myomectomy revealed the preservation of high cervical concentrations of IL-6 (345 pg/ml after the intervention and 234 pg/ml after 6 months), a decrease in the concentration of secretory leukocyte proteinase inhibitor (284.9 pg/ml and 194.2 pg/ml, respectively), which did not reach the level of the healthy group (125.8 pg/ml), a decrease in the content of lactoferrin, but not to the level of the control group (28.4 ng/ml and 9.4 ng/ml, respectively, in the control group - 3.1 ng/ml), an increase in the content of anti-inflammatory IL-10 (34.3 pg/ml and 54.2 pg/ml, respectively), but not to the level of the control group (75.8 pg/ml).

The use of an improved treatment algorithm allows, after 6 months, to effectively reduce the content of IL-6 (from 357.9 pg/ml after the intervention to 156.9 pg/ml after 6 months) to the control group (145.3 pg/ml), lactoferrin (27.4 ng/ml and 3.6 ng/ml, respectively, and 3.1 ng/ml in the control group) and secretory leukocyte proteinase inhibitor (from 274.2 pg/ml to 124.9 pg/ml, respectively, 125.8 pg/ml in the control group) and increase the content of pro-inflammatory IL-10 (37.6 pg/ml and 76.8 pg/ml, respectively) to the control group (75.8 pg/ml).

Patients with submucosal uterine fibroids after surgery are characterized by progression of the inflammatory process in the vagina, in particular, an increased number of leukocytes in the discharge was detected in 28.0% of cases after 3 months and in 40% – after 6 months (in the control group – 13.8% and 16.3%, respectively), an increase in the frequency of bacterial vaginosis to 27% after 3 months (11.3% in the group of healthy women) and aerobic vaginitis to 16.0% after 6 months (6.3% in the group of healthy women).

Against the background of the use of the proposed treatment complex, patients during 6 months of observation after hysteroscopic myomectomy maintained a

predominantly normal number of leukocytes in vaginal discharge – in 47.1% (in the control group 47.5%), the first degree of vaginal microbiocenosis in 73.6% of cases (in the control group 75.5), a slight frequency of laboratory-detected bacterial vaginosis – 9.1% and aerobic vaginitis – 6.6% (in the control group 8.8% and 6.7%, respectively).

Despite the removal of the tumor, patients after 6 months note the resumption of abnormal uterine bleeding (complaints of prolonged menstruation in 25%, heavy menstrual bleeding in 15%, prolonged hemorrhagic discharge after menstruation in 14% and intermenstrual bleeding in 8%), increased pain syndrome accompanying menstruation (77% rated it at 5 or more points, 36% took painkillers for more than 2 days). The appointment of the proposed complex allows to maintain the frequency of complaints of prolonged uterine bleeding within 5.8%, heavy bleeding – 3.3%, pain syndrome over 5 points – 46.2% and the need to take analgesics for more than 2 days in 11.6%.

The use of the proposed treatment complex after hysteroscopic myomectomy allows to increase the frequency of spontaneous pregnancy to 40.5% and effective use of ART to 38.0% (in the myomectomy only group 13.0% and 30.0%, respectively), reduce the frequency of abortion in the first trimester to 5.3% and the threat of abortion to 16.9% (in the comparison group 32.5% and 34.9%, respectively).

Keywords: hysteroscopic myomectomy, uterine leiomyoma, pelvic surgery, FSH, LH, prolactin, estradiol, progesterone, IL-6, 8, lactoferrin, leukocyte proteinase secretory inhibitor, abnormal uterine bleeding, infertility, assisted reproductive technologies, reproductive health, reproductive function, reproductive system.

Перелік опублікованих праць

1. Литвак О. О., Кладієв В. М. Відновлення репродуктивної функції ендометрію після гістероскопічної міомектомії. Клінічна та профілактична медицина. 2023. №2 (24). С 26-32. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.04)
2. Кладієв В. М. Гормональний статус пацієнток після гістероскопічної міомектомії. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2024. №1 (53). С 25-29. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(53\).2024.315223](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(53).2024.315223)

3. Кладієв В. М., Шалько М. Н. Локальний імунний статус пацієнток після гістероскопічної міомектомії та способи його корекції. Клінічна та профілактична медицина. 2024. №6 (36). С.78-84. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.11>
4. Lytvak O, Kladiev V. Aanalysis of treatment effectiveness and recurrence-free course in patients with combined pathology (uterine fibroids and adenomyosis) Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 10, October 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СУБМУКОЗНОЇ МІОМИ МАТКИ (огляд літератури)	23
1.1 Поширеність проблеми субмукозної міоми матки	23
1.2 Гормональні зміни, що супроводжують міому матки	31
1.3 Можливості гормонального лікування лейоміоми матки	35
1.4 Хірургічні методи лікування субмукозної міоми матки та відновлення репродуктивної функції	41
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Дизайн дослідження	53
2.2 Методи дослідження	56
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	69
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК	69
3.1 Характер скарг у пацієнток з субмукозною міомою матки	69
3.2 Соматичний анамнез пацієнток з субмукозною міомою матки	73
3.3 Гінекологічний анамнез пацієнток з субмукозною міомою матки	82
3.4 Патологія ендометрію у пацієнток з субмукозною міомою матки	87
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ НА ЛАБОРАТОРНОМУ РІВНІ	92

4.1 Зміни концентрації статевих гормонів на тлі запропонованого лікування	92
4.2. Зміни локального цервікального імунітету на тлі запропонованого лікування	101
4.2 Мікробіоциноз вагінальних виділень у жінок після консервативної міомектомії	107
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ	115
5.1 Ефективність відновлення менструальної функції	115
5.2. Ефективність відновлення репродуктивної функції	122
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	127
ВИСНОВКИ	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	149
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВМК – внутрішньоматковий контрацептив
- ГЗСГ – глобулін, що зв’язує статеві гормони
- ГК – група контролю
- ГнРГ – гонадотропін-рилізінг гормон
- ДГЕА-С – дигідроепіандростерону-сульфат
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- ЗПСШ – збудники, що передаються статевим шляхом
- ІВТ – індекс вільного тестостерону
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІЛ – інтерлейкін
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- НСПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
- РЦУ – ранні цервікальні ураження
- СІЛП – секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази
- ФСГ – фолікулстимулюючий гормон

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною малого таза у жінок, яка вражає >60% пацієнтів віком 30-44 років. За даними Vilos G.(2015), серед жінок віком старше 50 років лейоміому матки мають понад 70%, 20-50% з них з симптомами, що спричиняють важкі медичні, соціальні та економічні наслідки [149]. Лейоміома матки у значній кількості випадків перебігає безсимптомно і може бути виявлена випадково за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження або магнітно-резонансної томографії. Проте приблизно в 30% випадків лейоміома матки впливає на якість життя та здоров'я жінки, причому аномальні маткові кровотечі та рясні менструальні кровотечі є найпоширенішими скаргами, поряд із залізодефіцитною анемією. Медикаментозне лікування аномальної маткової кровотечі, пов'язаної з лейоміомою, включає симптоматичні засоби, такі як нестероїдні протизапальні препарати та транексамова кислота, і гормональну терапію, включаючи комбіновані оральні контрацептиви, агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, внутрішньоматкові системи з левоноргестрелом, селективні модулятори рецепторів прогестерону та інгібітори ароматази [147]. Хірургічні варіанти включають лікування, що зберігає фертильність, наприклад міомектомію, або неконсервативні варіанти, такі як гістеректомія, особливо у жінок у період перименопаузи, які не реагують на жодне лікування. Також доступні радіологічні втручання: емболізація маткової артерії, фокусований ультразвук високої інтенсивності або фокусований ультразвук під контролем магнітного резонансу та радіочастотна абляція.

Попри ставлення до консервативної міомектомії як до радикального методу лікування міом матки, відновлення репродуктивної функції після такого втручання залишається актуальним питанням. Коливання концентрації репродуктивних гормонів, оваріальна дисфункція як сприяють рецидиву міоми матки, так і виступають перешкодою реалізації репродуктивної функції [53, 138]. Наявність

пухлинного утворення та оперативне втручання в порожнину матки чинять потужний вплив на імунну відповідь. Локальний цервікальний імунітет відіграє важливу роль як підтримці нормального стану цервікального епітелію [10], так і процесах зачаття та виношування вагітності [2, 6].

Виходячи з окресленого, запропонована для дослідження тема оптимізації відновлення репродуктивної функції після жінок з гістероскопічного оперативного втручання з приводу міоми субмукозної локалізації є актуальною.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика за темою «Оптимізація відновлення репродуктивної функції у жінок після міомектомії» (N державної реєстрації 0125U000777).

Мета дослідження –удосконалити відновлення репродуктивної функції у жінок після гістероскопічної міомектомії шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму їх корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність скарг у пацієнток з субмукозною міомою матки.
2. Вивчити соматичний та гінекологічний анамнез жінок з лейоміомою матки субмукозної локалізації.
3. Дослідити особливості локалізації субмукозної міоми матки, а також супутню їй патологію ендометрію та міометрію.
4. Вивчити гормональний статус пацієнток з субмукозною міомою матки та вплив на нього запропонованого лікування.
5. Вивчити локальний імунний статус жінок з субмукозною міомою матки та вплив на нього запропонованого лікування.

6. Дослідити зміни біоценозу піхви в жінок з субмукозною міомою матки вплив на них запропонованого лікування.
7. Проаналізувати вплив запропонованого лікувального комплексу після гістероскопічної міомектомії на менструальну та репродуктивну функцію.

Об'єкт дослідження. Менструальна та репродуктивна функція у жінок після гістероскопічної міомектомії.

Предмет дослідження. Соматичний та репродуктивний анамнез, гормональний та локальний імунний статус, біоценоз піхви у жінок з субмукозною міомою матки.

Методи дослідження: загальноклінічний, анамнестичний, мікроскопічний, гістологічний, імуноферментного аналізу, електрохемілюмінсцентного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше проведено аналіз структури скарг пацієнток з субмукозною міомою матки, вказано на домінування не лише аномальних маткових кровотеч, але і альгодисменореї та порушення фертильності, а також наявності супутньої патології ендометрію, виявленої при гістероскопічному дослідженні, з позицій потенціювання впливу на клінічні симптоми.

Вперше досліджено особливості локального імунного статусу цервікального слизу після гістероскопічної міомектомії, а саме тривале домінування різного походження запальних чинників, які, з-поміж іншого, чинять негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції. З нових позицій розглянуто особливості біоценозу піхви у жінок з субмукозною міомою матки з огляду на порушення фертильності. Новими є дані щодо гормонального статусу жінок після субмукозної міомектомії та їх динаміки протягом 6 місяців від втручання, а також можливостей терапевтичного впливу для відновлення репродуктивної функції.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення наведених в дисертаційній роботі результатів полягають у обґрунтуванні ретельного моніторингу менструальної та репродуктивної функції у жінок після гістероскопічної міомектомії через стійкі зміни гормонального та локального імунного статусу.

Обґрунтовано ефективність запропонованого комплексу післяопераційного лікування пацієнток після консервативної міомектомії, що дозволяє нормалізувати менструальний цикл, зменшити больовий синдром, реалізувати репродуктивну функцію шляхом покращення гормональної регуляції та балансу про- та протизапальних чинників в цервікальному слизі.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом спільно з науковими керівниками було обрано тему дослідження, для чого було проведено широкий огляд присвяченій темі літератури, сформульовано актуальність, розроблено науковий план, мету та завдання роботи. Для виконання поставлених завдань спільно з науковими керівниками розроблено дизайн дослідження та обрано методи, що в ньому застосовано. Самостійно дисертантом виконано огляд сучасних публікацій, що є присвяченими питанню патогенезу міоми матки в цілому та особливостям клінічних проявів та можливостям лікування міоми матки субмукозної локалізації. Дисертант брав участь у частині гістероскопічних міомектомій, післяопераційному веденні всіх пацієнток, що взяли участь у дослідженні. Пізніше контролем керівників виконано лабораторну частину дослідження. Дисертантом підготовлено до публікації статті, в яких оприлюднено результати дослідження. Самостійно автором написано та оформлено текст дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, 2022, 2023, 2024. Положення дисертації

оприлюднено на Науково-практичній конференції за участю молодих вчених «Сучасні аспекти розвитку персоніфікованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє» 01-02 листопада 2023 року та на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Організаційні та клінічні аспекти пацієнт-орієнтованого підходу до лікування та реабілітації в сучасних умовах» 29-30 травня 2024 р.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 3 статті у спеціалізованих виданнях ДАК України, дві з них – у виданні, що входить до системи цитування SCOPUS, 1 тези у міжнародному виданні

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладено на 169 сторінках друкованого тексту, вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису дизайну, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 34 таблицею та 2 рисунками. Перелік літератури містить 164 джерела, його викладено на 18 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СУБМУКОЗНОЇ МІОМИ МАТКИ (огляд літератури)

1.1. Поширеність проблеми підслизової міоми матки

Лейоміома матки – найбільш поширена солідна пухлина органів малого тазу. Ще 1981 року V.Butram et R.Reiter зазначили, що одна з 4 жінок в світі має лейоміому матки, а 20-50% з них мають симптоми, тяжкість яких залежить від кількості вузлів, їх розмірів та локалізації [32]. 70% жіночого населення світу протягом репродуктивного періоду мають міому матки, серед темношкірого насеелення ця частота сягає 80% [59]. За даними Y.Zhang et al (2018) частота лейоміоми матки серед жінок віком 30-50 років (тобто в період активної репродукції) сягає 20-25%. Абсолютна більшість пухлин мають доброякісну структуру, але 0,4-0,8% мають злоякісні зміни [163].

Дослідження білих та афроамериканських жінок у США показало, що до 50 років майже 70% перших і понад 80% останніх матимуть міому матки, яку можна виявити за допомогою ультразвукового дослідження, у більшості випадків вони не будуть симптоматичними. Однак у віці тридцяти та сорока років до 35% цих білих жінок і 50% афроамериканок відчуватимуть симптоми [18].

Залежно від ступеня інтрамурального ураження підслизові міоми поділяються на типи 0, 1 і 2 за системою класифікації Європейського товариства гістероскопії та Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO). Тип 0 — це міома на ніжці без інтрамурального розширення, тип 1 поширюється на міометрій менше ніж на 50%, а тип 2 — щонайменше на 50% у міометрій [99].

Механічний ефект, спричинений викривленням порожнини ендометрію підслизовою міомою, є провідною причиною непліддя [28], деякі дослідження виявили негативну кореляцію між інтрамуральною міомою та фертильністю, особливо у пацієнтів, які дотримуються допоміжних репродуктивних методів, спричинений зміною анатомії міометрія, але це може бути не єдиним відповідальним механізмом [39]. Крім того, розмір міоми може впливати на ступінь зміни форми порожнини матки. Встановлено, що більші підслизові міоми

діаметром понад 4 см є відповідальними за зміну процесу імплантації, зокрема у випадках штучного запліднення [127].

Розташування лейоміом, пов'язане з порожниною ендометрію, також сприяє зміні середовища матки щодо запліднення та імплантації бластоцисти, цей аспект особливо досліджено у випадках невдалих допоміжних репродуктивних методів [125]. Лейоміоми, розташовані на передній стінці, впливають на ранню вагітність, збільшуючи частоту абортів. Крім того, виявлено, що міоми, розташовані в стінці маткового дна, збільшують частоту передчасних пологів [83].

Місцеві функціональні зміни, що спостерігаються у випадках лейоміоми матки, особливо підслизової та інтрамуральної міоми, представлені підвищеною скорочувальною здатністю матки, яка перешкоджає перенесенню ембріона/міграції гамет та імплантації ембріона та ремоделюванню кровопостачання ендометрію, що призводить до атрофії залоз, хронічної запальної реакції і виразка ендометрію, що зрештою призводить до невдачі імплантації або ранньої втрати вагітності [114].

Зміна експресії генів через надмірне розтягнення стінок матки, спричинене, зокрема, інтрамуральними міомами або міомами з вираженим інтрамуральним компонентом, знижує сприйнятливість ендометрію, як це спостерігалось під час вікна імплантації. Гени гомеобоксу А, які експресуються на рівні жіночих репродуктивних шляхів і беруть участь в імплантації, мають знижену експресію у пацієнтів з безпліддям і лейоміомою матки, а також пов'язані з повторною невдачею імплантації у пацієнтів, які використовують допоміжні репродуктивні технології [145].

Біохімічні зміни, які виникають при наявності лейоміоми матки, численні та різноманітні. Раніше повідомлялося про низькі рівні інтерлейкіну (IL)-10 і глікоделіну в середньо-лютеїнових припливах матки у пацієнтів з лейоміомами [114]. Ці цитокіни беруть участь у процесі імплантації під час вікна імплантації, і більш низькі рівні можуть змінити цей механізм [66]. Фактор некрозу пухлини (TNF)- α , імуномодулюючий цитокін, який відіграє роль в апоптозі клітин міоми, виявляється у вищих концентраціях у припливах матки пацієнток з міомою та в

аналізі сироватки крові, також бере участь у передімплантаційному розвитку ембріона, трофобласта. регуляція інвазії та імунологічна втрата вагітності [47]. Трансформуючий фактор росту- β , паракринна молекула, що секретується та надмірно експресується у міомі матки, пов'язана з порушенням сприйнятливості ендометрію та децидуалізації, що призводить до ранньої втрати вагітності [48]. Фактор росту фібробластів, прозапальний медіатор із підвищеними значеннями в сироватці крові у пацієнтів з лейоміомою матки, також пов'язаний із безпліддям і репродуктивною недостатністю [94].

Основні методи діагностики лейоміоми матки представлено двовимірним трансвагінальним ультразвуковим дослідженням, гістероскопією (для підслизової міоми), комп'ютерною або магнітно-резонансною томографією, жоден з яких не вважається «золотим стандартом» для цієї діагностики, і кожен які мають свої переваги та обмеження. У діагностиці підслизової лейоміоми було визначено, що двовимірна соногістерографія з фізіологічним контрастом є високочутливим діагностичним методом для цієї патології, який може стати діагностичним методом першої лінії [24].

Результати досліджень показують, що стовбурові клітини, фактори росту, генетичні та епігенетичні фактори, стероїдні гормони яєчників, цитокіни та хемокіни, а також компоненти позаклітинного матриксу є критичними факторами, залученими до розвитку та росту лейоміоми [21]. Модель патогенезу лейоміоми матки викликає генетичну трансформацію однієї стовбурової клітини міометрія у клітину, що ініціює пухлину, тобто стимулює та підтримує клональний ріст. Це характеризується збільшенням розміру та кількості клітин, а також інтенсивними формуванням компонентів позаклітинного матриксу під впливом ендокринних, аутокринних і паракринних факторів росту та сигналізації рецепторів гормонів [159]. Ріст лейоміоми змінює механічні властивості тканини матки, що призводить до зниження скоротливої здатності стінки, збільшення жорсткості міометрія. Такі зміни впливають на реалізацію біологічних функцій матки, таких як регуляція менструальної кровотечі та процеси, що лежать в основі імплантації [103].

Лейоміома матки має негативний вплив і на нормальний ендометрій, модифікуючи архітетектоніку судин, порушуючи нормальну скорочувальну здатність і змінюючи вироблення ангіогенних факторів, таких як фактор росту ендотелію судин (VEGF), цитокіновий фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), хемокіни та фактори росту, такі як трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), основний фактор росту фібробластів (BFGF), епідермальний фактор росту (EGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [66]. Крім того, було запропоновано декілька механізмів, які пояснюють вплив міоми на фертильність. До них відноситься простий фізичний опір через погіршення або перешкоджання транспорту гамет або ембріонів, перешкоджання імплантації, прискорення перистальтики міометрія в середині лютетінового періоду та підвищення рівня пролактину та ароматази в середовищі [12]. Однак найбільш переконливі докази, ймовірно, пов'язані з негативним впливом секретому міоми на сприйнятливість ендометрія [116]. Один із цих механізмів включає функцію кісткового морфогенетичного білка 2 (BMP-2), критичного фактора в процесі імплантації ембріона [12]. BMP-2 є фактором росту, який належить до надродини TGF- β , регулює проліферацію та диференціацію клітин. Культура мишей, позбалена гену BMP-2, є неплідною [79]. Було показано порушення активності BMP-2 у клітинах ендометрію жінок з лейоміомою матки через надмірну секрецію TGF- β , що блокує TGF- β запобігає репресії рецепторів BMP-2 і відновлює стимульовану BMP-2 експресію гомеобоксу A10 (HOXA10) і інгібіторного фактора лейкемії (LIF) у стромальних клітинах ендометрію (43). HOXA10 є транскрипційним фактором, який регулюється естрогеном і прогестероном та має важливе значення для реципрокності ендометрію [23], тоді як LIF є важливим ендометріальним біомаркером здатності до імплантації [58]. У жінок з лейоміомою матки, експресія обох факторів в ендометрії є зниженою [112, 130].

Kabodmehri R. et al. (2022) провели проспективне дослідження типу «випадок-контроль», до якого ввійшли жінки з субмукозною, інтрамуральною та субсерозною міомою репродуктивного віку. У всіх учасниць дослідження було виконано гістологічне дослідження ендометрію. 39% (38 із 97) зразків виявила

явища хронічного ендометриту, ця частота була значно вище у жінок з субмкозною локалізацією міоми (64%), ніж при всіх інших локалізаціях міоми [73].

Механізми патогенезу гормонзалежних пухлин та гіперпластичних процесів жіночих статевих органів, продовжують зберігати свою актуальність. Досі відсутня згода науковців щодо питання гормонозалежності міоми матки. Прихильники такої залежності спираються на відсутності пухлини у дівчаток до менархе, максимальному прогресі пухлин протягом репродуктивного віку та закономірний регрес в постменопаузі, а також на ефективності призначення агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), що уповільнює зменшення розмірів пухлини, та зростанні проліферативної активності тканини міоми на тлі призначення комбінації естрогенів та прогестинів. Аргументи проти такої залежності базуються на тому, що концентрація статевих стероїдів, досліджена у у пацієнток із лейоміомою матки, переважно перебуває у межах референтних значень відповідного віку, а гіперестрогенія на тлі ановуляції не спричинює збільшення розмірів міоми [9].

2,8% вагітних мають лейоміому матки, проте серед пацієнток, у яких вагітність настала шляхом допоміжних репродуктивних технологій ця частота сягає 12,6%, а у разі застосування донорської яйцеклітини – навіть 25% [76].

Хоча більшість випадків міоми матки мають безсимптомний перебіг, до 30% пацієнток мають різного ступеню тяжкості – від аномальних маткових кровотеч з анемією, болю та тяжкості в тазу та в спині до нетримання сечі, закріпів та порушення фертильності [59].

За даними J Bosteels et al.(2018), від 10 до 20% всіх випадків неплідності є асоційованими з патологією матки, серед якої міома матки [25].

До типових ускладнень міоми в пологах належать передчасне розродження, аномальна плацентація, недостатній прогрес пологів та післяпологова кровотеча [78].

Roşu G. et al. (2021) досліджували зв'язок між різними характеристиками підслизової міоми (зокрема, розташуванням і розмірами) та фертильністю (народжуваність, рання втрата вагітності). Вони встановили, що субмукозні та

інтрамуральні міоми є факторами ризику зниження народжуваності порівняно з субсерозними міомами ($P=0,02$, $BP=2,58$, 95% ДІ 1,03–6,47; $P=0,005$, $BP=1,18$, 95% ДІ 1,02–1,35, відповідно). Крім того, лейоміоми типу 2 є факторами ризику низької народжуваності порівняно з міомами G0 та G1 ($P=0,01$, $BP=1,95$, 95% ДІ 1,05–3,60). Крім того, наявність субсерозної міоми була пов'язана зі збільшенням частоти втрати вагітності на ранніх термінах ($P=0,01$, $BP=2,14$, 95% ДІ 1,05–4,35) [123].

T. Rafnar et al. (2018) провели мета-аналіз двох загальногеномних досліджень асоціації лейоміоми в європейських жінок (16 595 жінок з лейоміомою і 523 330 здорових жінок). Було виявлено 21 варіант мутацій у 16 локусах, які визнано асоційованими із захворюванням. Раніше повідомлялося, що п'ять варіантів надають ризик розвитку різних злоякісних або доброякісних пухлин (rs78378222 в TP53, rs10069690 в TERT, rs1800057 і rs1801516 в ATM і rs7907606 в OBFC1), а чотири сигнали знаходяться у встановлених локусах ризику для патологічних станів, пов'язаних з гормонами, як то ендометріоз та рак молочної залози, на 1q36,12 (CDC42/WNT4), 2p25,1 (GREB1), 20p12,3 (MCM8) і 6q26,2 (SYNE1/ESR1). Полігенна оцінка лейоміоми, обчислена комп'ютеризованою методикою, значно корелює з ризиком раку в популяції Ісландії. Більшість з проаналізованих мутацій є реалізованими через підвищену активність гену рецепторів естрогенів типу 1. Отримані результати підтверджують уявлення про генетичне походження лейоміоми, яке є спільним для інших доброякісних і злоякісних пухлин, і підкреслюють роль гормонів у зростанні лейоміоми.

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази – особливий учасник запальної реакції, що відіграє свою роль переважно на поверхні слизових оболонок [107]. Про важливість його участі в реалізації запальної реакції свідчать результати дослідження V. Dudnyk et V. Pasyk (2021) [51]. Досліджуючи цитокіновий профіль дітей різного віку з пневмоніями, вони показали, що вміст СІЛП прямо корелює з системною концентрацією прозапальних ІЛ. Водночас було продемонстровано негативну кореляцію між вмістом СІЛП та маркерами цитолізу печінкової тканини, що вказує на ураження печінки в прогресі системної запальної реакції.

Лактоферин – з біологічної точки зору є білком, призначеним для транспортування заліза. Втім показано його зростання в цервікальному слизі жінок з непліддям нез’ясованого генезу. К. Середа (2023) показала вірогідне збільшення концентрації лактоферину у жінок з ранніми цервікальними ураженнями та супутнім непліддям, це зростання мало помітну кореляцію з вмістом прозапального ІЛ-6 [6].

Ожиріння безпосередньо пов’язане зі збільшенням споживання енергії та зниженням фізичної активності, займаючи п'яте місце серед причин смерті (20). Кілька досліджень показали, що ожиріння є значним фактором ризику розвитку міоми матки [137], що пояснюється метаболічними функціями жирової тканини. Жирова тканина виробляє та вивільняє різноманітні цитокіни та фактори росту, які беруть участь у регуляції різноманітних фізіологічних та патологічних процесів, включаючи імунітет та запалення [52]. Андрогени надниркових залоз переважно метаболізуються ароматазою в жировій тканині до естрогенів [31]. Ожиріння і особливо надлишок вісцерального жиру може бути доповнено зниженим виробленням глобуліну, що зв’язує статеві гормони, який зв’язує циркулюючі гормони, порушуючи гормональну активність по відношенню до чутливих тканин, і, таким чином, впливаючи на тонкий гормональний баланс в організмі [63]. Кожен кілограм надмірної маси тіла корелює з підвищеним ризиком розвитку міоми матки. Дослідження, проведене в Сполучених Штатах, показало, що жінки з діагностованою міомою матки мають більшу вагу, ніж жінки без міоми матки [129]. Крім того, збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на одну одиницю, більш високе співвідношення об’єму талії до стегон і відсоток жиру в організмі перевищує 30% підвищують ризик міоми матки [160]. Абдомінальний вісцеральний жир також підвищує цей ризик [67]. Недавній мета-аналіз 22 досліджень, включаючи 325 899 учасників і 19 593 випадків, виявив позитивний зв’язок між ожирінням і ризиком або поширеністю міоми [111].

Ожиріння є найбільш поширеним серед афроамериканців порівняно з іншими расовими та етнічними групами населення Сполучених Штатів, що сприяє підвищенню ризику розвитку міоми матки в афроамериканців [156]. Міома матки

частіше виникає у жінок із ожирінням у постменопаузі та тих, хто пройшов замісну гормональну терапію [132]. Крім того, жінки з ожирінням, у яких діагностовано діабет 2 типу, частіше розвивають міому матки, і це спостереження було пов'язане з підвищеними концентраціями інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) [108]. Інсулінорезистентність відіграє певну роль у розвитку міоми матки у жінок із ожирінням.

Основні епідеміологічні дослідження продемонстрували зворотний зв'язок між паритетом і міомою матки, що свідчить про захисний ефект [19]. Жінки, що не мали пологів, частіше страждають від міоми матки, ніж багатоплідні жінки [23], а кожна наступна дитина може знизити ризик цієї патології [111]. Цей аналіз дослідження ґрунтувався на даних США, які потребують подальшого дослідження щодо різниці в расовій та етнічній приналежності в інших країнах. Вплив стероїдних гормонів під час вагітності та різке ремоделювання тканин міоми матки [19].

Cheng J. et al. (2024) для оцінки скоригованого зв'язку між міомою матки та бактеріального вагінозу використовували моделі багатовимірної логістичної регресії. Зі 189 пацієток з міомою матки особи з бактеріальним вагінозом частіше мали підслизову міому порівняно з пацієнтами без вказаних змін бактеріального вагінозу (28,3% проти 10,5%, $P = 0,003$). Імовірність подальшого діагностування бактеріального вагінозу була вищою серед пацієнтів із підслизовою міомою порівняно з пацієнтами з міомою інших локалізацій (співвідношення шансів: 3,0, 95% ДІ: 1,3–7,1). Пацієнтки з бактеріальним вагінозом також продемонстрували вищу ймовірність аномальної маткової кровотечі (65,5% проти 26,3%, $P < 0,001$) та анемії (52,2% проти 30,3%, $P = 0,003$) [38].

Таким чином, субмукозна міома матки має широкий спектр патогенетичних механізмів та впливу на фертильність.

1.2 Гормональні зміни, що супроводжують міому матки

Хоча провідні причини міоми невідомі, накопичені епідеміологічні, клінічні та експериментальні дані підтверджують ключову роль стероїдних гормонів яєчників у зростанні та патогенезі пухлини [14]. Як стероїдний гормон, прогестерон відповідає за підготовку/підтримання ендометрія до вагітності та контроль менструального циклу. Важливо відзначити, що дія прогестерону є комплексною і включає взаємодію з рецепторами, факторами транскрипції, білками-кіназами, факторами росту та численними аутокринними та паракринними факторами. Дослідження показали, що естроген переважно підвищує чутливість тканин до прогестерону шляхом посилення чутливості рецепторів прогестерону [46]. Залишаються суперечливі результати щодо стимулюючої чи інгібуючої дії прогестерону на формування та прогресування лейоміоми матки, оскільки механізми дії прогестерону не є остаточно вивченими. Прогестерон модулює фізіологічні процеси за допомогою двох дій, які є класичними та некласичними. Класичні дії опосередковуються ядерними рецепторами прогестерону. Ці рецептори представлено двома добре описаними ізоформами – PR-A і PR-B, які, як було показано, мають вищу експресію в тканині лейоміоми порівняно з прилеглим міометрієм [57]. Некласичні дії прогестерону опосередковуються без'ядерним рецептором прогестерону, що належить до сімейства мембранно-асоційованих рецепторів прогестерону (MAPR). Ізоформи його включають компоненти рецептора прогестерону 1 (PGRMC1) і PGRMC2, які експресуються в кількох репродуктивних органах, включаючи плаценту та яєчник. Поки що зв'язування прогестерону було перевірено лише для PGRMC1, хоча специфічні сайти зв'язування ще не ідентифіковані. Крім того, було показано, що PGRMC2 відіграє роль у децидуалізації матки [43].

Порушена передача сигналів прогестерону причинно пов'язана з багатьма репродуктивними захворюваннями, які призводять до зниження фертильності або безпліддя, включаючи лейоміому матки. Передача сигналів прогестерону через його рецептор може впливати на декілька шляхів і взаємодіяти з різними

молекулами, що, у свою чергу, стимулює клітини до формування пухлини за участю кількох механізмів.

Першим з них є стимуляція проліферації. Взаємодія прогестерону з його рецептором сприяє зростанню та проліферації міомних клітин через збільшення експресії ядерного антигену проліферуючих клітин, що збільшує як кількість міомних клітин, так і розмір фіброзних пухлин [69]. Вважається, що це досягається збільшенням експресії генів, що стимулюють ріст, і зменшенням експресії генів, що пригнічують ріст; наприклад, активація шляху мітоген-активованої протеїнкінази [98]. Крім того, індукована прогестероном індукція ядерної транслокації β -катеніну та транскрипційної активності його гетеродимерного партнера Т-клітинного фактора та їхнього цільового гена AXIN2 призводить до проліферації клітин популяції бічної популяції (Side population – SP) міоми [109]. Фенотип SP вперше було описано у кістковому мозку, де популяція соматичних стовбурових клітин була ідентифікована на основі їх здатності екструдувати ДНК-зв'язувальний барвник Hoechst 33342, явище, яке пов'язане з експресією касетного транспортера G2, що зв'язує АТФ. [72]. Вважається, що фенотип SP є універсальним маркером соматичних стовбурових клітин і використовувався для їх виділення з багатьох тканин дорослих, таких як міометрій, ендометрій і молочні залози [37]. Cervello I. et al. (2011) та Mas A. et al (2012) повідомляли, що клітини SP з тканини лейоміоми матки людини демонструють ключові ознаки клітин, що ініціюють пухлинний ріст [37, 90]. Крім того, шлях TGF- β регулює ріст і поділ клітин, а високі рівні TGF- β асоціюються з підвищеним ризиком розвитку міоми [81]. Було показано, що прогестерон збільшує вироблення TGF- β , що, у свою чергу, стимулює прогресування лейоміоми [41].

Наступним можливим патогенетичним впливом прогестерону на ріст міоми може реалізовуватись через пригнічення апоптозу. Апоптоз - запрограмована клітинна смерть — це механізм, за допомогою якого аномальні або пошкоджені клітини руйнуються в організмі. J. Kim et al. (2009) показали, що прогестерон пригнічує апоптоз у клітинах міоми, що може більше сприяти росту лейоміоми через індукцію експресії білка В-клітинної лімфоми (Bcl-) 2 ніж міометрій [74].

Крім того, Yin et al. виявили, що активований прогестероном рецептор зв'язується з промотором bcl-2 і посилює транскрипцію bcl-2 у первинно культивованих клітинах лейоміоми матки [161].

Прогестерон бере участь у регуляції цитокінового профілю. Цитокіни є сигнальними молекулами, які відіграють значну роль у регуляції росту міоми. Було показано, що прогестерон модулює вироблення цитокінів, таких як TNF- α та IL-6 [42]. Крім того, прогестерон підвищує регуляцію епідермального фактору росту, має мітогенну дію та стимулює експресію TGF- β 3; тим часом він знижує експресію інсуліноподібного фактору росту (IGF)-I через активацію рецептора прогестерона BB, водночас, взаємодія рецептора A пригнічує цю функцію [75]. З іншого боку, активатор рецептора NF- κ B (RANKL) нещодавно був ідентифікований як новий ген, що реагує на зв'язування прогестерону з рецепторами, який відіграє важливу роль у сприянні росту лейоміоми матки шляхом активації цикліну D1 [85]. Крім того, інгібітор сигналу RANKL RANK-Fc інгібував індуковану естрогеном і прогестероном регенерацію лейоміоми матки *in vivo*, що може забезпечити потенційну альтернативну терапевтичну стратегію [67].

Наступним можливим шляхом впливу прогестерону є вплив на процеси метилювання ДНК. Liu S. et al. (2019) засвідчили, що метилювання ДНК і мутація MED12 разом утворюють складну регуляторну мережу, яка впливає на експресію гена RANKL, опосередковану взаємодією прогестерону з його рецептором, відіграють важливу роль в активації проліферації стовбурових клітин і розвитку міомної пухлини [84]. Неонатальний вплив гербіцидів на основі гліфосату в експерименті змінював експресію та індукував гіперметилювання гена Ноха10 у тканині матки в ранньому віці та підвищив рівень співвідношення естрадіол/прогестерон у сироватці крові в середньому віці. Це вказує на домінування естрогенів і вважається фактором ризику гормонального канцерогенезу [20]. Більш детальне розуміння взаємодії прогестерону та метилювання ДНК в процесі диференціації стовбурових клітин лейоміоми матки розкриє нові механізми гормонозалежного росту пухлини [70].

Оскільки утворення нових кровоносних судин життєво важливе для доставки поживних речовин і кисню до пухлин, що ростуть, прогестерон може сприяти ангіогенезу через регуляцію судинного ендотеліального фактору росту, що стимулює ріст кровоносних судин. Kim M et al та ін. показали, що VEGF-A, який регулюється прогестероном, регулює ангіогенез матки та ремоделювання судин під час вагітності [75]. Більше того, аномальна васкуляризація лейоміоми разом із її аномальною гіпоксичною та ангіогенною реакцією може зробити її особливо вразливою до порушення її судинного постачання [141].

Позаклітинний матрикс — це складна мережа, що складається з масиву багатодомених макромолекул, організованих клітинно-тканинним способом, які забезпечують структурну підтримку клітин [162]. Саме аномальній будові позаклітинного матриксу приписують провідну роль у збільшенні розмірів пухлини. Показано, що зв'язок прогестерону з його рецептором призводить до активації матриксних металопротеїназ, які беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу [33]. Крім того, колаген є основним компонентом позаклітинного матриксу в лейоміомі матки і, отже, необхідний для її росту та стабільності, а прогестерон, як було показано, збільшує синтез колагену в клітинах міоми [159]. W. Qiang et al. (2014) показали, що надмірне виробництво позаклітинного матриксу регулюється стероїдними гормонами через зниження регуляції miR-29b [115].

ElSokary H. et al. (2020) вивчили вміст пролактину у жінок з лейоміомою матки, показавши його статистично значиме зростання при порівнянні з групою жінок без пухлини матки. Таке зростання не супроводжувалось зростанням частоти соматичних мутацій гену, що кодує структуру пролактину [53].

Гіперпролактинемія у жінок у перименопаузі часто супроводжується аменореєю, симптомами дефіциту естрогену та зниженням фертильності. Після виключення інших поширених причин і в контексті нормального МРТ гіпофіза гіперпролактинемія зазвичай вважається «ідіопатичною». Upreti R. et al. (2020) надали опис випадку, коли надмірна секреція пролактину була пов'язана з міомою матки, а після міомектомії гіперпролактинемія та її клінічні наслідки зникли. У 41-

річної жінки після 6 років вторинного безпліддя виникла вторинна аменорея, виражена галакторея та симптоми естрогенної недостатності. Рівні пролактину були стабільно підвищені (від 1300 мОд/л до 2100 мОд/л, референтний інтервал < 600 мОд/л), а повторне дослідження гіпофіза не показало аномалії гіпофіза. Рівні пролактину продемонстрували парадоксальне підвищення у відповідь на терапію агоністами дофаміну (від 2000 до 5900 мОд/л). Візуалізація показала міому матки, і пацієнтці була проведена міомектомія. Після міомектомії рівень пролактину став невизначеним, галакторея та симптоми дефіциту естрогену зникли, менструація відновилася, після чого настала запланована самотійна вагітність. Ектопічна секреція пролактину з міоми матки є рідкісною причиною гіперпролактинемії та може призвести до тих самих клінічних наслідків, що й гіпофізарні причини. Оскільки ектопічна секреція пролактину не знаходиться під пригнічуючим контролем дофаміну, вона зазвичай резистентна до терапії агоністами дофаміну або може підвищуватися у відповідь на неї. Перед встановленням діагнозу «ідіопатична» гіперпролактинемія слід розглянути ектопічні джерела пролактину [146].

Таким чином, міома матки супроводжується багаторівневими гормональними змінами, що посилює механічний вплив на порушення фертильності.

1.3 Можливості гормонального лікування лейоміоми матки.

Медикаментозне лікування аномальної маткової кровотечі, пов'язаної з лейоміомою, включає симптоматичні засоби, такі як нестероїдні протизапальні препарати та транексамова кислота, і гормональну терапію, включаючи комбіновані оральні контрацептиви, агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, внутрішньоматкові системи з левоноргестрелом, селективні модулятори рецепторів прогестерону та інгібітори ароматази. Крім того, слід брати до уваги лікування анемії, як наслідок гострої та хронічної кровотечі, із застосуванням замісної терапії препаратами заліза як під час медикаментозного лікування, так і до та після хірургічного втручання [147].

Кокранівський огляд був проведений у 2017 році з використанням даних 11 рандомізованих контрольованих досліджень і включав 1215 учасників дослідження. Він складався з п'яти досліджень міфепристону, чотирьох – уліпрісталу ацетату і двох – азоприснілу [100]. Симптоми, пов'язані з міомою, вимірювали за допомогою анкети якості життя, а також оцінювали менструальну кровотечу, тазовий біль та динаміку розміру міоми. Порівнюючи селективні модулятори рецепторів прогестерону з плацебо, шкала тяжкості симптомів, що оцінює кровотечу, тиск у черевній порожнині, частоту сечовипускання та втому, показала зниження в середньому на 20 балів після використання модуляторів рецепторів прогестерону. Однак під час досліджень не було статистичних змін щодо тазового болю. Усі дослідження, порівняно з плацебо, показали вирішальне зменшення міоми та об'єму матки після використання модуляторів рецепторів прогестерону. На відміну від них, при порівнянні леупроліду ацетату з плацебо, суттєвих відмінностей у симптомах між методами лікування не спостерігалось. Примітно, що саме леупроліду ацетат на той час був єдиним схваленим фармакологічним лікуванням для доопераційного гематологічного покращення у жінок з міомою і вважався єдиним стандартним препаратом для дослідження ефективності будь-яких нових препаратів [13].

У дослідженні Murphy A. et al. ще 1993 року було встановлено, що міфепристон був ефективним у лікуванні симптоматичної міоми у 10 пацієнтів, причому значне зменшення розмірів ураження ($49,0 \pm 9,2\%$) спостерігалось після 3 місяців терапії 50 та 25 мг на добу [101]. У нещодавньому систематичному огляді 2021 року розглянуто 11 досліджень із 902 учасниками з Китаю [128]. Оцінено ефективність традиційного китайського препарату відвару Сюефу Чжуйю в поєднанні з міфепристоном при лікуванні міоми. У групі комбінованого лікування спостерігалось значне зменшення об'єму міоми та зниження рівня естрадіолу, ЛГ, ФСГ і прогестерону порівняно з монотерапією міфепристоном.

Інший мета-аналіз також показав, що міфепристон здатний значно зменшити об'єм матки та міоми та зменшити пов'язані з цим симптоми, включаючи сильну менструальну кровотечу, дисменорею, тазовий біль і анемію. Було встановлено

оптимальну дозу від 2,5 до 5 мг/добу міфепристону протягом 3–6 місяців. Слід зазначити, що автори відзначають, що особливу увагу слід приділяти тривалому спостереженню за гіперплазією ендометрію [45].

У III фазі плацебо-контрольованого дослідження (NCT00133705) 5 мг/добу міфепристону вплинули на менструальну кровотечу, якість життя, біль і розмір матки у 42 жінок з клінічно вираженою міомою матки [56]. Після 26 тижнів спостереження розмір матки зменшився в середньому на 47%, а аменореї було досягнуто у 41% пацієнток із покращенням показників крові в групі міфепристону. Для порівняння, між 2,5 мг/день і 5 мг/день міфепристону (NCT01786226) було 78 і 94% жінок, які зазнали аменореї протягом 9-місячного періоду спостереження відповідно. Крім того, через 3 місяці спостереження об'єм міоми зменшився на 27,9 та 45,5%. Однак не було різниці в покращенні якості життя між двома досліджуваними групами міфепристону. Що стосується побічних ефектів, дві порівнювані дози (2,5 проти 5 мг/день) призвели до 9 і 16% повідомлених про припливи, тоді як 2 і 4% страждали від нудоти і блювоти відповідно. Печінкові ферменти були підвищені у 13 і 7% жінок відповідно. В дослідженні не було виявлено ознак гіперплазії ендометрію.

Уліпрісталу ацетат є найбільш відомим і перевіреним селективним модулятором рецепторів прогестерону [45]. Ефективність його щодо зменшення кровотечі порівнянна з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону, а симптоми менопаузи менш вірогідні через вплив на рівень естрадіолу. Кілька клінічних досліджень III фази оцінювали вплив уліпрістолу на жінок з міомою. Дослідження PEARL I (NCT00755755) вивчало ефективність 5 і 10 мг/день уліпрістолу порівняно з плацебо протягом 13 тижнів спостереження [49]. Зменшення крововтрати спостерігалось у 19, 91 і 92% жінок після прийому плацебо, 5 і 10 мг/добу уліпрістолу ацетату відповідно. Аменорея спостерігалася у 6, 73 і 82% пацієнток, які отримували плацебо, 5 і 10 мг/добу препарату відповідно. Об'єм міоми зменшувався на 3, 21 і 12% після застосування плацебо, 5 і 10 мг/добу прийому уліпрістолу. Не виявлено відмінностей у побічних ефектах або рівнях глюкози, естрадіолу, кортикотропіну чи пролактину.

У дослідженні PEARL II (NCT00740831) введення 5 і 10 мг уліпрістолу ацетату порівнювали з 3,75 мг лейпроліду ацетату протягом 3 місяців спостереження [50]. Не було виявлено відмінностей у зменшенні кровотечі, яка коливалася приблизно на 90% у групах. Спостерігалось дещо менше зменшення об'єму міоми, при цьому 36,42 та 53% пацієнтів отримували 5, 10 мг/добу уліпрістолу та лейпроліду ацетату відповідно. Побічні ефекти, такі як припливи, були значно вищими в групі пацієнтів після введення лейпроліду ацетату. Розширене дослідження PEARL III (NCT01252069) оцінювало безпеку прийому 10 мг/добу уліпрістолу ацетату з подальшим застосуванням норетистерону ацетату або плацебо, де пацієнтки отримували повторні періодичні (1–4 рази) курси уліпрістолу. Аменорея була присутня у 80–90% випадків, тоді як про тяжкі побічні явища, викликані лікуванням (головний біль, назофарингіт і біль у животі), повідомляли у восьми жінок (3,8%).

Дослідження PEARL IV (NCT01629563) оцінювало ефективність 5,10 мг/добу уліпрістолу ацетату протягом 12 тижнів спостереження. Подібні результати спостерігалися в дослідженнях PEARL I–III щодо аменореї, вагінальної кровотечі та зменшення об'єму фіброзної тканини. Полегшення болю, виміряне за середньою візуальною аналоговою шкалою болю, було зменшено з 40 до 6, незалежно від доз уліпрістолу. Коефіцієнт якості життя також значно покращився незалежно від дози препарату і жодних важливих побічних ефектів не було [50].

Дослідження PREMYA (NCT01635452) у Німеччині, Франції, Великобританії, Румунії, Португалії, Швеції, Польщі, Угорщині, Словенії та Австрії оцінювало безпеку, ефективність і якість життя після введення уліпрістолу ацетату протягом 15 місяців спостереження. Близько 40% учасників потребували хірургічного втручання. Навіть після закінчення лікування біль і якість життя були кращими [55]. У дослідженні VENUS I (NCT02147197) у США досліджували 5,10 мг/день уліпрістолу проти плацебо протягом 12 тижнів втручання та 12-тижневого спостереження без прийому препаратів [68]. Аменорея була присутня у 1,8, 47,2 і 58,3% пацієнток, які отримували плацебо, 5 і 10 мг/день уліпрістолу відповідно. Значного зменшення об'єму фіброміоми не спостерігалось, у групі плацебо він

збільшився на 7%. Дослідження VENUS II (NCT02147158) показало результати, подібні до аменореї, вагінальної кровотечі та зменшення об'єму міоми, що й у VENUS I. Не було виявлено жодних істотних відмінностей у побічних ефектах або модуляторів рецепторів прогестерону [84]. Тривале застосування цих препаратів може бути пов'язане з порушенням роботи печінкових ферментів і, рідко, з печінковою недостатністю; однак механізм, що лежить в основі такої індукованої печінкової токсичності, досі не повністю вивчений [104]. Кілька років тому було описано, що використання уліпрістолу ацетату спричиняло серйозні випадки ураження печінки, а деякі навіть призводили до трансплантації печінки. Ці випадки спонукали Європейське агентство з лікарських засобів обмежити його використання. Одне з пояснень причин ураження печінки полягає у наявності спільних структурних особливостей з іншими ідентифікованими гепатотоксичними препаратами, які впливають на ліпофільність і спричиняють інтенсивний метаболізм у печінці та тривалий період напіврозпаду фармакокінетики [97].

Іншим селективним модулятором рецепторів прогестерону є азоприсніл, який наразі оцінюється у двох плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях III фази (NCT00152269 та NCT00160381) [136]. Після порівняння плацебо з азоприснілом у дозах 10 мг/день і 25 мг/день протягом 12 місяців спостереження аменорея спостерігалася у 12, 78 і 93% жінок відповідно. Об'єм міоми зменшився на 48, 63 % після прийому 10 мг/добу та 25 мг/добу азоприснілу та збільшився на 16 % у групі плацебо. Рівень анемії знизився на тлі лікування, що вплинуло на якість життя включених пацієнтів. Ендоетрій був приблизно на 2 мм товще після 12 місяців лікування азоприснілом. Через 6 місяців лікування азоприснілом у дозі 10 мг/добу в групі лікування частіше виявляли гіперплазію без атипії. Через 9 місяців при застосуванні 25 мг/день була виявлена одна аденосаркома ендометрія низького ступеня.

Ефективність талапристону ацетату оцінювали в дозі 12,5, 25 або 50 мг/добу (90). У 30 жінок через 3 місяці спостерігалася зменшення об'єму на 10,6%, 32,6% і

40,3% відповідно порівняно з LA (32,6% зменшення) і плацебо (10,6% збільшення). Симптоми також були зменшені в групах дослідження.

Вілапризан — це нещодавно розроблений селективний модулятор рецепторів прогестерону, який був протестований у схемах 0,5 мг/день, 1 мг/день, 2 мг/день і 4 мг/день порівняно з плацебо в плацебо-контрольованому дослідженні фази II під назвою ASTEROID 1 (NCT02131662) [27]. Статус аменореї, який визначається як відсутність запланованої або позапланової кровотечі/кров'янистих виділень після закінчення початкового епізоду кровотечі до кінця лікування, досягався у 87–92% пацієнтів після застосування ≥ 1 мг вілапризану порівняно з 9% пацієнтів які отримували плацебо. Середнє зменшення об'єму міоми становило 15–41% після лікування вілапризаном порівняно зі зменшенням на 5% у групі плацебо. Побічні ефекти (кіста яєчника, головний біль і припливи) були присутні в групах плацебо та втручання без істотної різниці. У клінічних дослідженнях ранньої фази було показано, що вілапризан є безпечним та ефективним у полегшенні симптомів, пов'язаних з міомою, особливо при аномальній або надмірній матковій кровотечі та зменшенні об'єму. Проблеми з цим модулятором рецепторів прогестерону, ймовірно, були спричинені випадками токсичності на моделях гризунів. Терміново необхідні додаткові дані про безпеку вілапризану, щоб зробити остаточні висновки щодо його майбутнього напрямку [40].

A. Al-Hendy et al. (2024) вивчали вплив міоми матки, що не деформує порожнини матки, на ефективність стимуляції овуляції у 900 жінок з непліддям нез'ясованого походження. Учасниць було рандомізовано в одну з трьох груп (кломіфен цитрат, летрозол або гонадотропіни), і лікування тривало протягом чотирьох циклів або до настання вагітності, основними показниками результатів були зачаття (підвищення рівня ХГЛ у сироватці крові), клінічна вагітність (серцева діяльність плода) і показники народжуваності. Загалом 102/900 учасників (11,3%) мали принаймні одну підтверджену міому, що не деформували порожнину матки. Жінки з міомою були старшими, частіше були афроамериканками, мали більший об'єм матки, нижчий рівень антимюллерового гормону в сироватці крові та менше антральних фолікулів, ніж жінки без міоми. У циклах зачаття клінічні

показники вагітності були значно нижчими в учасників з міомою матки, ніж у тих, хто не мав міоми матки. Втрата вагітності до 12 тижнів була більш вірогідною для афроамериканок з міомою порівняно з неафроамериканками з міомою. Не було різниці в частоті зачаття та народжуваності живих у суб'єктів із міомою та без неї. Тобто не було виявлено відмінностей у частоті зачаття та живонародження у жінок з міомою, що не деформували порожнини матки, і без міоми [15].

Таким чином, численні запропоновані медикаментозні методи лікування не демонструють ефективності в лікуванні міоми матки, а лише пом'якшення симптомів.

1.4 Хірургічні методи лікування субмукозної міоми матки та відновлення репродуктивної функції.

Підслизову міому типу 0 можна легко видалити за допомогою процедури гістероскопії, відомої як трансцервікальна резекція міоми (TCRM). Більш технічно складним є лікування підслизової міоми типу 1 і 2. Великі (тобто >5 см) субмукозні міоми типу 2 можуть бути непридатними для гістероскопічної хірургії, через технічні складнощі, ризик синдрому надмірного всмоктування рідини та перфорації матки (Jansen F et al., 2000). Підслизові міоми типу 2 частіше вимагають двоетапної гістероскопії, перебування в лікарні та вартість лікування, вдвічі більший хірургічний наркоз і підвищений ризик ускладнень (Camanni M. et al. 2010) [34].

Ще 2012 року Tropeano G. et al. опублікували результати мета-аналізу, в якому вони порівнювали ефективність застосування різних органозберігаючих втручань у лікуванні лейоміоми матки. Вони показали, що найкраще співвідношення ефективності та безпеки є властивим лапароскопічній міомектомії, емболізації маткових артерій та гістероскопічній резекції. В тому ж мета-аналізі вони підкреслили ризики, що супроводжують консервативну міомектомію, зокрема інтраопераційних ускладнень (кровотеча, травма прилеглих органів), анестезіологічних та тромбоемболічних подій, септичних ускладнень тощо. Крім

того, необхідно враховувати можливість повторного розвитку лейоміоми (у 10-58% випадків), а також можливу недостатню ефективність цього лікувального заходу. Особливу увагу автори мета-аналізу присвятили ризику гістопатичного розриву матки при наступних вагітностях [144].

Ретроспективне дослідження Hou Q. et al. (2022) включало 282 пацієнти, які перенесли консервативну міомектомію субмукозної міоми. На основі хірургічного підходу пацієнтів було класифіковано на багатопортову лапароскопічну, транспупкову онопортову та трансцервікальну гістроскопію. Демографічні характеристики пацієнтів і дані подальшого спостереження були зібрані протягом післяопераційного періоду та через 1 місяць після операції. Серед трьох процедур саме трансцервікальна гістроскопічна гістроскопія має коротший час втручання, але також найвищий рівень післяопераційних інфекцій. Аналіз множинної лінійної регресії показав, що тривалість операції збільшувалася на 3,5 хв на кожний 1 см збільшення міоми, а інтраопераційна кровотеча збільшувалася приблизно на 12 мл. Середня тривалість втручання збільшилася на 25 хв порівняно з мультипортовим методом, а тривалість операції збільшилася на 10,48 хв для кожного ступеня адгезії [65].

Проблемою залишається утворення спайок після гінекологічної операції. Застосування мінімально інвазивних хірургічних підходів, таких як звичайна або роботизована лапароскопія в поєднанні з ретельними мікрохірургічними принципами та застосуванням речовин, що зменшують адгезію, здатне зменшити ризик утворення спайок *de novo*, але не виключити його повністю. Міомектомія є найбільш спайковою хірургічною процедурою, і післяопераційні спайки можуть мати значний вплив на здатність до зачаття. Тому, коли операція проводиться як лікування безпліддя, слід звернути увагу на те, чи переваги переважають ризики. Серед кількох факторів розмір і розташування міоми є найбільш відповідальними факторами з точки зору розвитку спайок і постхірургічного безпліддя; тому пошук ефективних стратегій проти утворення спайок у цій ситуації зберігає першочергове значення [95].

Laganà A. et al. (2022) порівнювали лапароскопічну та лапаротомічну міомектомію відповідно при субмукозній міомі з точки зору формування внутрішньоматкових спайок. До дослідження було включено 38 пацієнтки після гістероскопічного втручання та 24, що зазнали міомектомії шляхом міомектомії. Внутрішньоматкові спайки були виявлені у 19,4% жінок через 3 місяці спостереження. Факторами, однозначно пов'язаними з наявністю внутрішньоматкових спайок після міомектомії, були попередня операція на матці, хірургічний доступ (лапароскопічний або лапаротомний), кількість видалених міом, тип і діаметр найбільшої міоми та розтин матки. У багатофакторному аналізі було виявлено лише відкриття порожнини матки (відносний ризик 51,99) [77].

Radosa M. et al. (2014) аналізували катамнез 224 пацієнток, що зазнали лапароскопічної міомектомії для лікування лейоміоми матки протягом 5 років від втручання. Метою дослідження було оцінити частоту клінічно значимого рецидиву лейоміоми через 24 і 60 місяців після операції, враховуючи вік пацієнта на момент операції, передопераційний індекс маси тіла, кількість і локалізацію видалених вузлів, вагітність і пологи після лапароскопічної міомектомії. У 224 пацієнток було зафіксовано 75 рецидивів. Сукупний ризик рецидиву становив 4,9% через 24 місяці та 21,4% через 60 місяців після операції. Вік 30-40 років і наявність більш ніж однієї міоми на момент початкової лапароскопічної міомектомії були визначені як фактори, що значно підвищують ризик симптоматичного рецидиву після лапароскопічної міомектомії (31,25% і 38,71% відповідно). Автори підсумовують, що пацієнток із множинною лейоміомою матки та тих, хто перебуває на третьому десятилітті життя, слід ретельно проконсультувати щодо ризику рецидиву перед лапароскопічною міомектомією. Низька частота рецидивів у пацієнтів у пери- та постменопаузі в нашому дослідженні може підтверджувати використання лапароскопічної міомектомії як хірургічного втручання зі збереженням матки після репродуктивного періоду [117].

Ефективність міомектомії для лікування неплідності досліджували в своєму мета-аналізі F. Margueritte et al (2021). Аналіз охопив 43 публікації, що вивчали ефективність гістероскопічної, абдомінальної, лапароскопічної та роботизованої

міомектомії з позицій настання вагітності в проміжку 2000-2020 роки. До нього ввійшли 3852 жінки, що мали репродуктивні плани після міомектомії, із них вагітність настала у 2889, загалом було зареєстровано 3000 вагітностей (77,9%). В результаті цих вагітностей народилось 2097 живонароджених (54,4% від загальної кількості учасниць дослідження). Дослідники показали, що середній час між міомектомією та вагітністю склав 17,6 місяців для 2451 вагітної жінки. Серед 1016 жінок третині було рекомендовано відкласти спроби завагітніти на 3-6 місяців, а іншій третині – на 6-12 місяців. В дослідженій когорті було зареєстровано 70 спонтанних розривів матки, термін вагітності на цей момент склав в середньому 31 тиждень. Залежності між часом, що минув між міомектомією та настанням вагітності та ризиком розриву матки виявлено не було, так само як для терміну вагітності, в якому трапився розрив матки [89].

Bhave Chittawar P. et al. (2014) виконали мета-аналіз досліджень, присвячених порівнянню лапароскопічної та абдомінальної міомектомії. З 23 заявлених по цій темі публікацій, дев'ять з яких відповідали критеріям аналізу. У цих дев'яти дослідженнях загалом брали участь 808 жінок. післяопераційний біль вимірювали за візуальною аналоговою шкалою (VAS), де нуль означав «болю взагалі немає», а 10 означало «біль як як би погано це могло бути». Післяопераційний біль, виміряний за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10, був значно меншим, як через 6, так і через 48 годин після лапароскопічної операції, не перевищуючи 3 бали в середньому. Автори не виявили доказів, які б свідчили про зростання частоти звертання за позаплановою медичною допомогою, необхідності релапаротомії або лапароконверсії, травми тазових органів при виборі лапароскопічного методу втручання. Значно нижчий ризик післяопераційної лихоманки спостерігався в групі лапароскопічної міомектомії порівняно з групами, які отримували всі типи відкритої міомектомії (відносний ризик 0,44). Жодне дослідження не повідомляло про негайну гістеректомію, розрив матки, тромбоемболію або смертність. Шість досліджень, які включали 549 жінок, вивчали ступінь анемії після різних методів втручання, але ці дослідження не були об'єднані через надзвичайну неоднорідність і тому не могли бути включені в аналіз [22].

Tian Y. et al. (2021) порівнювали системну запальну реакцію у жінок з лапароскопічним та абдомінальним методом хірургічного лікування. Крім вкорочення терміну перебування в стаціонарі, меншої тривалості втручання та об'єму крововтрати, група лапароскопічного лікування демонструвала зниження частки Т-хелперів та зростання Т-супресорів, ніж пацієнтки після абдомінального лікування. Рівні прозапальних молекулярних факторів Іл-6 та фактору некрозу пухлини зростали в післяопераційному періоді у всіх пацієнток, але це зростання було менш вираженим у разі лапароскопічного доступу. Крім того, метод лікування чинив вплив і на показники гормонального гомеостазу – рівні фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону були нижчими, але рівні естрадіолу вищими в групі лапароскопічного доступу при порівнянні з лапаротомним [143].

Paik H. et al. (2024) провели ретроспективне когортне дослідження, яке оцінювало здійсненність роботизованої міомектомії з одним портом у 401 пацієнтки. Середній вік пацієнтів на момент операції становив $39,7 \pm 6,0$ років. Найбільш поширеним показанням до операції була менорагія ($n = 128, 31,9\%$). Середня кількість видалених міом становила $4,7 \pm 4,1$ (1-22), а розмір — $7,8 \pm 2,5$ см (2,5-16,0). Середня тривалість операції становила $103,7 \pm 45,6$ хв. Післяопераційні ускладнення виявлені у $9,7\%$ ($n = 39$) пацієнтів; найпоширенішим ускладненням було переливання крові ($7,7\%$, $n = 31$). Після операції 70 пацієнток намагалися завагітніти, а 56 завагітніли природним шляхом або за допомогою допоміжної репродукції ($56/70, 80,0\%$). Середній інтервал часу від операції до зачаття становив $13,5 \pm 10,1$ міс. Серед 56, які завагітніли, 44 народили ($62,9\%$), у п'яти ще тривали ($7,1\%$), у семи були викидні ($10,0\%$). У більшості випадків ($43/44, 97,7\%$) виконано кесарів розтин. У 8 пацієнток були акушерські ускладнення ($16,3\%$), але розриву матки не було. Дослідники підсумовують, що роботизована міомектомія з зменшеною кількістю портів забезпечує переваги традиційної роботизованої хірургії разом із сприятливими акушерськими та косметичними результатами, є можливим варіантом для пацієнток із симптоматичною міомою матки, які бажають завагітніти в майбутньому [110].

Альтернативним неінвазивним хірургічним методом лікування міоми матки є терапія високоінтенсивним фокусованим ультразвуком. Дія цієї терапії базується на інформації, яку надають медичні зображення. Для удосконалення виявлення зони впливу фокусованим ультразвуком G.Ning et al. (2020) пропонують розробку штучного інтелекту. Позиціонування ураження на магнітно-резонансних та ультразвукових зображеннях, виконуються вручну спеціально навченими лікарями. Ручна обробка є важливим обмеженням ефективності терапії фокусованим ультразвуком. Система включає в себе нову багатоступеневу глибоку згорточну нейронну мережу для передопераційної діагностики та нежорстку процедуру ультразвукового відстеження уражень для інтраопераційного лікування за допомогою зображення. У процесі інтелектуальної терапії зона лікування визначається з області аутогенерованого ураження. На основі автоматично визначеної зони лікування фокуси ультразвуку розподіляються автоматично відповідно до стратегії лікування. Крім того, для забезпечення безпеки під час інтелектуальної процедури лікування використовуються попередження про неочікуваний рух на основі зображення та інший фізіологічний моніторинг. Під час клінічної валідації вісім випадково відібраних клінічних випадків були використані для перевірки здійсненності системи. Результати кількісного експерименту показали, що наша інтелектуальна система відповідає вимогам точності та швидкості клінічного відстеження фокусованого ультразвуку. Крім того, результати змодельованих повторних експериментів підтвердили, що авторозподілений фокус ультразвуку досяг рівня проміжних клінічних лікарів. Операції, які виконуються операторами молодшої або середньої ланки за допомогою запропонованої системи, можуть досягти рівня операцій, які виконують лікарі старшої ланки. Різні експерименти доводять, що запропонований нами інтелектуальний процес терапії фокусованим ультразвуком можливий для лікування поширених випадків міоми матки. Результати експерименту показали, що запропоновані процедури та методи можуть досягти контрольованої та автоматичної діагностики та лікування фокусованим ультразвуком [105].

S.Li et al. (2024) досліджували ефективність ультразвукової фокусної терапії залежно від неперфузійного об'ємного співвідношення у 920 пацієнток. Середній час спостереження становив 88 місяців, а медіана неперфузійного об'ємного співвідношення становила 85,0%. Кумулятивні частоти повторного втручання через 1, 3, 5, 8 і 10 років після втручання становили 3,4%, 11,8%, 16,8%, 22,6% і 24,1% відповідно. 10-річний кумулятивний показник повторного втручання становив 37,3% у групі неперфузійного об'ємного співвідношення $< 70\%$, 31,0% – в групі 70-79%, 18,2% – в групі 80-89% та 17,8% у групі $\geq 90\%$. Однак не було виявлено різниці між групою неперфузійного об'ємного співвідношення 80-89% і групою $\geq 90\%$ ($P = 0,499$). Вік пацієнтів та інтенсивність сигналу на T2-зваженій візуалізації пухлин виявилися незалежними факторами ризику для тривалого повторного втручання в групі об'ємного співвідношення $\geq 80\%$. Молодший вік і більша інтенсивність сигналу на зображеннях T-2 зваженої візуалізації відповідали більшому ризику повторного втручання. Автори роблять висновок, що ультразвукова фокусна терапія як альтернативне лікування міоми матки, має надійну довготривалу ефективність. Неперфузійне об'ємне співвідношення $\geq 80\%$ можна використовувати як ознаку технічного успіху, що може зменшити частоту повторних втручань. Однак важливим кроком є спілкування з пацієнтами в поєднанні з віком пацієнтів та інтенсивністю сигналу на T2зваженому зображенні міоми [80].

Метод емболізації маткової артерії для лікування лейоміоми матки демонструє економічну доцільність. Порівняно з гістеректомією, емболізація маткових артерій має додаткове співвідношення витрат і ефективності 46 480 доларів США за отриманий рік життя з поправкою на якість. Аналогічно високе співвідношення витрат та ефективності має МРТ-фокусована терапія, що дозволяє надати додаткові 39 250 на кожен рік життя з урахуванням його якості.

Бюджетний вплив МРТ-фокусованої терапії для лікування симптоматичної міоми матки оцінюється в 1,38 мільйона доларів США економії при фінансуванні заміни всіх типів процедур у 2 центрах та 1,14 мільйона доларів США при фінансуванні заміни лише процедур збереження матки у 2 центрах. Потенційна

економія збільшується до 4,15 мільйонів доларів США, коли цей тип терапії фінансується в 6 центрах для лікування всіх жінок, які мають право на процедуру. Потенційна економія в 6 центрах дещо зменшується до 3,42 мільйона доларів США, коли МРТ-фокусовану терапію використовують лише для заміни процедур збереження матки [16].

Carranza-Mamane B. et al 2015 року узагальнили рекомендації лікування жінок з міомою та безпліддям, максимально збільшуючи їхні шанси на вагітність шляхом мінімізації ризиків, пов'язаних із непотрібними міомектоміями. Очікується, що зменшення кількості ускладнень і усунення непотрібних втручань зменшать витрати для системи охорони здоров'я. Зокрема, серед основних тверджень думка, що субсерозні лейоміоми не впливають на фертильність, а ефект інтрамуральної міоми залишається неясним. Якщо інтрамуральна міома справді впливає на фертильність, цей вплив є незначним, особливо, якщо пухлина не торкається ендометрію. Оскільки сучасна медична терапія міоми пов'язана з пригніченням овуляції, зниженням вироблення естрогену або порушенням цільової дії естрогену чи прогестерону на рівні рецепторів, і це потенційно може перешкоджати розвитку ендометрію і імплантації, медична терапія як окремий метод лікування міоми у безплідної популяції не відіграє ролі. Передопераційна оцінка підслизової міоми має важливе значення для прийняття рішення про найкращий підхід до лікування. Існує мало доказів щодо використання катетерів Фолея, естрогенів або внутрішньоматкових засобів для профілактики внутрішньоматкових спайок після гістероскопічної міомектомії. У безплідній популяції кумулятивні показники настання вагітності при лапароскопічному та мінілапаротомічному підходах подібні, але лапароскопічний підхід пов'язаний із швидшим відновленням, меншим післяопераційним болем та меншою фебрильною захворюваністю. Після емболізації маткової артерії спостерігається нижчий рівень вагітності, вищий рівень викиднів і більш несприятливий результат вагітності, ніж після міомектомії. Дослідження також показують, що емболізація маткової артерії пов'язана з втратою оваріального резерву, особливо у літніх пацієнток. Таким чином, на думку авторів, у жінок з непліддям необхідно докласти зусиль для адекватної оцінки та

класифікації міом, особливо тих, що вражають порожнину ендометрію, використовуючи трансвагінальне ультразвукове дослідження, гістероскопію, гістеросонографію або магнітно-резонансну томографію. Передопераційна оцінка підслизової міоми повинна включати, окрім оцінки розміру та локалізації міоми в порожнині матки, оцінку ступеня інвазії порожнини та товщини залишкового міометрія до серозної оболонки. Поєднання гістероскопії та трансвагінального УЗД або гістеросонографії є методами вибору. Підслизову міому рекомендовано видаляти гістероскопічно. Розмір міоми повинен бути < 5 см, хоча більші міоми лікували гістероскопічно, але часто були необхідними повторні процедури. Гістеросальпінгограма не є відповідним обстеженням для оцінки та класифікації міоми. У жінок з непліддям нез'ясованих причин необхідно видалити підслизову міому, щоб покращити зачаття та настання вагітності. Видалення субсерозної міоми не рекомендується, існують переконливі докази, які свідчать про те, щоб не рекомендувати міомектомію жінкам з інтрамуральними міомами (гістероскопічно підтвердженим неушкодженим ендометрієм) та безпліддям інших причин нез'ясованого походження, незалежно від їх розміру. Якщо у пацієнтки немає інших варіантів, слід зважити переваги міомектомії та ризики, а лікування інтрамуральних міом має бути індивідуальним. Якщо міому видаляють абдомінально, слід докласти зусиль, щоб використати передній розріз матки, щоб мінімізувати утворення післяопераційних спайок. Широке використання лапароскопічного підходу до міомектомії може бути обмежене технічними труднощами цієї процедури. Відбір пацієнток має бути індивідуальним, виходячи з кількості, розміру та розташування міоми матки та кваліфікації хірурга. Жінкам, фертильним або безплідним, які бажають завагітніти в майбутньому, зазвичай не слід пропонувати емболізацію маткової артерії як варіант лікування міоми матки [36].

Vitale S. et al. (2023) опублікували результати пілотного дослідження, проведеного в період в університетській лікарні третинного рівня. До дослідження включили 20 пацієнток з принаймні одним симптомом міоми матки розміром ≤ 7 см класу 0-2 за класифікацією FIGO. Оцінку змін розмірів міоми та васкуляризації

проводили за допомогою тривимірної доплерографії. Вапоризацію ядра міоми проводили за допомогою діодного лазера з довжиною хвилі 980–1470 нм, введенного через робочий канал гістероскопа. Основним результатом була оцінка об'єму міоми до та через 2 місяці після процедури. Об'єм міоми значно зменшився ($51,6 \pm 22,5$ проти $33,4 \pm 17,1$ мм³). У 12/20 пацієнтів (60%; $p = 0,03$) також було досягнуто значного зменшення тривимірної ультразвукової кольорової доплерографії (спостереження тим же оператором і підтверджене чотирма сліпими рецензентами), тоді як зареєстрований симптом сильної менструальної кровотечі зменшився з 18/20 (90%) до 2/18 (10%). Гістероскопічна лазерна абляція є можливою та ефективною альтернативою для лікування жінок із симптоматичною підслизовою міомою в офісних умовах. Для підтвердження цієї багатообіцяючої методики необхідні подальші дослідження з більшим розміром вибірки та довгими періодами спостереження [150].

Bosteels J. et al. (2015) провели рандомізоване порівняння між оперативною гістероскопією та контрольною групою у жінок із безпліддям незрозумілих причин або при плануванні ДРТ та підозрюваних великих аномалій порожнини матки, діагностованих за допомогою УЗД, інфузії фізіологічного розчину/інстиляції гелю, гістеросальпінгографії, діагностичної гістероскопії або будь-якої комбінації цих методів. Основними наслідками були живонародження та ускладнення гістероскопії, вторинними наслідками були вагітність і викидень. Дослідження об'єднало два дослідження, що охопило 309 жінок. Жодна з них не повідомила про первинні наслідки живонародження чи ускладнення, пов'язані з процедурою. У жінок із безпліддям інших причин і субмукозною міомою не було переконливих доказів різниці між групою втручання, якій проводили гістероскопічну міомектомію, та контрольною групою, яка мала регулярні статеві стосунки, орієнтовані на фертильність, протягом 12 місяців щодо результатів клінічної вагітності. Не можна виключати великої клінічної користі від гістероскопічної міомектомії: якщо 21% жінок з міомою досягають клінічної вагітності лише за допомогою тимчасового статевого акту, дані свідчать про те, що 39% жінок (95% ДІ від 21% до 58%) досягнуть успішного результату після гістероскопічного

видалення міоми (співвідношення шансів (OR) 2,44). Немає жодних доказів різниці між групами порівняння щодо результату викидня (OR 0,58, 30 клінічних вагітностей у 94 жінок). Гістероскопічне видалення поліпів перед ДРТ може збільшити ймовірність клінічної вагітності порівняно з простою діагностичною гістероскопією та біопсією поліпа: якщо 28% жінок досягають клінічної вагітності за допомогою простої діагностичної гістероскопії, дані свідчать про те, що 63% жінок досягне клінічної вагітності після гістероскопічного видалення поліпів ендометрію (OR 4,41). Автори свідчать, що не можна виключати великої користі від гістероскопічного видалення підслизової міоми для підвищення ймовірності клінічної вагітності у жінок із непліддям, що не пояснюється інакше. Гістероскопічне видалення поліпів ендометрія, підозрюваних на ультразвуковому дослідженні, у жінок перед застосуванням ДРТ може збільшити клінічну частоту вагітності. Потрібні додаткові рандомізовані дослідження для обґрунтування ефективності гістероскопічного видалення підозрюваних поліпів ендометрія, підслизової міоми, перегородки матки або внутрішньоматкових спайок у жінок із нез'ясованим порушенням фертильності [25].

Wang Y. et al. (2021) провели ретроспективне дослідження за участю 245 жінок, які отримували абляцію фокусним ультразвуком під контролем УЗД, і 129 жінок, які перенесли операцію зі збереженням матки з приводу симптоматичної підслизової міоми типу 1 або 2 (лапароскопічним, лапаротомним або гістероскопічним доступом). Середній діаметр міоми була приблизно 6 см в обох групах. У двох групах порівнювали частоту полегшення симптомів, частоту рецидивів симптомів і частоту серйозних ускладнень. Частота полегшення симптомів становила 95,9% для абляції фокусним ультразвуком під контролем УЗД і 89,1% для операції зі збереженням матки. Сукупна частота рецидивів симптомів через 1, 3, 5 і 8 років становила 1,7%, 6,8%, 9,4% і 11,9% для абляції фокусним ультразвуком і 6,1%, 12,2%, 22,6% і 27,8% для операції по збереженню матки. Порівняно з групою операцій із збереженням матки, абляція фокусним ультразвуком мала статистично вищу частоту полегшення симптомів і нижчу частоту рецидивів симптомів ($p < 0,05$). Частота основних ускладнень становила

3,1% у групі операції зі збереженням матки. Жодних серйозних ускладнень у групі абляції ультразвуком не було. Це дослідження показало, що віддалені клінічні результати ультразвукової абляції під контролем УЗД можуть бути кращими, ніж операції зі збереженням матки для лікування симптоматичної субмукозної міоми. Абляція фокусним ультразвуком також може бути безпечнішою, ніж операція зі збереженням матки [152].

На особливу увагу заслуговують випадки міомектомії під час кесарського розтину. Традиційні точка зору передбачає доцільність відмови від спроби міомектомії за виключенням випадків розташування пухлини в області операційного розрізу [134]. Güler O. et al. (2024) показали, що міомектомія асоційована з кесарським розтином, не супроводжується зростанням ризику інтраопераційної та післяопераційної кровотечі, післяпологових септичних ускладнень, але в 28% випадків автори спостерігали рецидив лейоміоми протягом найближчих 5 років [61].

Таким чином, субмукозна міома матки має потужний вплив на реалізацію репродуктивної функції, ефективність актуальних лікувальних методик є недостатньою.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено проспективне когортне дослідження на клінічній базі хірургічного центру ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС (м. Київ) протягом 2020-2023 років.

Враховуючи сформульовані задачі дослідження, до нього було включено 301 пацієнтку, що звернулась до Центру з приводу діагностованої методом УЗД субмукозної міоми матки. Критерієм включення до дослідження була візуалізація при вагінальному скануванні міоматозного вузла типу О або І за FIGO віком від 19 до 45 років [148]. Критерієм для констатації вузла типу О було його розташування цілком в порожнині матки, типу 1 – обсяг його в порожнині матки понад 50%. До дослідження не включали жінок з типом 2 міоматозного вузла через контраверсійність ефективності гістероскопічної міомектомії. Також критеріями виключення з дослідження було збільшення розміру вузла вдвічі та більше за рік спостереження, наявність супутніх інтрамуральних вузлів типу 3 (інтрамуральний з контактом з ендометрієм) та 4 (цілком інтрамуральний). Не включали до дослідження жінок з тяжкою соматичною патологією, що є протипоказанням до виношування вагітності (декомпенсований цукровий діабет, захворювання серцево-судинної, дихальної систем та нирок). Ще одним критерієм виключення з дослідження було виявлення при гістологічному дослідженні матеріалу, отриманого при оперативному втручанні, атипових змін ендометрію та міометрію.

Для лікування субмукозної лейоміоми у всіх пацієнток було застосовано гістероскопічну міомектомію. В післяопераційному періоді всі жінки отримали короткий курс антибіотикопрофілактики (препаратом широкого спектру дії з урахуванням алергологічного анамнезу) та протизапальної терапії препаратом

групи нестероїдних засобів. Всім пацієнткам основної групи та групи порівняння після проведеного втручання було рекомендовано запобігати настанню вагітності протягом 6 місяців. Жодна пацієнтка не використовувала для цього комбінованих оральних контрацептивів та внутрішньоматкового засобу.

Залежно від тактики подальшого ведення пацієнток було розподілено на 2 групи. 121 пацієнтка основної групи в післяопераційному періоді отримували комплексну реабілітаційну терапію, 100 пацієнток групи порівняння не отримували додаткового лікування після оперативного втручання.

80 жінок, які звернулись до Центру для планового профілактичного обстеження, утворили групу контролю. До цієї групи включали лише жінок з реалізованою репродуктивною функцією, що не мали вказівок на аномальні маткові кровотечі та порушення фертильності.

Запропонований комплекс реабілітаційної терапії включав:

- препарат антипроліферативної дії (індинол-3-карбінол) по 200 мг на добу у два прийоми з 4-го дня після оперативного втручання протягом 3 місяців;
- протизапальної та імуномодельючої дії (глутоксим) внутрішньом'язово по 1 ампулі (30 мл) в день, протягом 10 днів з 1-го дня після оперативного втручання;
- NO – донаторної дії ангіопротектор (L- аргінін) перорально по 1 саше 3 г 2 рази на добу, через 14 днів після оперативного втручання, протягом 1 місяця, потім по 1 саше 1 рази на добу протягом 2-х місяців.

Антипроліферативна дія індол-3 карбінолу реалізується шляхом посилення експресії цитохрома P450, що сприяє гідроксилювання естрадіола в 2-гідроксиестрон. Крім того, речовина стимулює вибіркиму ініціацію апоптозу, яких реалізується шляхом пригнічення стимуляторів клітинного циклу – циклінзалежних кіназ – та експресії антиапоптичних білків. Описаний механізм стимулює апоптоз трансформованих гіперпластичним процесом клітин [7].

Протизапальна дія глутоксиму полягає в активації ферментів другої фази детоксикації (глутатіонредуктази, глутатіонтрансфертази), посиленні ендо- та екзоцитозу, відновленні редокс-потенціалу клітинних мембран [5].

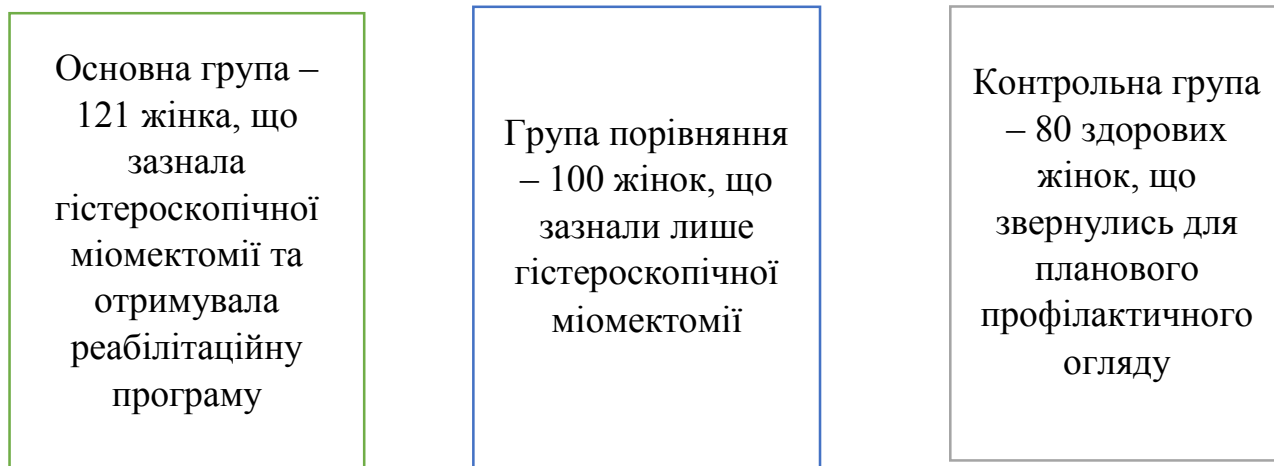
Включення до реабілітаційної програми L-аргініну обґрунтовано позитивним впливом на експресію маркерів ангіогенезу, що сприяє нормалізації васкуляризації ендометрію. Препарату не є властивим небажані гіпотензивний ефект та ортостатична дизрегуляція [1].

Гістероскопічну міомектомію основної групи та групи порівняння було виконано в умовах Центру за класичною методикою. Застосовували гістекроскоп з резектоскопом діаметром 26 Ш з ендоскопічною камерою фірми «KARL STOLZ» в комбінації з відеомонітором SONY. В якості контрастного середовища використовували 5% розчин глюкози, який подавали в порожнину матки зі швидкістю 300 мл\хв під тиском 80-100 мм рт.ст.

Всі учасниці дослідження підписували документально оформлену інформовану згоду, яка окреслювала як потенційну користь, так і шкоду від етапів дослідження, а також їх співвідношення.

Схема 2.1

Формування груп дослідження



2.2 Методи дослідження

На перших етапах дослідження було проаналізовано структуру скарг пацієнток з субмукозною міомою матки – аномальні маткові кровотечі, альгодисменорея, порушення фертильності, невиношування вагітності. Шляхом активного розпитування вивчено частоту цих скарг у жінок контрольної групи. Проаналізовано розподіл пацієнток обох груп за кількістю скарг – від однієї скарги до комбінації всіх 4.

Аномальні маткові кровотечі у учасниць основної групи та групи порівняння було деталізовано. Зокрема, проаналізовано поширеність таких скарг, як тривалість менструальної кровотечі понад 5 днів, застосування принаймні в один із днів понад 5 гігієнічних засобів, констатація значних згустків (понад 1 день менструації, розмірами більше, за нігтьову пластину), скудні геморагічні виділення наприкінці менструації понад 7 днів, геморагічні виділення у міжменструальний період, контактні геморагічні виділення.

Альгодисменереєю вважали больовий синдром, який супроводжує менструацію, вимагає прийому знеболювальних препаратів та (або) є причиною зміни планів на день. Також було розподілено пацієнток за силою больового синдрому (менше 5 балів, від 5 до 7 балів та більше 7 балів за 10 бальною шкалою), кількістю днів, протягом яких їм були потрібними препарати знеболювальної дії (1,2 або 3), а також за кількістю доз препарату протягом доби (1,2 або 3).

Порушенням фертильності вважали скаргу на ненастання вагітності протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції, непліддям – протягом 12 місяців. Проаналізовано також вже застосовані методи лікування неплідності – допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) зокрема. Невиношуванням вагітності вважали факт спонтанного переривання вагітності до 12 тижнів (мимовільного викидню, аборт, що не відбувся) або передчасних пологів (до 36 тижнів 6 днів від першого дня останньої менструації).

Вивчено розподіл пацієнток з субмукозною міомою матки за віком та порівняно його з розподілом здорових жінок. Вивчено частоту пацієнток віком від

19 до 25 років, від 25 до 34 років, а також від 35 до 44, 45 років та старше. Крім того, було проаналізовано професійну діяльність учасниць досліджень – від студенток та службовців до приватних підприємців та військових, з оцінкою можливих фахових чинників ризику розвитку субмукозної міоми та врахування стресової компоненти.

Для вивчення впливу стресу на розвиток міоми матки субмукозної локалізації, а також вплив на нього запропонованого комплексу всім пацієнткам було запропоновано анкету Кеслера – сертифікований метод оцінки рівня стресу [96]. Метод було розроблено для епідеміологічних досліджень, але останнім часом все більше використовують в когортних дослідженнях (додаток 1). Шкала передбачає відповідь на 10 питань щодо психоемоційного стану протягом останніх 30 днів, кожне з яких має 5 варіантів відповіді – ніколи, іноді, часто, більшість часу, постійно. Оцінку результатів анкетування проводили за сумою балів, де загальна кількість балів від 10 до 19 є свідченням відсутності стресу, 20-24 балів – слабого рівня стресу, 25-29 балів – помірного стресу, 30-50 балів – вираженого стресу. Пацієнткам було запропоновано заповнити анкету одразу після оперативного лікування, а також повторно через 3 місяці, за результатами анкетування їх розподілено за рівнем стресу, результати порівняно між групами та в динаміці спостереження в межах групи.

У всіх пацієнток, що взяли участь у дослідженні, було ретельно вивчено особливості соматичного та гінекологічного анамнезу. Інформацію для цієї частини дослідження було отримано при ретельному опитуванні за однаковою схемою, що його було проведено при отриманні інформованої згоди на участь у дослідженні, захист їх особистих даних від потенційного оприлюднення було гарантовано. При опитуванні щодо особливостей соматичного анамнезу було приділено увагу серцево-судинним захворюванням (патологія судин, міокарду, порушення ритму), дихальної системи (обструктивні та необструктивні захворювання легень, хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів), нирок (гломерулонефрит, гострий або хронічний пієлонефрит), щитовидної залози (дифузні або вузлові зміни, які було описано при ультразвуковому дослідженні,

підвищення рівня ТТГ, прийом екзогенного препарату щитовидної залози). Крім того, було проаналізовано патологію вуглеводного обміну – метаболічний синдром та інсулінорезистентність, а також розподіл їх за індексом маси тіла (ІМТ) – менше 18,5 – дефіцит маси тіла, від 18,5 до 24,9 – нормальна вага, від 25 до 29,9 – надлишкова маса тіла, від 30 до 34,9 – ожиріння I ст, та понад 35 – ожиріння II або III ст.

При опитуванні було приділено увагу особливостям способу життя жінок з субмукозною міомою матки. Так, було уточнено наявність таких чинників, як паління понад 5 цигарок на день, використання замінників цигарок, споживання 5 та більше порцій алкоголю частіше одного разу на тиждень (порція алкоголю – 50 мл горілки або коньяку, чи 200 мл сухого вина чи 0,5 л пива), прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) довше, ніж 2 тижні поспіль, психотичних препаратів, споживання наркотичних препаратів.

При дослідженні гінекологічного анамнезу було враховано становлення менструальної функції (вік менархе – ранній (до 12 років) та пізній (після 16 років, вказівка на ювенільні маткові кровотечі). Характер менструальної функції пацієнток охоплював коливання регулярності на 2 тижні та більше, аномальні маткові кровотечі (тривалістю понад 5 днів та/або необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів на день).

Непліддя є найбільш поширеним ускладненням субмукозної міоми, тому окрему частину опитування було присвячено цій ознаці. Зокрема, було вивчено розподіл пацієнток за первинним та вторинним непліддям, відомою іншою причиною порушення фертильності (ановуляторна, тубо- перитонеальна, чоловічий чинник).

Серед інших маркерів гінекологічної захворюваності відзначено факт виявлення захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) та проведення курсу його лікування, неспецифічних запальних уражень зовнішніх та внутрішніх статевих органів, ендометріозу, ранніх цервікальних уражень (РЦУ), деструктивних та ексцизійних методів їх лікування, клінічних ознак гіперандрогнемії, оперативних втручань в порожнині матки в минулому.

Проаналізовано акушерський анамнез учасниць дослідження. Серед тих жінок, що мали вагітності та пологи, проаналізовано частоту викиднів, передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, істміко-цервікальної недостатності, передчасного відшарування плаценти, передлежання плаценти, абдомінального розродження та післяпологової кровотечі.

Всім пацієнткам основної групи та групи порівняння було виконано гістероскопічну міомектомію за допомогою резектоскопу з діаметром 26 Ш ендоскопічною технікою фірми KARL STOLZ з монітором SONY. В якості контрастного середовища використовували стерильний розчин глюкози (5 %) в обсязі від 3,0 до 6,5 л на одну маніпуляцію. Втручання виконували на 5-7 день менструального циклу під загальним знеболюванням. Шийку матки фіксували на кульові щипці, зондували порожнину матки, визначаючи її довжину. Розширення цервікального каналу здійснювали розширювачами Гегара до № 10, використовували гістероскоп № 9,5. Після введення гістероскопу проводили ревізію порожнини матки, оцінювали розміри матки (нормальні, зменшені, збільшені), локалізували міоматозний вузол (передня, задня або бічна стінка), наявність синехій та ендометріїдних ходів. Оцінено стан вічок маткових труб (закриті, звужені, вільні), колір слизової оболонки (блідо-рожева або яскраво-рожева, нерівномірно забарвлена), судинний малюнок (виражений чи ні), наявність поліпів чи поліпоподібних розростань (поодиноких чи множинних), крововиливів (дрібних чи масивних, поодиноких чи множинних).

Видалення міоматозного вузла здійснювали електрохірургічним методом. Петльовим електродом вузол поступово зрізали смужкам, напрямком руху до хірурга. По видаленню основної маси вузла петльовий електрод замінювали на кульовий, яким коагулювали судини.

По завершенню міомектомії шляхом кюретажу було отримано зразок ендометрію з неураженої вузлом поверхні матки для його гістологічного дослідження.

Для гістологічного дослідження післяопераційного матеріалу його фіксували у 4% розчині формаліну для транспортування. В умовах гістологічної лабораторії

Центру матеріал формували у парафінові блоки, з яких виготовляли зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротому MICROM-340. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином та вивчали методом світлової мікроскопії за критеріями оцінки гіперплазії ендометрію (BOOЗ, 1994 рік). Для мікроскопії використовували мікроскоп ZIESS Primo Star та збільшення x10, x20 та x40. Простою гіперплазією вважали надмірне розростання залозистої тканини, комплексною – як залозистої компоненти, так і стромы [131]. Випадків атипової гіперплазії ендометрію в дослідженні не було. Також було виявлено та оцінено ознаки хронічного ендометриту, до яких відносили відносили мікрополіпоз, набряк стромы, гіперемію ендометрію, а також інфільтрацію ендометрію лімфоцитами [8].

Було проаналізовано переважну локалізацію міоматозного вузла (передня, задня або бічна стінка матки), поширеність серед жінок основної групи та групи порівняння іншої патології матки – поліпу ендометрію, ендометріюїдних ходів, сінехій, крововиливів. Оцінено частоту виявлення супутньої патології ендометрію у жінок з субмукозною міомою матки – простої та комплексної гіперплазії ендометрію без атипії, функціонального та гіперпластичного поліпу ендометрію.

У всіх пацієнток при включенні до дослідження, а у пацієнток основної групи та групи порівняння ще через 3 та 6 місяців після оперативного втручання було проведено мікроскопічне дослідження вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон. Для цього з вагінальної частини шийки матки шляхом зішкрібів цервікальною щіточкою набирали матеріал для дослідження, наносили його на предметне скло. Іншою цервікальною щіточкою набирали вміст заднього склепіння піхви, наносили на інше предметне скло. Отримані в такий спосіб зразки висушували, використовуючи смужку фільтрувального паперу. На висушені препарати наносили 2 краплі карболового розчину «генціану фіолетового», тримали реактив на зразку протягом 3 хвилин, потім змивали проточною водою. Наступний етап забарвлення виконували шляхом нанесення 2 крапель розчину Люголя, очікували появи чорного забарвлення препарату та також змивали проточною водою. Методика є визнаною оптимальною для виявлення грам – позитивних мікроорганізмів, які інтенсивно забарвлюються фарбником, для більш

міцної фіксації його в клітинній стінці використовують йод. Наступним етапом було знебарвлення зразків 96% розчином етилового спирту протягом 30-60 секунд. Цього було досягнуто шляхом занурення препарату в розчин спирту до моменту, коли відділення фіолетових цівок барвника від препарату. Це є необхідним для знебарвлення Грам негативних бактерій, адже їх стінка не має здатності формувати стійкий комплекс з генціановим фарбником. В подальшому препарат промивали проточною водою, наносили 2-3 краплі фарбника «нейтрального червоного», промивали поточною водою, висувували за допомогою смужки фільтрувального паперу. Цей фарбник додатково забарвлює Грам негативні організми. Цю частину дослідження виконували на базі лабораторії Центру, використовуючи реактиви НВП «ФІЛІСІТ – ДІАГНОСТИКА», Україна, Дніпро.

Отримані та забарвлені в описаний спосіб препарати вивчено методом світлової мікроскопії (мікроскоп LED Micromed XS-5520, Україна) із збільшенням в 120 разів. При вивченні препарату досліджено кількість в полі зору наступних об'єктів – лейкоцити, грам-позитивні палички (що відповідають морфотипу *Lactobacillus*), грам –негативні маленькі палички (відповідають морфотипу *G.vaginalis* або *Bacteroides*), звивисті грам-негативні палички (відповідають морфотипу *Mobiluncus*), грам-негативні та грам-позитивні, «ключеві» клітини, диплококи, спори дріжджоподібного гриба, мікроорганізми, що подібні на *Trichomonas vaginalis*, клітини епітелію з розподілом їх на поверхневі, проміжні, парабазальні). Залежно від того, який морфотип домінує в вагінальній мікрофлорі, кожному зразку було надано оцінку за системою Hey/Ison.

Ступіню 0 властиве виявлення при мікроскопії виключно епітеліальних клітини, відсутність представників морфотипу *Lactobacillus*. Такий ступінь виявляють у жінок, що протягом останніх 3 тижнів ортимували антибактеріальну терапію.

Ступіню 1, що має назву нормального, властиве домінування в зразку мікроорганізми морфотипу *Lactobacillus*.

Ступінь 2, який називають проміжним, характеризується виявленням в зразку змішаної мікрофлори з однаковою кількістю лактобацил та морфотипів *Gardnerella* або *Mobiluncus*.

Ступіню 3, названому бактеріальним вагінозом, властивим є домінування в зразку морфотипів *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, а також виявлення ключових клітин.

Ступінь 4 відповідає аеробному вагініту, при якому в зразку виявляють грам – негативні та грам-позитивні коки, не виявляють представників морфотипу *Lactobacillus* [60].

В усіх групах пацієнток, що взяли участь у дослідженні, було проаналізовано розподіл за частотою виявлення кожного з перелічених ступенів, а також за кількістю виявлених лейкоцитів, та рівнем ураження епітелію (помірна або значна кількість поверхневих та проміжних клітин в мазку).

У всіх пацієнток було вивчено вміст чинників локального імунітету – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), лактоферину та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) в цервікальному слизі методом імуноферментного аналізу ELISA реактивами Atiscare в умовах лабораторії Центру.

Для визначення концентрації ІЛ-6, ІЛ-10 та СІЛП використовували зразок секрету цервікального каналу, який отримували при вагінальному дослідженні, відкривши шийку матки в дзеркалах, зануливши стерильний тампон в глибину каналу на 2 см тривалістю на 10 секунд. Наступним кроком було занурення тампону в спеціальний буферний розчин, що складається з буфера – етилен-едіамінететра-ацетової кислоти, 1% бичачого сироваткового альбуміна, фенілметілсульфонілфлорида та інгібітора трипсину). Після занурення такого зразка в розчин, пробірку з ним заморожували для тривалого зберігання та транспортування. Вміст інтерлейкінів в pg/ml визначали після розморожування методом імуноферментного аналізу ELISA реактивами Atiscare в умовах лабораторії Центру.

Концентрацію лактоферину в цервікальному слизі було визначено методом імуноферментного аналізу (сендвіч-аналіз), для чого використовували гібридні антитіла до дистальних епітопів молекули лактоферину – (mAb2 and mAb3). Отриманий за вище описаною схемою тампон з вмістом цервікального каналу занурювали у буферний розчин, після чого до отриманої суміші додавали 0,1 μg mAb2 та mAb3, суміш було проаналізовано методом імуноферментного аналізу з визначенням концентрації лактоферину у зразку в $\mu\text{g/mL}$.

На підставі проведеного імуноферментного аналізу було проведено порівняння вмісту вказаних імунних чинників в цервікальному слизі в усіх 3 групах дослідження. Повторне дослідження у пацієток основної групи та групи порівняння було проведено через 3 та 6 місяців після завершення лікування, було проаналізовано в кожній групі середній вміст показника, а також динаміку показників в межах групи.

У пацієток основної групи та групи порівняння на 3-5 день менструального циклу, першого після втручання, у пацієток групи контролю – на 3-5-ий день менструального циклу найближчого до візиту було визначено концентрацію репродуктивних гормонів – пролактину, естрадіолу, тестостерону загального, фолікулстимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), а також глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), на 21 того ж менструального циклу – вміст прогестерону. Повторне визначення всіх перелічених гормонів у пацієток основної групи та групи порівняння було виконано через 3 та 6 місяців після оперативного втручання. Крім того, було обчислено співвідношення ЛГ/ФСГ та індексу вільного тестостерону (ІВТ), що визначали як співвідношення вільного тестостерону та ГЗСГ на 3-5 день менструального циклу наступного після оперативного втручання, а також через 3 та 6 місяців у жінок основної групи порівняння, у жінок групи контролю – на 3 -5 день найближчого менструального циклу.

Гормональне дослідження проводили методом електрохемілюмінесцентного аналізу (Eclia). Для цієї частини дослідження набирали 4 мл венозної крові (v.cubitalis), піддавали центрифугуванню протягом 10 хвилин, заморожували для

транспортування до лабораторії. Принцип методу електрохімолюмінісцентного аналізу засновано на рестрації взаємодії специфічного антитіла з молекулою, вміст якої досліджують. В основі такої взаємодії лежить поєднання електричної реакції та люмінісценції. Для цього використовують люмінофори – речовини, що при хімічній активації можуть виділяти світло. У випадку електрохімолюмінісцентного аналізу таким хімічним активатором виступає переніс електрону на поверхні та спричинена ним оксидативна реакція. Прямим методом електрохімолюмінісцентного аналізу проводили визначення концентрації пролактину, естрадіолу, дигідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) та прогестерону. Антитіла у разі такого варіанту методу є фіксованими на мікроплаті разом з люмінофором, до них є підведеним електрод. Після розморожування зразка його додавали до лунок з фіксованими антитілами, взаємодію молекул фіксував електрод. Зростання концентрації гормону, що досліджували, зменшувало інтенсивність електрохімічного сигналу від електроду. Кількісне вимірювання зміни інтенсивності сигналу дозволяло оцінювати концентрацію молекули в зразку рідини.

Конкурентний метод електрохімолюмінісцентного аналізу відрізняється тим, що аналог антигену мітиться люмінофором, а антитіло іммобілізується на поверхні електрода. Молекула, концентрацію якої вивчають в розчині, конкурує з аналогом за зв'язування з антитілом, концентрація міток в системі зменшується. Концентрація молекули є обернено пропорційною вимірюваному сигналу електрохімілюмінесценції. Таким варіантом методу було визначено концентрацію тестостерону (вільного та загального) в сироватці, що є найменшою молекулою серед досліджених.

Зрештою, сендвіч – варіант аналізу використовує 2 різних антитіла. Первинне антитіло зазвичай іммобілізується на поверхні електрода як зонд захоплення цільового антигену. Вторинне антитіло також націлюється на антиген і мічене люмінофором. Молекула, концентрація якої вивчається, зв'язується з утворенням імунокомплексу із зондом захоплення та електрохімілюмінесцентним зондом, а виміряна інтенсивність сигналу електрохімілюмінесценції пропорційна

концентрації цільового антигену. Сендвіч варіант аналізу використано для більших за розмірами молекул – ФСГ та ЛГ [140].

Цю частину дослідження виконано на оснащенні клінічної лабораторії Центру виробництва Cobas (Швейцарія), для виконання використано набір реагентів Roche Diagnostics.

всіх пацієнток основної групи та групи порівняння було виконано ультразвукове дослідження органів малого тазу через 6 місяців після оперативного лікування. Дослідження проводили на апараті Siemens acuson S2000 фахівцем Центру вагінальним та трансабдомінальним доступом на 5-7 добу менструального циклу, що відповідало ранній фазі проліферції ендометрію, тобто оптимальний час для оцінки його структури. Було визначено розміри шийки матки (прямий та поперечений), тіла матки (прямий, поперечний та вертикальний), товщину ендометрію та відповідність його структури фазі циклу, наявність патологічних утворень ендометрію, деформації порожнини матки, міоматозних вузлів, їх розміри та локалізацію. Оцінено розміри яєчників та наявність патологічних утворень в них.

Було оцінено структуру та товщину ендометрію, обчислено частоту гетерогенної структури та гомогенної гіперплазії ендометрію (товщина понад 10 мм на 10-12 день менструального циклу).

Відсутність домінантного фолікулу на 10-12 день менструального циклу в обох яєчників було оцінено як ановуляторну структуру яєчника, наявність понад 20 фолікулів в перерізі – як мультфолікулярну структуру, порівняно частоту таких явищ між групами.

Ефективність запропонованого лікувального алгоритму з клінічної точки зору оцінено за критеріями відновлення менструальної та репродуктивної функції через 3 та 6 місяців після лікування. Так, менструальну функцію оцінено за наявністю аномальних маткових кровотеч, та альгодисменореї. Зокрема, проаналізовано поширеність таких скарг, як тривалість менструальної кровотечі понад 5 днів, застосування принаймні в один із днів понад 5 гігієнічних засобів, констатація значних згустків (понад 1 день менструації, розмірами більше, за нігтьову

пластину), скудні геморагічні виділення наприкінці менструації понад 7 днів, геморагічні виділення у міжменструальний період, контактні геморагічні виділення. Також було розподілено пацієнток за наявністю альгодисменорей, кількістю днів, протягом яких їм були потрібними препарати знеболювальної дії (1, 2 або 3), а також за кількістю доз препарату протягом доби (1, 2 або 3), проведено порівняння цього розподілу у жінок основної групи та групи порівняння.

Відновлення фертильної функції було оцінено за спонтанним настанням вагітності протягом 12 місяців від оперативного втручання, або за настанням вагітності за використання ДРТ у жінок основної групи та групи порівняння. В основній групі та групі порівняння у жінок, що зазнали ДРТ, було співставлено частоту вдалих імплантацій (візуалізації в порожнині матки плодового яйця з ембріоном та серцебиттям), а також кількість спроб до досягнення імплантації. Було проаналізовано не лише настання вагітності, але і наявність таких ускладнень, як мимовільний викидень, викидень, що не відбувся, геморагічні виділення до 6 тижнів та між 6 та 12 тижнями в основній групі та групі порівняння.

Для оцінки статистичної значимості отриманих результатів застосовано критерій Стюдента, який є варіантом параметричних методів статистичного аналізу та є призначеним окреслити вірогідність відмінностей поширеності явища в двох групах або середнього концентрації чинника в них.

Для розрахунку коефіцієнта для порівняння вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, СІЛП та лактоферину в цервікальному слизі, а також репродуктивних гормонів в сироватці застосовували формулу 2.1

$$t = \frac{\overline{M}_1 - \overline{M}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}; \quad \text{формула 2.1}$$

де: M_1 і M_2 – середні цервікальні значення показника, у відповідних одиницях вимірювання

σ_1 і σ_2 – середнє квадратичне відхилення в межах групи

n_1 і n_2 – кількість пацієнток у групах, які порівнюють.

Порівняння поширеності явища в групах (аномальні маткові кровотечі, непліддя, дані соматичного та репродуктивного анамнезу, морфотипу вагінальних виділень) оцінювали за допомогою коефіцієнта, визначеного за формулою 2.2

$$t = \frac{\varphi_1 - \varphi_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad \text{формула 2.2}$$

де: φ_1 та φ_2 – змінні величини в залежності від частки явища

n_1 та n_2 – кількість пацієнток в групі.

Оскільки в цьому дослідженні розміри вибірки груп були однаковими (по 50 пацієнток в кожній групі), для порівняння отриманого коефіцієнта t було застосовано табличне значення відповідного коефіцієнта p . Значення його менше 0,05 свідчило про статистичну вірогідність отриманих відмінностей. Варто підкреслити, що абсолютне значення коефіцієнту не можна вважати значимості відмінностей між групами, а свідченням можливості поширення отриманого висновку на популяцію в цілому.

Оцінку статистичної відмінності розподілу пацієнток груп за ознакою – кількість вагітностей та пологів, морфотип вагінального біоценозу, відновлення репродуктивної функції – проведено за методом Шапіро-Уїлка. Обчислення проводили за формулою 2.3

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{формула 2.3}$$

де: n – кількість спостережень

i та a – табличні значення

x – поширеність явища, що порівнюється

$\bar{x}$ – середня поширеність по групі.

Отриманий коефіцієнт було порівняно з табличними значеннями, якщо він був меншим розрахункового α , розподіл по групах вважали нерівномірним, тобто виявлені відмінності між групами були статистично вірогідними.

Було досліджено зв'язок між вмістом ІЛ -6 та лактоферину в цервікальному слизі за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона (формула 2.4)

$$r = \frac{n \cdot \sum X_i \cdot Y_i - \sum X_i \cdot \sum Y_i}{\sqrt{[n \cdot \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2] \cdot [n \cdot \sum Y_i^2 - (\sum Y_i)^2]}} \quad \text{формула 2.4;}$$

де:

X_i та Y_i кількісні значення вмісту ІЛ-6 та лактоферину в цервікальному слизі
 n – кількість спостережень

В результаті такого обчислення було отримано значення коефіцієнту кореляції, за його значення понад 0,7 зв'язок вважали сильним, від 0,5 до 0,69 – середнім, від 0,3 до 0,49 – помірним, від 0,2 до 0,29 –слабким, менше 0,2 – дуже слабким.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ УЧАСНИЦЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Характер скарг у пацієнток з субмукозною міомою матки.

До даного дослідження було включено жінок, яким при ультразвуковому дослідженні було виявлено міому матки субмукозної локалізації типу 0 та I за FIGO. При ретельному розпитуванні було з'ясовано представлення різних скарг, притаманних такій локалізації пухлини (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Частота виявлення скарг на аномальні маткові кровотечі у жінок з субмукозною міомою матки

Скарга	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Менструальна кровотеча понад 5 днів	28 (55,4%)	460 (60,0%)
Використання понад 5 гігієнічних засобів на день	78 (64,4%)	64 (64,0%)
Виділення згустків крові понад 1 день за менструацію	99 (81,2%)	82 (82,0%)
Скудні геморагічні виділення понад 7 днів після менструації	31 (25,6%)	28 (28,0%)
Геморагічні вагінальні виділення в міжменструальний період	18 (14,9%)	16 (16,0%)
Контактні геморагічні виділення	8 (6,6%)	4 (4,0%)

В даній таблиці відсутня група контролю, адже до неї згідно з дизайном дослідження було включено здорових жінок. Тому на цьому етапі дослідження ми не можемо оцінити відмінність пацієток з субмукозною локалізацією міоми за структурою скарг від жінок з іншою локалізацією міоми. Ця частина дослідження дозволяє нам констатувати найбільш поширені скарги пацієток. Такою найбільш поширеною скаргою є виділення згустків крові розміром з нігтьову пластинку понад день за менструацію – її мали понад 80% пацієток. Формування згустків в менструальній крові є наслідком надмірної кровотечі через порушення міометрію до скорочення механічної та біохімічної природи. Посилена кровотеча супроводжується активацією тромбоутворення. На другому місці за поширеністю – менструальна кровотеча, що вимагає застосовувати понад 5 гігієнічних засобів за добу. Цю ознаку мали 64,4% та 64% пацієток з міомою матки. Тривалість кровотечі понад 5 днів була менш властивою пацієткам з субмукозною міомою матки, але також поширеною (55,4% та 60% відповідно). Таким чином, субмукозній міомі матки притаманна як більш тривала, так і більш інтенсивна менструальна кровотеча.

Альгодисменорея є наступним симптомом субмукозної міоми, поширеність якого було досліджено (таблиця 3.2). Причиною больового синдрому є надмірні скорочення матки, через порушення її спроможності до повноцінного випорожнення порожнини матки. Спершу слід зазначити, що всі пацієнтки основної групи та групи порівняння мали скарги на біль під час менструації, що вимагає прийому препаратів знеболювальної дії та порушує плани або працездатність. В контрольній групі лише 27 (54%) жінок мали описані скарги (відмінності з основною групою та групою порівняння вірогідна).

Крім вірогідної відмінності за цією ознакою, групи жінок з міомою матки відрізняли ще значно більша вираженість больового синдрому, 66,7% жінок з міомою мали біль силою від 5 до 7 балів (в групі контролю лише 13,8%). Біль значної сили (більше 7 балів) під час менструації мали 19,4% жінок з міомою матки (серед жінок контрольної групи 11,3%). Крім того, маючи альгодисменорею, жінки з субмукозною міомою матки, довше вимагали прийому знеболювальних

препаратів (в 50% та 56% протягом 2 днів та в 22% в 18% – протягом 3 днів, в групі контролю 40,7% та 7,4% відповідно).

Таблиця 3.2

Характеристика больового синдрому при менструації у жінок, що взяли участь у дослідженні

Ознака	Основна група (n=121) [£]	Група порівняння (n=100) [£]	Група контролю (n=80)
Сила болю, в балах			
Менше 5	17 (14,0%)*	13 (13,0%)*	60 (75,0%)
Від 5 до 7	80 (66,1%)*	68 (68,0%)*	11 (13,8%)
7 та більше	24 (19,9%)*	19 (19,0%)*	9 (11,3%)
Тривалість необхідності прийому знеболювального засобу, дні			
1	34 (28,1%)*	26 (26,0%)*	41 (51,3%)
2	62 (51,2%)*	56 (56,0%)*	23 (28,8%)
3	25 (20,6%)*	18 (18,0%)*	2 (2,5%)
Кратність прийому знеболювального засобу, на день			
1	7 (14,0%)	8 (16,0%)	23 (85,2%)
2	36 (72,0%)	36 (72,0%)	3 (11,1%)
3	7 (14,0%)	6 (12,0%)	1 (3,7%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з контрольною групою

Більшою була і кратність прийому препаратів знеболювальної дії. Так, пацієнтки групи контролю, маючи больовий синдром при менструації, свідчили в 85,2% випадків, що їм для полегшення стану достатньо одного прийому препарату протягом доби. Жінки з субмукозною міомою матки лише в 15% випадків обмежувались однократним прийомом препарату протягом доби, 72% таких жінок

свідчили, що для тамування больового синдрому їм потрібно 2 дози препарату на добу, 15% – 3 дози.

Порушення фертильності також є важливим симптомом, що часом виступає провідною причиною звернення пацієнтки за медичною допомогою. В нашому дослідженні, найбільш поширеною скаргою було порушення фертильності – ненастання вагітності протягом 6 місяців регулярного статевого життя (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Розлади репродуктивної функції у жінок з субмукозною міомою матки

Ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Порушення фертильності	117 (96,7%)	96 (96,0%)
Непліддя	81 (66,9%)	66 (66,0%)
Невдалі спроби ДРТ	56 (46,2 %)	50 (50,0%)
Мимовільний викидень до 12 тижнів	30 (24,7%)	26 (26,0%)
Мимовільний викидень між 12 та 22 тижнями	15 (12,3%)	14 (14,0%)
Передчасні пологи	6 (5,0%)	4 (4,0%)

Неможливість реалізувати репродуктивну функцію була скаргою 117 з 121 жінок основної групи та 96 із 100 – в групі порівняння. Порівняння з групою контролю за цим показником проведено не було, оскільки згідно дизайну дослідження до цієї групи включали лише жінок з непорушеною репродуктивною функцією. Ненастання вагітності, що відповідало критеріям неплідності, мали 66,9% жінок основної групи та 66% – групи порівняння. Субмукозна локалізація міоматозного вузла порушує процеси настання вагітності як механічна перешкода імплантації, а також – за рахунок властивих міомі порушень рецепторних взаємодій різних статевих гормонів. Майже кожна друга пацієнтка з міомою матки вказувала

на невдалу спробу ДРТ, застосування яких було виконано до візуалізації субмукозного вузла.

Пацієнтки з міомою матки мали проблеми не лише з настанням вагітності, але і з виношуванням. Кожна четверта жінка з основної групи та групи порівняння мала вказівку на мимовільний викидень до 12 тижнів, а 13% з них – на спонтанне переривання вагітності між 12 та 22 тижнями. Водночас, передчасні пологи, тобто переривання вагітності після 22 тижнів, відмітили в анамнезі лише 6 пацієнток основної групи та 4 – групи порівняння.

Таким чином, найбільш поширеними скаргами пацієнток з субмукозною міомою матки є аномальні маткові кровотечі, як за рахунок подовженої тривалості (55,4% в основній групі та 60,6 в групі порівняння), так і більшої інтенсивності (64,4% та 64% відповідно), больовий синдром з силою 5 та більше балів (66,1% та 68% проти 13,8% у здорових жінок), безпліддя (96,7% та 96,0%) та невдалі спроби ДРТ в минулому (46,2% та 50,0%), переривання вагітності в анамнезі (39,7% та 38,0%).

3.2 Соматичний анамнез пацієнток з субмукозною міомою матки

Міома матки є чинником, яка, не маючи власного безпосереднього впливу на соматичну захворюваність, залежить від неї та водночас погіршує якість життя. На розлади фертильності впливають різноманітні захворювання ендокринної, нервової та серцево-судинної систем. На початку дослідження було проаналізовано розподіл пацієнток за віком (таблиця 3.4).

Середній вік пацієнток основної групи склав $37,4 \pm 12,6$ років, групи порівняння – $36,9 \pm 11,4$ років, ГК – $30,7 \pm 10,2$ роки. Тобто пацієнткам з субмукозною міомою матки властивим є більш старший вік, а основна група та група порівняння були близькими за цим показником.

Частка пацієнток віком старше 45 років була однаковою в усіх групах, не перевищуючи 12%, тобто субмукозна локалізація міоми матки не є притаманною жінкам пізнього репродуктивного віку. Причиною цього може бути яскрава

клінічна картина міоми такої локалізації (як вже було зазначено, всі пацієнтки основної групи та групи порівняння мали симптоми), що спонукає до радикального втручання у більш молодому віці.

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнток за віком

Вік	Основна група (n=121) [£]	Група порівняння (n=100) [£]	Група контролю (n=80)
Менше 25 років	9 (7,4%)*	6 (6,0%)*	16 (20,0%)
25-34 років	30 (24,7%)*	28 (28,0%)	35 (43,8%)
35-44 років	70 (57,8%)*	54 (54,0%)*	21 (26,3%)
45 років та більше	12 (9,9%)	12 (12,0%)	8 (10,0%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

Більше половини пацієнток перебували у віковій категорії 35 – 44 років, в ГК – лише третина. Зовсім рідко (лише 6,7%) пацієнток з міомою матки мали вік менше 25 років, що можна пояснити загальними тенденціями формування міоми матки.

На функціонування репродуктивної системи чинить вплив соціальний статус, втім при порівнянні сфери діяльності пацієнток з субмукозною міомою з ГК не виявлено відмінностей, які б дозволяли визначити фахові чинники в якості факторів ризику розвитку пухлини (таблиця 3.5).

В цьому аналізі було виявлено незначне, але статистично вірогідне збільшення частки студенток в основній групі, а також переважання військовослужбовиць серед пацієнток з субмукозною міомою. Враховуючи повномасштабну війну, що відбувається в Україні, слід очікувати на зростання пацієнток з таким видом діяльності та з усіма притаманними їм особливостями. Зокрема, такою особливістю є колосальний рівень стресу, що його зазнають жінки під час військових дій.

Розподіл пацієнток за видом діяльності

Вид діяльності	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	Група контролю (n=80)
Не працюють	12 (9,9%)	6 (6,0%)	8 (10,0%)
Студентки	5 (4,1%)*	6 (6,0%)	10 (12,5%)
Військові	19 (16,7%)*	18 (18,0%)*	5 (6,3%)
Службовиці	17 (14,0%)	14 (14,0%)	12 (15,0%)
Промисловість	17 (14,0%)	16 (16,0%)	8 (10,0%)
Приватні підприємці	25 (20,6%)	18 (18,0%)	14 (17,5%)
Сфера обслуговування	26 (21,5%)	20 (20,0)	20 (25,0%)
Інше	6 (5,0%)	2 (2,0%)	3 (6,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Надлишковий стрес впливає на репродуктивну функцію шляхом пригнічення овуляції, порушення балансу естрогенів та прогестерону, активації тканинного запального процесу тощо. Для з'ясування рівня стресу протягом останнього місяця, пацієнткам було запропоновано анкету Кесслера (таблиця 3.6).

Зі 221 жінок з субмукозною міомою матки, що взяли участь у дослідженні, лише 15 за результатами анкетування мали відсутність стресу, в групі здорових жінок – 28%). Слабкий стрес мали 35% жінок групи контролю, серед 221 жінок з міомою матки – лише 22 (10%). Втім більше половини жінок з субмукозною міомою вказували при анкетуванні на виражений стрес, в групі здорових жінок – лише 16,2%. Слід визнати, що на рівень стресу протягом останніх 30 днів, значно вплинув факт необхідності оперативного втручання, але слід враховувати, що цей стан впливав на реабілітацію пацієнток в післяопераційному періоді.

Таблиця 3.6

Розподіл пацієток з субмукозною міомою матки за рівнем стресу

Сума балів анкети Кеслера	Основна група (n=121) [£]	Група порівняння (n=100) [£]	ГК (n=80)
10-19 балів	7(5,8%)*	8(8,0%)*	23 (28,8%)
20-24 бали	14(11,6%)*	8 (8,0)*	28 (35,0%)
25-29 балів	23 (23,1%)	28 (28,0%)	16 (20,0%)
30-50 балів	67 (55,4%)*	52 (52,0%)*	13 (16,2%)

*p≤0,05 при порівнянні з ГК

£ p≤α₂при порівнянні з ГК

На прогресування міоми чинить вплив стан метаболізму, інтегральними показником якого є ІМТ. Індекс відображає надлишковість ваги та надмірну масу жирової тканини, яка є джерелом екстрагонадного синтезу естрогенів, а саме естрогени є гормоном, що сенсibiliзують міометрій до прогестерону. Крім того, підвищене значення ІМТ є провідним фактором ризику інсулінорезистентності, яка також відіграє роль в проліферації клітин міоми.

Таблиця 3.7

Розподіл пацієток з субмукозною міомою матки за ІМТ

ІМТ	Основна група (n=121) [£]	Група порівняння (n=100) [£]	ГК (n=80)
Менше 18,5	1 (0,8%)	2 (2,0%)	2 (2,5%)
18,5- 24,9	37 (30,6%)*	30 (30,0%)*	54 (67,5%)
25,0-29,9	52 (42,9%)*	40(40,0%)*	14 (17,5%)
30,0- 34,9	31 (25,6%)*	28 (28,0%)*	10 (12,5%)

*p≤0,05 при порівнянні з ГК

£ p≤α₂при порівнянні з ГК

До дослідження не включали жінок з тяжкою серцево-судинною патологією, тому в таблиці 3.7 не представлено рядок з ІМТ більше 35, що відповідає ожирінню II –III ст. Так само поодинокими жінками було представлено дефіцит маси тіла, що відповідає ІМТ менше 18,5. Натомість більшість пацієнток з субмукозною міомою матки (92 з 221, 41,6%) мала надлишкову вагу тіла, в групі здорових жінок – лише 17,5%. Ожиріння I ст мали 26,7% жінок з міомою матки та лише 12,5% здорових жінок.

За такого розподілу пацієнток за ІМТ, очікуваною була більша частота розладів вуглеводного обміну (таблиця 3.8). Метаболічний синдром є важливим чинником різних розладів здоров'я, від серцево-судинних та аутоімунних до репродуктивних, його вплив реалізується різними ланками обміну речовин.

Таблиця 3.8

Порушення вуглеводного обміну у пацієнток з субмукозною міомою

Нозологія	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	ГК (n=80)
Цукровий діабет I типу	2 (1,6%)	-	1 (1,3%)
Цукровий діабет II типу	25 (20,6%)*	18 (18,0%)*	6 (7,5%)
Інсулінорезистентність	41 (33,8%)*	34 (34,0%)*	8 (10,0%)
Метаболічний синдром	31 (25,6%)*	26 (26,0%)*	9 (11,2%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Одним із супутників метаболічного синдрому є ановуляція, що супроводжується гіперестрогенемією, тому поширеність як самого синдрому, так і інсулінорезистентності та цукрового діабету II типу була більшою у жінок з міомою (33,8% в основній групі та 34,0% в групі порівняння), ніж у жінок контрольної групи (11,2%). В патогенезі метаболічного синдрому присутні також зміни імунної системи, а саме протипухлинного захисту, що сприяє пухлинному росту.

Серцево-судинна захворюваність у пацієток з субмікозною міомою

Нозологія	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	ГК (n=80)
Вроджені вади серця	1 (0,8%)	-	1 (1,3%)
Набуті вади серця	4 (3,3%)	2 (2,0%)	3 (3,8%)
Міокардит	-	2 (2,0%)	1 (1,3%)
Порушення серцевого ритму	9 (7,4%)	6 (6,0%)	7 (8,8%)
Гіпертонічна хвороба	25 (20,6%)*	16 (16,0%)*	4 (5,0%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Більшість зареєстрованих захворювань серцево-судинної системи, що про них було згадано при опитуванні пацієток, були спорадичними та не відрізнялись за частотою у жінок субмікозною міомою матки (таблиця 3.9). Зокрема, це може бути наслідком підходу до формування груп, адже декомпенсовані соматичні захворювання були критерієм виключення.

Виключенням стала гіпертонічна хвороба, яку було констатовано у 20,6% жінок основної групи та у 16% пацієток групи порівняння і лише у 6% жінок контрольної групи. Це може мати пояснення в поширеності метаболічних розладів.

Спорадично було представлено в групах і респіраторну захворюваність не була широко представленою в групах пацієток (таблиця 3.10).

Так, вказівку на туберкульоз мала лише одна жінка з основної групи, не більше 6% всіх жінок мали бронхіт. 13,2% жінок основної групи та 16,6% – групи порівняння мали бронхіальну астму, в групі контролю – лише 1,3%. Аутоімунна складова патогенезу бронхіальної астми може мати значення і в ураженні яєчників, що супроводжуються хронічною відносною гіперестрогенемією.

Таблиця 3.10

Захворювання органів дихання у пацієток з субмукозною міомою

Нозологія	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	Група контролю (n=80)
Бронхіт	4 (3,3%)	6 (6,0%)	5 (6,2%)
Бронхіальна астма	16 (13,2%)*	16 (16,0%)*	1 (1,3%)
Туберкульоз	1 (0,8%)	-	-
Хронічне обструктивне захворювання легень	3 (2,5%)	2 (2,0%)	2 (2,5%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

Таблиця 3.11

Захворювання щитовидної залози у пацієток з субмукозною міомою

Нозологія	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	ГК (n=80)
Вогнищеві зміни при УЗД	8 (6,6%)	10 (10,0%)	10 (8,0%)
Аутоімунний тиреоїдит	32 (26,4%)*	28 (28,0%)*	5(6,2%)
Субклінічний гіпотиреоз	34 (28,1%)*	22 (22,0%)*	9 (11,3%)
Клінічно виражений гіпотиреоз	14 (11,6%)*	10 (10,0%)*	1 (1,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Щитовидна залоза є особливим органом внутрішньої секреції, що бере участь в регуляції абсолютно всіх систем організму. Поширеність функціонального та

органічного ураження залози у пацієнток з субмукозною міомою матки наведено в таблиці 3.11. Вогнищеві зміни щитовидної залози було представлено з однаковою частотою в усіх групах, вона не перевищувала 10%.

Субклінічне порушення функції щитовидної залози відмічала кожна четверта жінка з субмукозною міомою (в основній групі – 28,1%, в групі порівняння – 22,05), в групі контролю – 11,3%, а аутоімунний тиреоїдит у 26,6% та 28,0% жінок з міомою та 6,2% здорових жінок. Кожна десята пацієнтка з міомою матки мала гіпотиреоз в стадії клінічно вираженого (11,6% в основній групі та 10% в групі порівняння). Отримані дані, з огляду на відому взаємодію гормонів щитовидної залози із статевими стероїдами є аргументом, що визначає необхідність визначення тиреоїдного статусу у пацієнток з міомою матки та його корекції в рамках комплексного лікування.

Визнаною є роль паління в патогенезі патологічних станів репродуктивної функції, розвитку пухлин зокрема. Останнім часом в Україні та світі бачимо стійку тенденцію до зменшення поширеності цієї звички. Так, серед жінок, що звернулись для профілактичного обстеження та створили групу контролю в цьому дослідженні, лише 17,5% вказували на паління понад 5 цигарок на день (таблиця 3.12).

Натомість 33,8% пацієнток основної групи та 38,0% жінок групи порівняння при опитуванні свідчили про паління понад 5 цигарок на день, що свідчить про можливу патогенетичну роль цієї звички в розвитку міоми. На тлі тенденції до зменшення звички паління цигарок відзначено зростання популярності їх заміників. Серед жінок групи контролю 23,8% відзначили цю звичку, але в групах пацієнток з міомою матки частота такої риси є більшою – 47,1% в основній групі та 44% в групі порівняння. Популярна думка про меншу шкоду від споживання заміників цигарок спонукає до більш частого використання, до рівня необмеженого. Попри неоднозначність зв'язку між палінням та розвитком міоми матки, варто наголошувати про таку реалізацію шкідливого впливу паління та репродуктивну функцію.

Особливості способу життя пацієнток з субмукозною міомою

Ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	ГК (n=80)
Паління від 5 цигарок на день	41 (33,9%)	38 (38,0%)	14 (17,5%)
Вживання замінників цигарок	57 (47,1%)*	44 (44,0%)*	19 (23,8%)
Вживання від 1 до 5 порцій алкоголю щотижня	26 (21,5%)	22 (22,0%)	18 (22,5%)
Вживання психотропних препаратів	23 (24,0%)*	22 (22,0%)*	11 (13,8%)
Тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів	12 (24,0%)*	11 (22,0%)*	6 (12,0%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Культура вживання алкоголю є рисою суто індивідуальною, що менше з тим залежить як від родинних звичок, так і національних традицій. На щастя, українське суспільство не має серед своїх недоліків пристрасть до щоденного прийому міцних алкогольних напоїв. В цьому аналізі не виявлено зростання частки жінок, що вказують на надмірне застосування алкоголю в жодній групі (не більше 22,5%).

В умовах російсько-української війни все більше уваги приділено психічному здоров'ю, що проявляється, зокрема, популяризацією прийому препаратів психотичної дії. Серед жінок з субмукозною міомою матки 24% в основній групі та 22% в групі порівняння вказали на досвід прийому препаратів такої дії, транквілізаторів та антидепресантів зокремі. В групі контролю, куди було включено здорових жінок переважно молодого віку, лише 13,8% учасниць при опитуванні вказували на прийом препаратів цих груп. Тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів вдвічі частіше було виявлено у жінок з

субмукозною міомою матки. Пояснити це можна значною поширеністю больового синдрому на тлі такої локалізації пухлини.

Таким чином, жінкам з субмукозною міомою матки більш властивим є вік старше 35 років (57,8% жінок основної групи, 54,0% – групи порівняння проти 26,3% в групі контролю), надлишкова вага (42,9% та 40,0% проти 17,% відповідно) та ожиріння (25,6% та 28,0% проти 12,5% відповідно), ураження щитовидної залози (аутоімунний тиреоїдит – 26,4% та 22,0% проти 11,3%, субклінічний гіпотиреоз – 28,1% та 22,0% проти 11,3% та клінічно виражений гіпотиреоз – 11,6% та 10,0% проти 1,3%).

3.3. Гінекологічний анамнез обстежених пацієнток

Найбільш поширеною скаргою жінок з субмукозною міомою матки були аномальні маткові кровотечі. Менструальна функція є результатом злагодженої взаємодії багатьох гормонів, гормоноподібних субстанцій та локальних чинників. Саме тому в першу чергу було вивчено становлення менструальної функції та її порушення в репродуктивному періоді.

Вік менархе є визнаним прогностичним чинником розладів репродуктивної системи. Раннє менархе асоціюють з подальшими проявами гіперестрогенемії, серед яких – злоякісні новоутворення молочної залози та ендометрію. Міому матки також схильні асоціювати з раннім менархе, що і було підтверджено в даному дослідженні – половина жінок з субмукозною міомою матки при опитуванні зазначали першу менструацію до 14 років (52,1% основної групи та 48,0% групи порівняння, серед здорових жінок – лише 17,5%. (таблиця 3.13).

Натомість пізнє менархе асоціюють з подальшою порушеною взаємодією вісі гіпофіз-яєчники, що клінічно проявляється синдромом полікістозних яєчників. В цьому дослідженні менархе після 16 років відмітили лише 13 жінок, і частота цього явища була не більшою у жінок з міомою, ніж серед жінок контрольної групи.

Особливості менструальної функції пацієнток з субмукозною міомою

Ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	ГК (n=80)
Менархе до 14 років	63 (52,1%)*	48 (48,0%)*	14 (17,5%)
Менархе після 16 років	4 (3,3%)	6 (6,0%)	3 (3,8%)
Міжменструальний інтервал менше 24 днів	33 (27,3%)*	30 (30,0%)*	6 (7,5%)
Міжменструальний інтервал більше 36 днів	3 (2,5%)	4 (4,0%)	2 (2,5%)
Рясні менструальні кровотечі від менархе	99 (81,8%)*	76 (76,0%)*	11 (13,8%)
Анемія, що рецидивує	95 (78,5%)*	72 (72,0%)*	9 (11,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Часті менструації, з інтервалом менше 24 днів, також є проявом гіперестрогемії. Цю ознаку було з'ясовано при опитуванні у 27,3% основної групи та 30,0% групи порівняння, у жінок ГК – лише в 7,5% випадків. Натомість нерегулярність менструацій з подовженням інтервалу більше 35 днів виявлено з однаковою частотою в усіх групах (не більше 4%). Олігоменорея, у тому числі та, що супроводжує синдром полікістозних яєчників, має в своїй основі постійну, але відносну гіперестрогенемію та одночасне зниження секреції прогестерону. Як вже було зазначено вище, в патогенезі міоми мають значення як гіперсекреція естрогенів, так і прогестерону. Тому явища гормонального дисбалансу, притаманні синдрому полікістозних яєчників, не є фактором ризику міоми матки, і її субмукозної локалізації зокрема.

81,8% основної групи та 76,0% групи порівняння при опитуванні зазначили про рясні менструальні кровотечі від часу встановлення менструальної функції, в групі контролю – лише 13,8%. Надмірні маткові кровотечі пацієнтки основної

група та групи порівняння, таким чином, спостерігали ще до появи міоми матки, маючи явища надмірної продукції статевих гормонів від самого менархе.

78,5% жінок основної групи та 72,0% групи порівняння в своєму анамнезі вказували на анемію, що повторюється. Провідною причиною анемії у жінок репродуктивного віку є аномальні маткові кровотечі, тому така закономірність є додатковим підтвердженням тривалої крововтрати під час менструації у жінок з субмукозною міомою матки.

Іншою скаргою, що стала причиною звернення до лікаря, було порушення фертильності та непліддя. 68 жінок з субмукозною міомою на етапі підготовки до оперативного лікування мали констатоване непліддя, тобто відсутність вагітності протягом 12 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. Таблиця 3.14 містить дані про тривалість неплідності у цих жінок.

Таблиця 3.14

Розподіл пацієнток за характером та тривалістю неплідності

Ознака	Основна група (n=81)	Група порівняння (n=66)
Характер неплідності		
Первинна	52 (64,2%)	46 (69,7%)
Вторинна	29 (35,8%)	20 (30,3%)
Тривалість неплідності		
Від 1 до 3 років	20 (24,6%)	8 (27,3,%)
Від 3 до 5 років	27 (33,3 %)	20 (33,0%)
Понад 5 років	34 (41,2%)	28 (42,4%)

Отримані результати свідчать, що дві третини пацієнток з непліддям на тлі субмукозної міоми не мали вагітностей, тобто непліддя було первинним – 64,2% в основній групі та 69,7 в групі порівняння. Більша частина жінок в обох групах мала тривалість неплідності понад 5 років – 41,2% в основній групі та 42,4% в групі порівняння. Тобто пацієнтки з субмукозною міомою матки мали розлади

фертильності ще до діагностики патології, тобто зрушення гормональної та імунної регуляції. Про це свідчать і наведені в таблиці 3.2 дані про високу частоту невдалих спроб ДРТ (половина пацієнток з субмукозною міомою матки вказували на такий факт в своєму анамнезі).

Про порушення системної та локальної імунної регуляції свідчать і дані про особливості гінекологічної захворюваності пацієнток з субмукозною міомою матки (таблиця 3.15).

Таблиця 3.15

Гінекологічні захворювання у обстежених пацієнток

Ознака	Основна група (n= 121)	Група порівняння (n=100)	ГК (n=80)
Інфекції, спричинені ЗПСШ	42 (34,7%)*	32 (32,0%)*	6 (7,5%)
Бактеріальний вагіноз, що рецидивує	55 (45,4%)*	42 (42,0%)*	5 (6,3%)
Аеробний вагініт, що рецидивує	30 (24,8%)*	22 (22,0%)*	2 (2,5%)
Інтраепітеліальні цервікальні ураження	25 (20,6%)*	26 (26,0%)*	8 (10,0%)
Деструктивні операції на шийці матки	15 (12,4%)*	14 (14,0%)*	5 (6,3%)
Ексцизійні втручання на шийці матки	13 (10,7%)*	12 (12,0%)*	4 (5,0%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Пацієнткам з субмукозною міомою матки властивою є висока частота інфекцій, що передається статевим шляхом (34,7% в основній групі та 32,0% в групі

порівняння проти 7,5% серед здорових жінок), бактеріального вагінозу (45,4% та 42,0% проти 6,3%) та аеробного вагініту, що рецидивує (24,8% та 22,0% проти 2,5%). Роль інфекційного агента та спричиненої ним запальної реакції в патогенезі міоми матки була в центрі уваги свого часу, але не знайшла достеменного підтвердження. Втім нас цікавив не патогенетичний вплив запальних реакцій на міому матки, а їх можлива роль у порушенні реалізації репродуктивної функції. Можливо, стан локальної імунної реакції та гормональної регуляції є спільною ланкою як для пухлинного росту, так і для перешкод у настанні вагітності, що необхідно враховувати при комплексному лікуванні. Таке припущення отримало подальший розвиток в наступних розділах.

Вдвічі частіше, ніж жінки контрольної групи, пацієнтки з субмукозною міомою матки вказували на інтраепітеліальні цервікальні ураження (20,6% в основній групі, 26,0 в групі порівняння проти 6,3% в ГК). Порушення контролю клітинного поділу лежать в основі обох станів, що може мати походження на рівні імунних реакцій та гормональних коливань. Саме останнім чинником була спричиненою більша поширеність ексцизійних та деструктивних оперативних втручань на шийці матки, що тягне за собою зміни локальної запальної реакції, у тому числі такі, що перешкоджають настанню вагітності.

Таким чином, гінекологічному анамнезу жінок з субмукозною міомою матки властивими є раннє менархе (52,0% в основній групі та 48,0% в групі порівняння проти 18% в групі здорових жінок), короткий міжменструальний інтервал (27,3% та 30,0% проти 7,5%), рясні менструальні кровотечі (81,8% та 76,0% проти 13,8%), пов'язана з ними анемія (78,5% та 72,0% проти 11,3%), захворювання, що передаються статевим шляхом (34,7% та 32,0% проти 7,5%), бактеріальний вагіноз (45,4% та 42,0% проти 6,3%), аеробний неспецифічний вагініт (24,8% та 22,0% проти 2,5%), інтраепітеліальні цервікальні ураження (20,6% та 26,0% проти 6,3%). Отримані при клініко-статистичному аналізі дані спонукали до подальших лабораторних досліджень.

3.4 Патологія ендометрію у жінок з субмукозною міомою матки

У жодної жінки як основної, так і групи порівняння, не було зареєстровано жодного ускладнення гістероскопічної міомектомії. Всі оперативні втручання відбулись в амбулаторних умовах, больовий синдром після втручання тривав не більше 6 годин, легко усувався нестероїдними протизапальними засобами.

За даними огляду порожнини матки було проаналізовано локалізацію вузла по стінках матки (таблиця 3.16).

Таблиця 3.16

Розподіл пацієнток за локалізацією міоми

Локалізація міоми	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Передня стінка	57 (47,1%)	46 (46,0%)
Задня стінка	26 (21,4%)	22 (22,0%)
Бічна стінка	19 (15,7%)	18 (18,0%)
Дно матки	19 (15,7%)	14 (14,0%)

Майже в половині випадків міоматозні вузли було локалізовано по передній стінці матки, значно рідше – по задній, а ще рідше – по бічній стінці та в дні матки. Такий розподіл не може свідчити про загальну закономірність розташування міоматозних вузлів типу 0 та 1 та залежність від неї клінічної симптоматики. Втім важливо було відмітити, що обом групам дослідження властива подібна поширеність різної локалізації вузлів, тобто ця ознака не впливає на розподіл ефективності подальшого лікування.

Таблиця 3.17 містить інформацію про виявлену при огляді порожнини матки патологію.

**Аномальні зміни порожнини матки, виявлені при гістероскопічному
втручанні у жінок з субмукозною міомою матки**

Ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Сінехії	10 (8,3%)	12 (12,0%)
Поліп ендометрію	31 (25,6%)	22 (22,0%)
Посилений судинний малюнок ендометрію	51 (42,1%)	34 (34,0%)
Відкриті вічка ендометріюїдних ходів	3 (2,5%)	6 (6,0%)
Субмукозний вузол типу 2	6 (5,0%)	3 (3,0%)
Перетинка матки	5 (4,1%)	2 (2,0%)
Порушена візуалізація отворів маткових труб	5 (4,1%)	2(2,0%)

Супутня патологія порожнини матки була досить поширеною в обох групах дослідження. Найбільш часто при гістероскопічному втручанні виявляли поліп ендометрію – 25,6% в основній групі та 22,0% в групі порівняння. Остаточні чинники формування поліповидного розростання ендометрію не відомі, доведено роль в цьому як спадкових чинників, так і гормонального та імунного дисбалансу. Ці результати ще раз підкреслюють важливість оцінки та корекції гормонального та імунного фону у жінок з субмукозною міомою матки, а не лише механічного видалення пухлини.

Посилений судинний малюнок ендометрію є ознакою його активної проліферації, його було виявлено дифузно по всіх стінках матки у 85 жінок з міомою матки (в 42,1% в основній групі та 34,0% в групі порівняння). Гіперплазія

ендометрію також має комплексне походження, в якому важливу роль відіграє гормональний дисбаланс.

Сінехії було виявлено у 22 пацієнток з субмукозною міомою матки. Це патологічне утворення є наслідком механічного ураження ендометрію та локальної проліферативної запальної реакції. Розподіл їх виявлення між основною групою та групою порівняння був однаковим (8,3% та 12,0% відповідно), сінехії мають потужний вплив на фертильність, їх було у всіх випадках повним обсягом роз'єднано.

Відкриті вічка ендометріюїдних ходів є ендоскопічною ознакою внутрішнього ендометріозу. Ендометріоз є складною за походженням патологією, не викликає сумніву його роль в порушенні фертильності. В даному дослідженні ця знахідка не була поширеною, мала однакову частоту в обох групах.

Перетинка матки та порушення прохідності маткових труб, про що свідчить утруднена візуалізація їх отворів, є вагомим чинником порушення фертильності. Частота обох явищ в групах дослідження була спорадичною, всі випадки перетинки матки було усунено під час втручання.

При гістологічному дослідженні отриманого зразка ендометрію було отримано результати, що їх наведено в таблиці 3.18.

Супутня до міоми матки гіперплазія ендометрію мала місце у 44 зразках ендометрію основної групи та 48 – групи порівняння. Така висока частота гіперпластичного процесу, що є залежною від естрогенової насиченості, є додатковим свідченням необхідності корекції гормонального фону у пацієнток. У даному дослідженні не було випадків гіперплазії ендометрію з явищами атипії, так само як і зразків тканин, сумнівних з точки зору малігнізації.

Серед зразків тканин, отриманих при поліпектомії, домінували явища гіперпластичного поліпу ендометрію – 16,5% пацієнток основної групи та 12,0% – групи порівняння. Функціональний за гістологічною структурою поліп було виявлено у кожної десятої пацієнтки в кожній групі. В дослідженні не було випадків атрофічного поліпу ендометрію, що можна пояснити молодим віком учасниць дослідження.

**Зміни ендометрію, виявлені при гістероскопічному втручанні у жінок з
субмукозною міомою матки**

Ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Функціональний поліп ендометрію	12 (10,0%)	10 (10,0%)
Гіперпластичний поліп ендометрі	20 (16,5%)	12 (12,0%)
Проста гіперплазія ендометрію без атипії	34 (28,1%)	30 (30,0%)
Складна гіперплазія ендометрію без атипії	19 (15,7%)	18 (18,0%)
Ознаки хронічного ендометриту	17 (14,0%)	12 (12,0%)

Ознаки хронічного ендометриту, до яких належать набряк строми та інфільтрація лімфоцитами, було виявлено у 14,0% жінок основної групи та у 12% – групи порівняння. Всі зразки з такими ознаками було додатково обстежено – методом імуноферментного аналізу в них виявляли антигени CD138. У разі позитивного результату тесту жінкам призначали лікування хронічного ендометриту (3 жінки основної групи та 2 – групи порівняння).

Таким чином, найбільш поширеними супутніми змінами ендометрію на тлі субмукозної міоми матки були гіперпластичний поліп ендометрію (16,5% в основній групі та 12% в групі порівняння), проста гіперплазія ендометрію без атипії (28,1% та 30%), складна гіперплазія ендометрію без атипії (15,7% та 18%). Отримані зміни підкреслюють необхідність вивчення виявлення гормональних змін та пошуку їх корекції для удосконалення лікування жінок з субмукозною міомою матки.

Результати цього розділу оприлюднено в публікації:

Литвак О. О., Кладієв В. М. Відновлення репродуктивної функції ендометрія після гістероскопічної міомектомії. 2(24): 26-32. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.04)

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ НА ЛАБОРАТОРНОМУ РІВНІ

4.1 Зміни концентрації статевих гормонів на тлі запропонованого лікування.

Гормональний дисбаланс є потужним чинником формування лейоміоми матки, коливання концентрації естрогенів чинить стимулюючий вплив на прогресування пухлини, зокрема – і за рахунок підвищення чутливості міометрію до прогестерону. Механізми порушення фертильності при субмукозній локалізації міоми матки включають надмірну скоротливу активність міометрію, анормальну васкуляризацію та розлади цитокінового профілю. Саме тому пацієнтки навіть після оперативного лікування субмукозної міоми матки мають нижчий рівень імплантації та живонародження, ніж контрольна група пацієнток. Попри це, видалення субмукозного вузла в рамках підготовки до циклів ДРТ збільшує їх ефективність.

Як вже було зазначено в попередньому розділі, пацієнтки основної групи та групи порівняння не мали відмінностей за середнім віком, кількістю вагітностей та пологів в анамнезі, тривалістю періоду неплідності, клінічними проявами міоми матки та навіть за локалізацією вузлів в порожнині матки.

Одним з перших гормонів, активність якого в сироватці було вивчено у жінок після гістероскопічної міомектомії був естрадіол (таблиця 4.1). Відповідно до поширеної думки про одну з провідних ролей естрогенів в патогенезі міоми матки, в даному дослідженні групи жінок після гістероскопічного видалення міоми мали знижений середній вміст естрадіолу на початку менструального циклу при порівнянні зі здоровими жінками. Естрадіолу є властивою здатність індукувати продукцію фактору росту пухлини, через різні молекулярні механізми провокуючи клітинну проліферацію. Дані цього етапу дослідження показують, що попри усунення міоматозного вузла, гормональний баланс пацієнток залишається

порушеним. На підвищений вміст естрадіолу, що його було виявлено у жінок з міомою матки, впливав їх соматичний статус (висока частота ожиріння, надлишкової ваги та метаболічного синдрому), хронічного стресу. Водночас, висока активність естрогенів має вплив на основні клінічні прояви захворювання – поширеність аномальних маткових кровотеч, міжменструальні кровотечі та порушення фертильності.

Таблиця 4.1

Вміст основних статевих гормонів у жінок після гістероскопічної міомектомії

Гормон	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	Група контролю (n=80)
Естрадіол, пг\мл	62,5±4,1*	60,3±3,9*	40,7±5,8
Прогестерон, нмоль/мл	10,3±6,7*	13,5±4,9*	23,9±7,8
Загальний тестостерон нмоль/л	3,6±0,75*	4,0±0,57*	1,8±0,31
ГСЗГ, нмоль/л	24,8±6,6*	22,4±4,4*	46,7±8,9
ДГЕА-С, нг\мл	6,7±1,7	7,3±2,0	6,9±0,9
Пролактин, нг\мл	45,7±10,1*	39,9±8,7*	23,8±5,6
ФСГ, Од/л	2,9±0,4*	3,1±0,7*	8,9±3,7
ЛГ, Од/л	8,0±3,5	9,0±1,9	7,2±3,4

Примітка: *p < 0,05 при порівнянні в з групою контролю

В патогенезі лейоміоми матки важливу роль відводять саме гіперпродукції прогестерону. Висока концентрація прогестерону пригнічує чутливість рецепторів естрогенів, дисбаланс між. Однією з істотних характеристик тканини лейоміоми є надмірний синтез позаклітинного матриксу. Саме прогестерон стимулює синтез елементів позаклітинного матриксу. Незважаючи на доброякісну природу, лейоміомі матки властивою є аномальна судинна система, ангіогенез в таких

обставинах також є пов'язаними з прогестероном шляхом регуляції фактора росту ендотелію судин. Прогестерон чинить на клітину міометрію стимулюючий вплив щонайменше 2 шляхами – блокуючи рецептори естрогенів та безпосередньо впливаючи на кількість мітозів та мутацій в клітинах пухлини. Відтак пацієнтки нашого дослідження мали знижений сироватковий вміст прогестерону. Це протиріччя можна пояснити дією прогестерону на рецептори, вміст яких є значно більшим в клітинах міоми, ніж в незміненому міометрії. концентрацією гормонів та активністю рецепторів може поглиблювати гормональний розлад. При дослідженні експресії рецепторів прогестерону в тканині лейоміоми було показано, що вона є значно підвищеною для обох субтипів рецептора в пухлинах матки жінок в перименопаузі при порівнянні з міометрієм здорової матки. Іншими словами, нормальний або знижений вміст прогестерону у пацієнток, що перенесли гістероскопічну міомектомію не виключає патогенетичного його впливу на рецидив пухлини. Водночас знижений вміст прогестерону в сироватці має патогенетичне значення для розвитку клінічної картини основних симптомів – аномальних маткових кровотеч, зменшення міжменструального інтервалу, міжменструальних кровомотеч. Крім того, з точки зору настання вагітності, недостатня концентрація прогестерону знижує реципрокні властивості ендометрію.

Загальний тестостерон, що в організмі жінки має подвійне походження, було підвищено в обох групах жінок з субмукозною міомою матки (3,6 нмоль/л та 4,0 нмоль/л) порівняно зі здоровими жінками (1,8 нмоль/л). Враховуючи метаболізм андрогенів, які за участі ароматази трансформуються в естрогени, а також дані про підвищену активність ароматази в тканині міоми при порівнянні зі здоровим міометрієм, підвищений вміст чоловічих статевих гормонів може мати патогенетичне значення. Крім того, підвищений вміст тестостерону може чинити патологічний вплив на секреторну трансформацію ендометрію, виступаючи патогенетичним чинником порушення фертильності.

ГЗСГ – білок, основним місцем утворення якого є печінка, основним призначенням має транспортувати стероїдні статеві гормони у неактивній формі. Зниження вмісту цього фактору спостерігають при гіперандрогенних та

вигіперестрогенних станах, що і виявлено в даному дослідженні. Середні значення концентрації ГСЗГ у жінок з міомою матки склали 24,8 нмоль/л та 22,4 нмоль/л, у здорових жінок – 46,7 нмоль/л. Таким зниженням концентрації транспортного білка можна пояснити виявлений підвищений вміст загального тестостерону в обох групах жінок з міомою матки.

ДГЕА-С – гормон групи андрогенів, синтез якого відбувається у жінок у наднирниках. Його нормальні концентрації у всіх обстежених жінок у поєднанні з виявленою гіперандрогенемією свідчать саме про яєчникове походження андрогенів. Це є додатковим свідченням порушеної регуляції гормонального синтезу жінок з субмукозною міомою матки.

Рівень пролактину в сироватці було підвищено вірогідно у пацієток з лейоміомою матки. з одного боку, це може мати пояснення в стресовому впливі самого оперативного втручання. Серед 121 пацієтки I групи 70 (57,6%) мали значення пролактину вище референтного значення, в II групі 60 із 100 (60%). В групі контролю лише 2 пацієтки мали сироватковий вміст пролактину вищий референтного значення. Було досліджено, чи пов'язаний підвищений вміст пролактину, виявлений ними у жінок з лейоміомою матки, з мутацією гену, що кодує структуру гормону. Вони показали, що у 90% жінок з доброякісною пухлиною матки, мають підвищений вміст пролактину, але лише 10% мали мутації генів rs6239 (G570GA), rs16885980 (T312C), rs1205955 (T102TA) та rs151282935 (C269T).

Описано поодинокі випадки ектопічної секреції пролактину самою тканиною міоми. В цих випадках високий вміст пролактину протягом кількох місяців не вдавалось скорегувати прийомом каберголіну, а видалення міоматозного вузла призводило до нормалізації показника.

Загалом, пролактин є провідним регуляторним гормоном репродуктивної системи. Помірно підвищені сироваткові концентрації цього гормону порушують дозрівання фолікулу, створюючи передумови для його персистенції та хронічної відносної гіперестрогенемії.

Середні концентрації ЛГ не відрізнялись між групами, перебуваючи в межах референтних значень, а в вимірюваннях ФСГ було виявлено зміни – у жінок з лейоміомою концентрація цього гонадотропного гормону була статистично меншою, ніж у здорових жінок. У поєднанні із гіперпролактинемією, гіперестрогенемією та зниженим вмістом прогестерону це свідчить про глибокі розлади гормональної регуляції, які попри видалення субмукозного вузла можуть стати на заваді як повного усунення клінічних симптомів, так і реалізації репродуктивної функції.

Саме з огляду на отримані дані, пацієнткам основної групи було запропоновано комплекс лікувальних заходів, що включав:

- препарат на основі індол-3-карбінолу з метою реалізації антипроліферативної дії;

- препарат на основі глутоксиму, що чинить протизапальну та імуномодельючу дію;

- препарат на основі L- аргінін, що має ефект донатора NO та ангіопротекторну дію.

Через 3 місяці було проведено повторне гормональне обстеження пацієнток основної групи та групи порівняння, результати якого наведено в таблиці 4.2. Визначення гормонів було також проведено на 3-5 день менструального циклу.

За 3 місяці прийому запропонованого комплексу зареєстровано покращення гормонального фону, в першу чергу це стосується концентрації пролактину – середнє значення цього показника в основній групі (25,7 нг/мл) зменшилось до значення контрольної групи (23,8 нг/мл). У пацієнток, що зазнали лише оперативного лікування лейоміоми матки, концентрація пролактину зберіглась на первинному рівні (42,8 нг/мл), 72 з 100 пацієнток (72%) цієї групи мали значення пролактину вище референтних нормальних. Утримання таких високих рівнів пролактину у пацієнток групи порівняння не можна вже пояснити стресовою дією оперативного втручання. Під впливом запропонованого комплексу значення пролактину вище референтної норми у пацієнток основної групи було виявлено лише у 11 (9%) пацієнток, що свідчить про ефективність лікування.

Гормональний статус пацієнток з субмукозною міомою матки через 3 місяці після оперативного втручання

Гормон	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Естрадіол, пг\мл	39,5±1,2 [#]	67,3±6,8
Прогестерон, нмоль/мл	20,8±8,7 [#]	14,6±3,4
Загальний тестостерон, нмоль/л	2,0±0,9 [#]	3,9±0,6
ГСЗГ, нмоль/л	41,6±7,6 [#]	21,7±5,9
ДГЕА-С, нг/мл	7,9±1,8	6,9±2,4
Пролактин, нг\мл	25,7±7,2 [*]	42,8±9,5
ФСГ, Од/л	6,6±3,2	6,1±0,5
ЛГ, Од/л	7,0±1,5	8,0±1,9

Примітка; [#]p <0,05 при порівнянні в з групою порівняння

На тлі запропонованого лікування зафіксовано також вагоме зниження середньої концентрації естрадіолу – до 39,5 пг/мл від післяопераційного 62,5 пг\мл, в групі порівняння цей показник зберігається на стійкому рівні 67,6 пг/мл.

Зниження вмісту естрадіолу в основній групі закономірно супроводжувалось наближенням до фізіологічних значень вмісту загального тестостерону (від 3,6 нмоль/л на початку лікування до 2,0 через 3 місяці). Таке зниження є ознакою нормалізації стероїдогенезу в яєчниках. Водночас, на тлі запропонованого лікування досягнуто зростання вмісту ГСЗГ в основній групі від 24,8 нмоль/л після втручання до 41,6 нмоль/л є причиною нормалізації і концентрації загального тестостерону, що має клінічне значення з точки зору відновлення репродуктивної функції. В групі порівняння на тлі збереження високої концентрації естрогенів також виявлено високі значення загального тестостерону (3,9 нмоль\л проти 2,0 нмоль/л в основній групі). На додачу до високого вмісту андрогенів можна

припустити і більшу їх активність, адже концентрація ГСЗГ залишається зниженою в цій групі пацієнок (21,7 нмоль/л проти 41,6 нмоль/л в основній групі).

Єдиним гормоном, нормалізації концентрації якого через 3 місяці лікування не було досягнуто в жодній групі, є ФСГ. Обстеження проводилось в ранню фолікулярну фазу, коли в нормі вміст ФСГ має перевищувати концентрацію ЛГ. В обох групах пацієнок з субмукозною міомою матки через 3 місяці від початку лікування ФСГ мав знижений вміст на 3-5 день менструального циклу.

Отримані відмінності між групами через 3 місяці лікування зберігались і через 6 місяців, вже після припинення прийому комплексу препаратів (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Гормональний статус пацієнок з субмукозною міомою матки через 6 місяці після оперативного втручання

Гормон	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Естрадіол, пг\мл	34,3±1,8 [#]	69,2±9,8
Прогестерон, нмоль/мл	24,7±8,7 [#]	12,8±6,4
Загальний тестостерон, нмоль/л	1,7±0,7 [#]	4,3±0,5
ГСЗГ, нмоль/л	47,8±4,5 [#]	20,8±3,9
ДГЕА-С, нг/мл	6,4±1,9	7,1±1,2
Пролактин, нг\мл	18,7±9,1 [*]	40,6±4,5
ФСГ, Од/л	8,9±3,2 [*]	4,3±0,5
ЛГ, Од/л	7,8±1,5	7,8±3,4

Примітка; [#]p <0,05 при порівнянні в з групою порівняння

Деякі показники концентрацій гормонів навіть зберігали позитивну динаміку. Так, середня концентрація естрадіолу через 6 місяців лікування набула ще меншого

значення в основній групі (34,3 пг/мл проти 37,3 мг /мл через 3 місяці), в той час як в групі порівняння зазнала невеликого зростання (від 67,3 пг/мл до 69,2 пг/мл).

Подібну тенденцію спостерігаємо і для прогестерону – його середня концентрація в основній групі стала через 6 місяців ще дещо вище, ніж через 3 місяці (24,7 пг/мл проти 20,8 пг/мл), а в групі порівняння стала ще меншою, ніж одразу після оперативного втручання (12,8 пг/мл проти 14,6 пг/мл). Відмінності між групами за вмістом загального тестостерону через 6 місяців лікування також посилились (1,7 нмоль/л в групі запропонованої терапії та 4,3 нмоль/л в групі порівняння). Так само спостерігаємо збереження зниженого вмісту ГСЗГ в групі порівняння (20,8 нмоль/л) та попри відміну препаратів – нормальну середню концентрацію глобуліну в основній групі – 47,8 нмоль/л.

Концентрація пролактину через 6 місяців від оперативного лікування зазнала зниження в обох групах (до 18,7 пг/мл в основній групі), але в групі порівняння все одно залишалась вище референтних значень (40,6 пг/мл).

Через 3 місяці після припинення лікування зафіксовано підвищення концентрації ФСГ у жінок основної групи (8,9 Од /л проти 2,9 Од/л по виконанню міомектомії), у жінок, що не отримували комплексної терапії, вміст гонадотропного гормону був зниженим (4,3 Од/л проти 3,1 Од/л після оперативного втручання).

Серед позитивних результатів запропонованого лікування – нормалізація концентрації ФСГ та його співвідношення з ЛГ, що є умовою нормальної овуляції. Рисунок 4.1. демонструє динаміку співвідношення в групах з субмукозною міомою матки від післяопераційного періоду до 6 місяців від лікування. Якщо зразу після оперативного лікування це співвідношення було високим в обох групах (2,9 в основній групі та 2,7 в групі порівняння), то через 6 місяців сягнула значення 0,87 в основній групі, в групі порівняння залишившись на значенні 2,3.

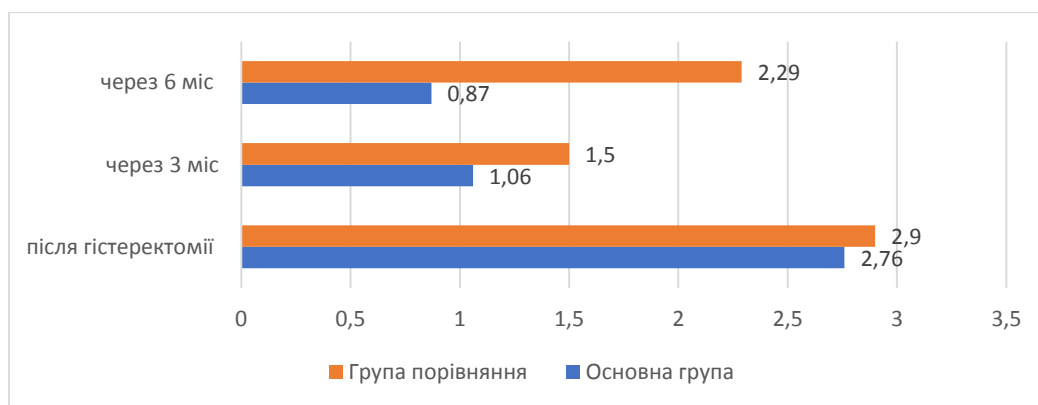


Рисунок 1. Динаміка співвідношення ФСГ/ЛГ у жінок з міомою матки в процесі лікування.

Ще одним співвідношенням, що його було проаналізовано в процесі дослідження, є індекс вільного тестостерону (рисунок 2). Зразу після виконання міомектомії ІВТ був в межах 14-17% в обох групах жінок з міомою матки, через 6 місяців він знизився в основній групі до 3,5%, у жінок, що зазнали лише оперативного втручання – 20,6%.

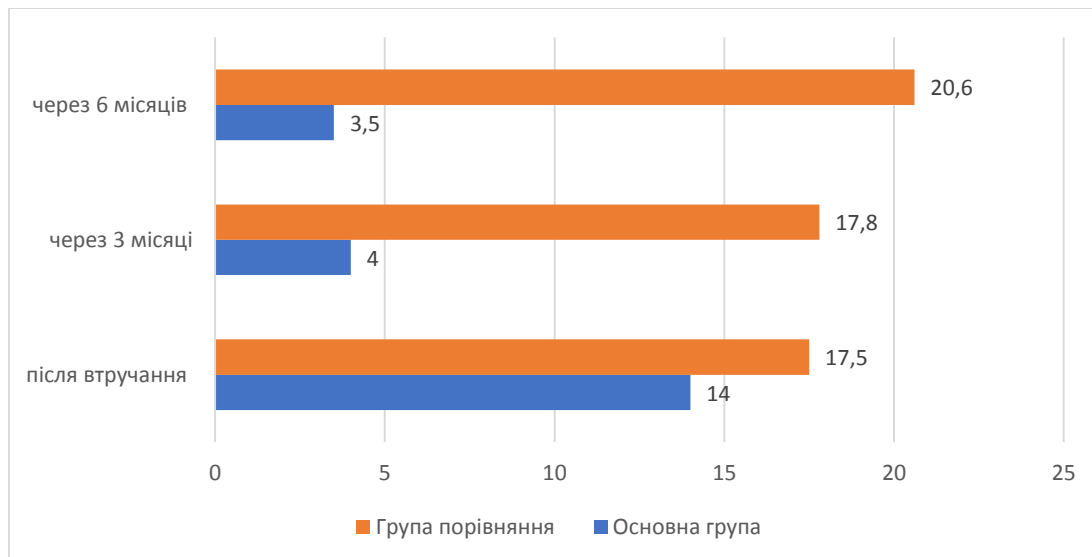


Рисунок 2. Динаміка ІВТ у жінок з міомою матки в процесі лікування

Таким чином, у пацієток з субмукозною міомою матки після її гістероскопічного видалення протягом 6 місяців зберігаються зміни гормональної регуляції, що сприяють рецидиву пухлини, а також мають несприятливий вплив на

реалізацію репродуктивної функції. Вони полягають у підвищеному вмісті естрадіолу (60,3 пг/мл після втручання, 67,9 пг/мл через 3 місяці та 69,2 пг/мл через 6 місяців), загального тестостерону (4,0 нмоль/л, 3,9 нмоль/л, 4,3 нмоль/л відповідно), пролактину (39,3 нг/мл, 42,8 нг/мл та 40,6 нг/мл відповідно), зниженому – прогестерону (13,5 нмоль/л, 14,6 нмоль/л та 12,8 нмоль/л відповідно), дисбалансі гонадотропної регуляції у формі підвищеного співвідношення ФСГ/ЛГ (2,9 після втручання та 2,29 через 6 місяців).

На тлі запропонованого комплексного лікування через 6 місяців зареєстровано зниження вмісту естрадіолу (від 62,5 пг/мл після втручання до 39,5 пг/мл через 3 місяці та 34,3 пг/мл через 6 місяців), загального тестостерону (3,6 нмоль/л, 2,0 нмоль/л та 1,7 нмоль/л відповідно), пролактину (45,7 нг/мл, 25,7 нг/мл та 18,7 нг/мл відповідно), зростання концентрації прогестерону (10,3 нмоль/л, 20,8 нмоль/л та 24,7 нмоль/л), нормалізацію співвідношення ФСГ/ЛГ (від 2,76 після втручання до 0,87 через 6 місяців). Такі зміни дозволяють не лише попередити рецидивування пухлини та підвищити ефективність лікування безпліддя.

4.2 Зміни локального цервікального імунітету на тлі запропонованого лікування.

Наявність пухлинного утворення та оперативне втручання в порожнину матки чинять потужний вплив на імунну відповідь. Локальний цервікальний імунітет відіграє важливу роль як підтримці нормального стану цервікального епітелію, так і процесах зачаття та виношування вагітності. Вивчення цервікального імунітету обрано для оцінки ефективності лікування саме з точки зору відновлення репродуктивної функції.

Середні концентрації ІЛ-6 в цервікальному слизі, наведені в таблиці 4.4, свідчать, що пацієнтки з міомою матки мають підвищений вміст цитокіну, ніж здорові жінки.

При порівнянні локального цитокінового профілю цервікального каналу у жінок з лейоміомою матки до та після оперативного лікування, було показано, що наявність патології тіла матки значно підвищує вміст ІЛ-6, ІЛ-1 та фактору некрозу пухлини в цервікальному слизові при порівнянні з групою здорових жінок. Більш значиме зростання чинників зафіксовано при комбінації лейоміоми матки та аденоміозу. Після оперативного видалення міоми та 3-місячного курсу агоністів гонадотропних релізінг-гормонів було виявлено вірогідне зниження рівня прозапальних чинників.

Таблиця 4.4

Вміст ІЛ-6 в цервікальному слизі у жінок після ендоскопічного лікування субмукозної міоми матки, pg/ml

Група	До втручання	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Основна (n=121)	357,9±23,8 ^β	214,9±31,2 ^μ	156,9±34,1 ^μ
Порівняння (n=100)	345,3±26,7 ^β	367,5±34,6 ^β	234,9±24,9 ^μ
Контролю (n=80)	134,7±13,5	139,9±19,8	145,3±20,8

Примітка ^β відмінність з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,05$

^μ відмінність в динаміці в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

Підвищений вміст ІЛ – 6 в сироватці було показано у пацієнток з міомою матки та раком ендометрію, з висновком, що джерелом його та інших цитокінів є саме нейротофіли міометрію.

В даному дослідженні виявлено, що через три місяці після ендоскопічного лікування його вміст у пацієнток групи порівняння залишається вірогідно більшим, ніж в групі здорових жінок, через 6 місяців показник зменшився в динаміці, але все одно перевищував показник здорових жінок. Натомість у жінок, що крім оперативного лікування отримували запропонований курс лікування, вже через три місяці після втручання зареєстровано зменшення вмісту ІЛ-6 (вірогідне в динаміці), а через 6 місяців вміст цитокіну став аналогічним показнику групи контролю.

При вивченні вмісту цитокінів різної спрямованості у жінок з міомою матки залежно від наявності клінічних симптомів, було продемонстровано зростання вмісту як прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18 та фактору некрозу пухлини, та і протизапального ІЛ-10 в біологічних середовищах пацієнток з міомою матки при порівнянні зі здоровими жінками. Особливе зростання ІЛ-6 автори відмітили саме у жінок, що мали клінічним проявом міоми непліддя. Авторка припускає, що через взаємодію саме цього цитокіну з прогестероновими рецепторами може реалізуватись вплив міоми матки та репродуктивну функцію.

ІЛ 10 є потужним чинником протизапальної ланки імунітету, дія якого має переважно протипухлинну активність. Вміст цитокіну є зменшеним у жінок з міомою матки у порівнянні з жінками, що звернулись для профілактичного огляду (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Вміст ІЛ-10 в цервікальному слизі у жінок після ендоскопічного лікування субмукозної міоми матки, pg/ml

Група	До втручання	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Основна (n=121)	37,6±2,3 ^β	69,9±3,4 ^μ	76,8±3,4 ^μ
Порівняння (n=100)	34,3±6,9 ^β	36,7±3,4 ^β	54,2±4,1 ^μ
Контролю (n=80)	78,5±9,8	79,7±8,4	75,8±6,8

Примітка ^β відмінність з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,05$

^μ відмінність в динаміці в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

Цервікальна концентрація ІЛ-10 у жінок, що зазнали гістероскопічної міомектомії, зростає вірогідно протягом 6 місяців від втручання, проте не досягає показника здорових жінок. Включення до лікування запропонованого комплексу дозволило зареєструвати зростання вмісту ІЛ-10 вже через 3 місяці після початку лікування, а через 6 місяців концентрація протизапального чинника стає рівною показнику здорових жінок.

Було досліджено динаміку ІЛ-10 у жінок на тлі лікування міоми матки уліпрістола ацетату залежно від відповіді на терапію, що проводиться. Так, пацієнтки з хорошою відповіддю на лікування, а саме зі зменшеннями розмірів пухлини на 25% та більше, демонстрували більш виражене зростання вмісту ІЛ-10, ніж пацієнтки з недостатньою або відсутньою відповіддю на терапію. Виявлене в цьому дослідженні зростання вмісту ІЛ-10 є наслідком усунення пухлинного процесу. Але водночас було показано, що локальний вміст ІЛ-10 в сім'яній рідині є меншим у чоловіків з непліддям, ніж у чоловіків з непорушеною репродуктивною функцією. Дослідження сироваткової концентрації ІЛ-10 та фактору некрозу пухлини у і жінок з непліддям на тлі оваріальної дисфункції показало, що вміст протизапального ІЛ-10 є значно меншим у жінок з ендокринним непліддям, ніж у здорових жінок.

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази не належить власне до цитокінів, є маркером запального процесу, утворення якого активізується у відповідь на запалення на слизових оболонках. Зокрема, активність СІЛП відіграє роль у реалізації антиспермального імунітету.

Підвищений вміст СІЛП в цервікальному слизі у жінок, що звернулись за медичною допомогою у зв'язку з субмукозною маткою, був очікувано вищим, ніж у здорових жінок, що можна пояснити саме реакцією слизової оболонки цервікального каналу (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Вміст СІЛП в цервікальному слизі у жінок після ендоскопічного лікування субмукозної міоми матки, pg/ml

Група	До втручання	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Основна (n=121)	274,2±13,8 ^β	134,2±14,8 ^μ	126,9±11,8 ^μ
Порівняння (n=100)	284,9±16,1 ^β	268,9±24,1 ^β	194,2±4,1 ^μ
Контролю (n=80)	114,5±12,8	129,7±18,4	125,8±16,7

Примітка ^β відмінність з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,05$

^μ відмінність в динаміці в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

При порівнянні цервікальних концентрацій СІЛП у здорових жінок та жінок з непліддям було виявлено, що на тлі порушеної репродуктивної функції вміст чинника є значно підвищеним. Доведено роль чинника в процесах ремоделювання шийки матки, які відбуваються в пологах, особливо – передчасних. Саме на цей показник покликаний вплинути екзогенний прогестерон, який активно призначають з метою попередження передчасного розродження. ема, завдяки чіткій кореляції з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном. З огляду на виявлені закономірності, нормалізація концентрації СІЛП вже через 3 місяці від початку лікування в основній групі на тлі запропонованого алгоритму, в першу чергу, може стати запорукою успішної реалізації репродуктивної функції. В групі порівняння через 3 місяці від початку лікування цервікальна концентрація СІЛП зберігається більшою за показник здорових жінок, а через 6 місяців середнє його значення наближається до значення групи контролю, але не зрівнюється з ним.

Лактоферин – молекула, провідне біологічне значення якої полягає у зв'язуванні заліза, але показано зростання його концентрації у жінок з неплідністю нез'ясованого походження. Збільшення вмісту лактоферину в цервікальному слизі в асоціації з іншими прозапальними чинниками спостерігають у жінок з ранніми цервікальними ураженнями та неплідністю.

В цьому дослідженні було показано, що жінки з субмукозною міомою матки мають більший вміст лактоферину, ніж здорові жінки (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Вміст лактоферину в цервікальному слизі у жінок після ендоскопічного лікування субмукозної міоми матки, ng/ml

Група	До втручання	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Основна (n=121)	27,4±4,2 ^β	13,4±4,8 ^μ	3,6±1,1 ^μ
Порівняння (n=100)	28,4±6,2 ^β	20,8±7,4 ^β	9,4±3,1 ^{βμ}
Контролю (n=80)	3,5±0,8	2,9±1,4	3,1±0,7

Примітка β відмінність з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,05$

μ відмінність в динаміці в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

Після гістероскопічної міомектомії цервікальний вміст лактоферину зазнав зниження, як через 3 місяці, так і через 6, але все одно зберігається збільшення цього показника при порівнянні з групою контролю – 9,4 ng/ml проти 3,1 ng/ml. Це може мати вирішальне значення у невдалих спробах реалізації репродуктивної функції після гістероскопічної міомектомії. Так, в експериментах на мишах було показано, що введення екзогенного лактоферину істотно зменшує частку імплантацій.

Натомість призначення запропонованого лікування, що передбачає корекцію імунного статусу зокрема, дозволило зменшити вміст лактоферину в цервікальному слизі до значення жінок контрольної групи – 3,6 ng/ml, що має значення для подальшої реалізації репродуктивної функції.

Таким чином, отримані дані свідчать про істотні зрушення локального цервікального імунітету у жінок з субмукозною міомою, які відіграють роль у порушенні реалізації репродуктивної функції. Зокрема, підвищена концентрація СІЛП є свідченням надмірної реакції цервікального епітелію на імунні зрушення, а зростання вмісту лактоферину – порушення ролі цервікального слизу в процесі запліднення. В групі порівняння виявлено збереження високих цервікальних концентрацій ІЛ-6 (345 pg/ml після втручання та 234 pg/ml через 6 місяців), зниження концентрації секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (284,9 pg/ml та 194,2 pg/ml відповідно), що не досягало показника здорової групи (125,8 pg/ml), зниження вмісту лактоферину, але не до показника контрольної групи (28,4 ng/ml та 9,4 ng/ml відповідно, в контрольній групі – 3,1 ng/ml), зростання вмісту протизапального ІЛ-10 (34,3 pg/ml та 54,2 pg/ml відповідно), але не до рівня контрольної групи (75,8 pg/ml).

Застосування удосконаленого алгоритму лікування дозволяє через 6 місяців ефективно зменшити вміст ІЛ-6 (від 357,9 pg/ml після втручання до 156,9 pg/ml через 6 місяців) до показника контрольної групи (145,3 pg/ml), лактоферину (27,4 ng/ml та 3,6 ng/ml відповідно та 3,1 ng/ml в контрольній групі) та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (від 274,2 pg/ml до 124,9 pg/ml відповідно,

125,8 pg/ml в контрольній групі) та підвищити вміст прозапального ІЛ-10 (37,6 pg/ml та 76,8 pg/ml відповідно) до значення контрольної групи (75,8 pg/ml).

4.3. Мікробіоценоз вагінальних виділень у жінок після гістероскопічної міомектомії.

Склад вагінального біоценозу є важливим показником репродуктивного здоров'я, оскільки на нього впливають як гормональний баланс (циклічність змін естрогенів та прогестерону забезпечує накопичення глікогену в епітелії піхви, що є передумовою домінування *Lactobacillus vag*), так нормальне співвідношення чинників системного та локального імунітету. Всіх жінок напередодні оперативного втручання було обстежено щодо ЗПСШ, за їх виявлення було проведено відповідне лікування до досягнення негативного результату. Тому всі виявлені запальні зміни вагінальних виділень (таблиця 4.8) мають неспецифічне походження.

На початку наступного після втручання циклу більшість учасниць всіх груп мала нормальну кількість лейкоцитів в полі зору мікроскопії вагінальних виділень (менше 10) – 48,8% в основній групі, 42,0% в групі порівняння та 40,0% – в контрольній групі, запальний характер виділень за вмістом лейкоцитів понад 50 в полі зору – не більше 20% (19,8% в основній, упі, 18,0% - в групі порівняння та 16,3% в групі здорових жінок).

Вже через 3 місяці від початку спостереження бачимо подібне співвідношення в контрольній групі (41,3% жінок мала до 10 лейкоцитів в полі зору та 13,8 % – понад 50) та в основній групі (47,9% та 19,0% відповідно). Тенденцію збережено і через 6 місяців від моменту оперативного лікування – 47,1% в основній групі та 47,5% в контрольній групі. Прийом лікувального комплексу в основній групі сприяє підтримці нормального стану виділень, що може мати реалізацію через врегулювання як гормонального, так і імунного статусу, що описано в попередніх підрозділах. В групі порівняння, де жінки не отримували додаткового лікування, вже через 3 місяці лікування зафіксовано зменшення частки жінок з нормальною

кількістю лейкоцитів в вагінальних виділеннях до 30%, а через 6 місяців – до 26%, та зростання частки жінок з кількістю лейкоцитів понад 50 в полі зору до 28% через 3 місяці та до 40% через 6 місяців.

Таблиця 4.8

Ознаки запального процесу вагінальних виділень у жінок після гістероскопічної міомектомії

Ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	Контрольна група (n=80)
Після втручання			
Лейкоцитів до 10 в п/з	59 (48,8%)	42 (42,0%)	32 (40,0%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	38 (31,4%)	40 (40,0%)	35 (43,8%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	24 (19,8%)	18 (18,0%)	13 (16,3%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	90 (74,4%)	78 (78,0%)	62 (77,5%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	31 (25,6%)	28 (28,0%)	18 (22,5%)
Епітелій проміжний в помірній кількості	20 (16,5%)	16 (16,0%)	12 (15,0%)
Епітелій проміжний в значній кількості	8 (6,6%)	5 (5,0%)	4 (5,0%)
Через 3 місяці			
Лейкоцитів до 10 в п/з	58 (47,9%)	30 (30,0%) ^{μβ}	33 (41,3%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	40 (33,1%)	42 (42,0%)	36 (45,0%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	23 (19,0%)	28 (28,0%) ^{μβ}	11 (13,8%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	91 (75,2%)	50 (50,0%) ^{μβ}	62 (77,5%)

Епітелій поверхневий в значній кількості	30 (24,7%)	50 (50,0%) ^{μβ}	18 (22,5%)
Епітелій проміжний в помірній кількості	17 (14,0%)	29 (29,0%) ^{μβ}	15 (18,8%)
Епітелій проміжний в значній кількості	3 (2,5%)	10 (10,0%) ^{μβ}	5 (6,3%)
Через 6 місяців			
Лейкоцитів до 10 в п/з	57 (47,1%)	26 (26,0%) ^{μβ}	38 (47,5%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	40 (33,1%)	34 (34,0%)	29 (36,3%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	22 (28,1%)	40 (40,0%) ^{μβ}	13 (16,3%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	89 (73,5%)	45 (45,0%) ^{μβ}	60 (75,0%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	32 (26,4%)	55 (55,0%) ^{μβ}	20 (25,0%)
Епітелій проміжний в помірній кількості	15 (12,3%)	33 (33,0%) ^{μβ}	11 (13,8%)
Епітелій проміжний в значній кількості	3 (2,5%)	12 (12,0%) ^{μβ}	4 (5,0%)

Примітка μ р≤0,05 при в динаміці в межах групи

β-р≤0,05при порівнянні з основною групою

Аналогічну закономірність виявлено для виявлення клітин злуценого епітелію, кількість якого зростає в результаті запальної реакції. Наступного після втручання місяця абсолютна більшість жінок мали нормальну, тобто помірну кількість злущених епітеліальних клітин в зразку вагінальних виділень – 74,4% в основній групі, 78,0% в групі порівняння та 77,5% в контрольній групі. Через 3 місяці в основній групі лише кожна четверта пацієнтка мала значну кількість елементів поверхневого епітелію в зразку вагінальних виділень, а в групі порівняння – кожна друга. Відмінності ще більш поглибились через 6 місяців – в групі додаткового лікування частка жінок зі значною кількістю злущених

поверхневих епітеліальних клітин в вагінальних виділеннях залишилась на рівні 26,4% (в КГ – 25%), в групі порівняння вона зросла до 55%.

Ознакою більш глибокого запального процесу є виявлення в зразку вагінальних виділень злущених парабазальних та проміжних епітеліальних клітин. Одразу по втручанню не більше 16,6% пацієток в зразку вагінальних виділень мали помірну кількість злущених парабазальних епітеліальних клітин (16,6% в основній групі, 16,0% – в групі порівняння та 15% – у здорових жінок), та не більше 6,6% – значну кількість цих клітин в полі зору мікроскопії виділень (6,6% в основній групі та по 5% в групі порівняння та контрольній групі). Через 3 місяці в основній групі частка пацієток з злущеними парабазальними епітеліальними клітинами не збільшилась, а навіть зменшилась 14% жінок з помірною кількістю злущених клітин та 2,5% – із значною, через 6 місяців ситуація не змінилась – 12,3% жінок з помірною кількістю клітин та 2,5% – із значною. Подібну закономірність виявлено в динаміці спостереження у здорових жінок – 18,8% та 6,3% жінок через 3 місяці та 13,8% та 5,0% – через 6 місяців.

Натомість жінки після гістероскопічної міомектомії, що не отримували додаткового лікування, вже через 3 місяці 29% жінок мали помірну кількість злущених парабазальних епітеліальних клітин та 10% – виражену, через 6 місяців ця частота ще зросла до 33% та 12% відповідно.

Таким чином, після виконаної міомектомії у пацієток репродуктивного віку зберігається гормональний та імунний статус, що сприяє рецидиву запального процесу. Застосування лікувального комплексу за рахунок нормалізації гормональної та імунної регуляції, одним з клінічних ефектів чого є протидія прогресуванню запальної реакції.

Важливим критерієм нормальної регуляції репродуктивної системи є склад вагінальної мікрофлори, оскільки для повноцінного розмноження та домінування лактобактерій необхідними умовами є нормальний вміст глікогену в епітелії піхви, непорушений стан локального та системного імунітету. Саме тому частину дослідження було присвячено розподілу пацієток за результатом мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон, що їх наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Результати мікроскопії вагінальних виділень за Хей-Айсон у жінок після гістероскопічної міомектомії

Ступінь	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	Контрольна група (n=80)
Після втручання			
0	2 (1,7%)	2 (2,0%)	1 (1,3%)
I (нормальний)	87 (71,9%)	70 (70,0%)	59 (73,8%)
II (проміжний)	13 (10,7%)	10 (10,0%)	7 (8,8%)
III (бактеріальний вагіноз)	12 (9,9%)	12 (12,0%)	8 (10,0%)
IV (аеробний вагініт)	7 (5,8%)	6 (6,0%)	5 (6,3%)
Через 3 місяці			
0	1 (0,8%)	2 (2,0%)	1 (1,3%)
I (нормальний)	89 (73,6%)	52 (52,0%) ^{μβ}	61 (76,3%)
II (проміжний)	11 (9,1%)	12 (12,0%)	5 (6,3%)
III (бактеріальний вагіноз)	13 (10,7%)	27 (27,0%) ^{μβ}	9 (11,3%)
IV (аеробний вагініт)	6 (5,0%)	7 (7,0%)	4 (7,5%)
Через 6 місяців			
0	2 (1,7%)	1 (1,0%)	1 (1,3%)
I (нормальний)	88 (72,7%)	49 (49,0%) ^{μβ}	60 (75,0%)
II (проміжний)	12 (9,9%)	8 (8,0%)	7 (8,8%)
III (бактеріальний вагіноз)	11 (9,1%)	26 (26,0%) ^{μβ}	7 (8,8%)
IV (аеробний вагініт)	8 (6,6%)	16 (16,0%) ^{μβ}	5 (6,3%)

Примітка μ $p \leq 0,05$ при в динаміці в межах групи

β $p \leq 0,05$ при порівнянні з основною групою

0 ступінь біоценозу піхви за Хей-Айсон є властивим жінкам, що нещодавно перенесли антибактеріальну терапію, він представляє собою відсутність мікрофлори, скудні лейкоцити та зрушені епітеліальні клітини. Всі пацієнтки після

гістероскопічного втручання отримували короткий курс антибактеріальної терапії, але дослідження мікрофлори піхви було проведено в наступному менструальному циклі. Тому цей ступінь було виявлено лише у 1-2% жінок всіх груп, клінічного значення він не мав.

Ступіню I вагінального біоценозу за Хей-Айсон є властивим домінування морфотипів, що відповідають *Lactobacillus*. Саме такий морфотип переважає у біоценозі піхви здорових жінок, що й спостерігаємо в контрольній групі – протягом всього часу спостереження від 73,8% до 75,0% учасниць мають нормальний ступінь мікроскопії виділень.

Одразу після оперативного втручання пацієнтки з субмукозною міомою матки в 71,9% в основній групі та 70,0% в групі порівняння мали I ступінь біоценозу піхви. Такою ця частота залишалась в основній групі і через та 3 та 6 місяців від втручання – 73,6% та 72,7% відповідно. Натомість в групі порівняння, лікування якої обмежилось лише оперативним втручанням, вже через 3 місяці лише 52% жінок мали I ступінь мікроскопії вагінальних виділень, а через 6 місяців – 49%. Така динаміка свідчить про те, що пацієнтки з субмукозною міомою матки навіть після оперативного лікування зберігають несприятливий фон для підтримки нормального балансу мікрофлори піхви.

Тип III, що відповідає домінуванню морфотипу анаеробної мікрофлори та клінічно – бактеріальному вагінозу, у здорових жінок виявлено в 10% на початку спостереження, в 11,3% – через 3 місяці та 8,8% – через 6 місяців. Саме такою є загальна частота бактеріального вагінозу коливається в межах 8-10%.

В групах жінок після гістероскопічної міомектомії на початку спостереження частка лабораторно виявленого бактеріального вагінозу не перевищувала загальнопопуляційну – 9,9% в основній групі та 12,0% – в групі порівняння. Проте вже за 3 місяці спостереження на тлі зниження частки пацієнток з нормальним ступенем біоценозу в групі порівняння бачимо зростання частки ступеню III – до 27% через 3 місяці спостереження, зберігаючись на рівні 26% через 6 місяців. Натомість жінки, що отримували додатково до оперативного лікування запропонований

комплекс, через 3 та 6 місяців спостереження не демонстрували збільшення частоти лабораторної картини бактеріального вагінозу – 10,7% та 9,1 відповідно.

Ступінь IV, що характеризується виявленням морфотипів аеробної патогенної флори, на початку спостереження мали не більше 6,3% жінок – 5,8% в основній групі, 6,0% – в групі порівняння та 6,3% в групі контролю. В групі порівняння, де жінки не отримували додаткового лікування, крім оперативного, через 3 місяці ця частота не зростає (7,0%), але через 6 місяців збільшується до 16,0%. Тобто пацієнтки з субмукозною міомою матки, навіть після ендоскопічного видалення її, мають прогресування імунних та гормональних розладів, що через 6 місяців набувають такого ступеню, що створюються умови не лише для розвитку бактеріального вагінозу, але і неспецифічного запального аеробного запалення в піхві.

Додавання до терапії лікувального комплексу із залученням препаратів імуностимулюючої дії дозволяє попередити прогресування аеробного вагініту. Частка такого ступеню біоценозу піхви у жінок основної групи через 3 місяці склала 5,0%, через 6 місяців – 6,0%, тобто не перевищувала показники контрольної групи.

Таким чином, пацієнткам з субмукозною міомою матки після оперативного втручання властиве прогресування запального процесу в піхві, зокрема збільшену кількість лейкоцитів в виділеннях виявлено в 28,0% випадків через 3 місяці та в 40% – через 6 місяців (в групі контролю – 13,8% та 16,3% відповідно), зростання частоти бактеріального вагінозу до 27% через 3 місяці (11,3% в групі здорових жінок) та аеробного вагініту до 16,0% через 6 місяців (6,3% в групі здорових жінок). На тлі застосування запропонованого лікувального комплексу у пацієнток протягом 6 місяців спостереження зберігаються переважно нормальна кількість лейкоцитів в вагінальних виділеннях – в 47,1% (в групі контролю 47,5%), I ступінь мікробіоценозу піхви в 73,6% випадків (в групі контролю 75,5), незначна частота лабораторно виявленого бактеріального вагінозу – 9,1% та аеробного вагініту – 6,6% (в групі контролю 8,8% та 6,7% відповідно).

Матеріали цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Литвак О. О., Кладієв В. М. Відновлення репродуктивної функції ендометрія після гістероскопічної міомектомії. 2 (24): 26-32. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.04)
2. Кладієв В. М. Гормональний статус пацієнток після гістероскопічної міомектомії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024. №1(53). С.25-29. DOI: 10.35278/2664-0767.1(53).2024.315223.
3. Кладієв В. М., Шалько М. Н. Локальний імунний статус пацієнток після гістероскопічної міомектомії та способи його корекції. Клінічна та профілактична медицина. 2024. №6 (36). С.78-84. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.11>

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ

5.1 Ефективність відновлення менструальної функції у жінок після консервативної міомектомії

Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я пацієнток після хірургічного лікування субмукозної міоми матки обумовлена тим фактом, що оперативне лікування застосовують в 50-55% клінічних випадків. Одним із найактуальніших питань цього наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного хірургічного лікування, зокрема й консервативної міомектомії. Не викликає сумнівів той факт, що ефективність оперативного лікування багато в чому залежить від якості проведених реабілітаційних заходів в післяопераційному періоді.

Ефективність лікувального комплексу було в першу чергу оцінено за наявністю та поширеністю тих скарг, що їх було виявлено у пацієнток до лікування. За результатами клініко-статистичного аналізу, найбільш поширеними у жінок до оперативного втручання були скарги на аномальні маткові кровотечі. Динаміку таких скарг після оперативного лікування у пацієнток основної групи та групи порівняння відображено в таблиці 5.1.

До лікування більше, ніж кожна друга пацієнтка мала скарги на тривалу та інтенсивну менструальну кровотечу, що супроводжувалась виділеннями згустків. Після першої менструації, що сталась після оперативного втручання, лише 5,8% жінок основної групи та 6% жінок групи порівняння вказали на її тривалість понад 5 днів, 3,3% та 3% відповідно – на необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів на день, 2,5% та 2% - на наявність згустків понад 1 день кровотечі. Лише 3 учасниці дослідження (2 основної групи та 1 – групи порівняння) зазначили тривалі (понад 7 днів) геморагічні виділення після завершення менструації, таку скаргу до втручання мала кожна третя пацієнтка. Тому можна підсумувати, що наступний

цикл після виконаної гістероскопічної міомектомії, не супроводжувався явищами аномальної маткової кровотечі.

Таблиця 5.1

Скарги на аномальні маткові кровотечі у жінок після гістероскопічної міомектомії

Скарга	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Після втручання		
Менструальна кровотеча понад 5 днів	7 (5,8%)	6 (6,0%)
Використання понад 5 гігієнічних засобів на день	4 (3,3%)	3 (3,0%)
Виділення згустків крові понад 1 день за менструацію	3 (2,5%)	2 (2,0%)
Скудні геморагічні виділення понад 7 днів після менструації	2 (1,7%)	1 (1,0%)
Контактні геморагічні виділення	-	-
Через 3 місяці		
Менструальна кровотеча понад 5 днів	8 (6,6%)	15 (15,0%) ^{μβ}
Використання понад 5 гігієнічних засобів на день	4 (3,3%)	10 (10,0%) ^{μβ}
Виділення згустків крові понад 1 день за менструацію	4 (3,3%)	5 (5,0%)
Скудні геморагічні виділення понад 7 днів після менструації	4 (3,3%)	3 (3,0 %)
Геморагічні вагінальні виділення в міжменструальний період	-	3 (3,0%)
Контактні геморагічні виділення	-	1 (1,0%)

Через 6 місяців		
Менструальна кровотеча понад 5 днів	7 (5,8%)	25 (25,0%) ^{μβ}
Використання понад 5 гігієнічних засобів на день	4 (3,3%)	15 (15,0%) ^{μβ}
Виділення згустків крові понад 1 день за менструацію	3 (2,5%)	8 (8,0%) ^{μβ}
Скудні геморагічні виділення понад 7 днів після менструації	1 (0,8%)	14 (14,0%) ^{μβ}
Геморагічні вагінальні виділення в міжменструальний період	-	8 (8,0%)
Контактні геморагічні виділення	-	2 (4,0%)

Примітка μ $p \leq 0,05$ при в динаміці в межах групи

β - $p \leq 0,05$ при порівнянні з основною групою

Втім вже через 3 місяці після втручання пацієнтки групи порівняння в 15% випадків вказували на тривалу менструальну кровотечу (зміна в динаміці є вірогідною), в основній групі – лише 6,6% (показник не змінився від першого місяця після оперативного втручання). Так само в групі порівняння від першого місяця після втручання втричі зросла частка жінок, що описуючи характер менструації зазначали необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів на день (від 3% до 10%), в основній групі цей показник не змінився. За частотою інших проявів аномальних маткових кровотеч- згустки крові понад 1 день менструації, тривалі геморагічні виділення протягом 7 днів та більше, міжменструальні та контактні кровотечі – відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено.

Через 6 місяців спостереження розподіл скарг на аномальні маткові кровотечі змінився ще більше. В основній групі лише 5,8% жінок вказали на тривалу менструацію, 3,3% – на використання понад 5 гігієнічних засобів на день, 2,5% – на виділення згустків. В групі порівняння кожна четверта жінка мала скарги на тривалу кровотечу, 15% – на необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів

на день, 8% – на виділення згустків під час менструальної кровотечі. 14% вказали на тривалі скудні геморагічні виділення після завершення менструації (відмінність з основною групою за цими показниками є вірогідною). Таким чином, включення запропонованого комплексу до лікування пацієнток після гістероскопічної міомектомії дозволяє ефективно попередити аномальні маткові кровотечі протягом 6 місяців від втручання.

Наступним критерієм оцінки менструальної функції є больовий синдром. Так, таблиця 5.2 містить динаміку оцінки пацієнткою больового синдрому залежно від використаної тактики лікування.

Таблиця 5.2

**Сила больового синдрому при менструації у пацієнток після
гістероскопічної міомектомії**

Сила больового синдрому, бали	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Після втручання		
Менше 5	23 (19,0%)	11 (22,0%)
Від 5 до 7	93 (76,9%)	78 (78,0%)
7 та більше	5 (4,1%)	4 (4,0%)
Через 3 місяці		
Менше 5	64 (52,9%) ^μ	24 (24,0%) ^{μβ}
Від 5 до 7	50 (41,3%) ^μ	70 (70,0%) ^{μβ}
7 та більше	7 (5,9%)	6 (6,0%)
Через 6 місяців		
Менше 5	65 (53,8%)	23 (23,0%)
Від 5 до 7	51 (42,1%)	72 (72,0%)
7 та більше	5 (4,1%)	5 (5,0%)

Примітка μ р≤0,05 при в динаміці в межах групи

β-р≤0,05 при порівнянні з основною групою

Альгодисменорея була однією з провідних скарг пацієнток напередодні оперативного втручання – 66,7% жінок з субмукозною міомою матки оцінювали силу больового синдрому в 5-7 балів, 19,4% – 7 балів та більше. Перша після втручання менструальна кровотеча закономірно супроводжувалась больовим синдромом – більшість жінок оцінювали її від 5 до 7 балів (76,9% в основній групі та 78% в групі порівняння).

Проте вже через 3 місяці 52,9% жінок основної групи оцінювали больовий синдром, що супроводжує менструацію, менше, ніж в 5 балів, 41,3% – від 5 до 7 балів (зміни при порівнянні з даними одразу після втручання є вірогідними). Лише 5,9% жінок продовжували свідчити про силу больового синдрому 7 балів та більше. Нормалізація гормонального фону, імунного балансу, що її досягнуто 3-місячним курсом терапії, клінічно супроводжувався зменшенням сили больового синдрому. Таку закономірність збережено і через 6 місяців після втручання, тобто вже після припинення терапії – 53,8% мали оцінку сили болю менше 5 балів, 42,1% – від 5 до 7 балів.

Натомість в групі порівняння через 3 місяці продовжують домінувати жінки з больовим синдромом силою від 5 до 7 балів (70%), лише 24% оцінили силу болю менше 5 балів. Такий розподіл пацієнток в групі порівняння зберігається і через 6 місяців – 72% та 23% відповідно, що значно відрізняє групу порівняння від основної групи.

Таблиця 5.3 демонструє динаміку розподілу пацієнток протягом 6 місяців після гістероскопічної міомектомії за тривалістю прийому знеболювального засобу. До втручання всі жінки визнавали необхідність прийому препарату для полегшення больового синдрому під час менструації, переважна більшість приймали його більше ніж протягом 2 днів (71,8% в основній та 74% в групі порівняння). Вже наступного місяця після втручання в обох групах зросла кількість пацієнток, що оцінювали больові відчуття під час менструації менше 5 балів, відтак і більша частка жінок зазначила, що не мали необхідності приймати препарат для знеболення (40,5%), або приймали його лише протягом першого дня менструальної кровотечі (38,0%). Подібну тенденцію виявлено і в групі порівняння - 41% жінок

не приймали знеболювального препарату, 39% - приймали його лише протягом 1 доби.

Через 3 місяці від втручання 47,9% жінок основної групи не приймали анальгетика для полегшення менструального болю, 33,1% – приймали лише протягом одного дня, через 6 місяців ця тенденція набула статистичної значимості в динаміці – 52,1% пацієнтка не вимагала прийому лікарського засобу, лише кожна десята свідчила про необхідність прийому протягом 2 днів та більше.

Таблиця 5.3

Тривалість прийому знеболювального препарату жінками після гістероскопічної міомектомії.

Тривалість прийому, дні	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Після втручання		
Не приймали	49 (40,5%)	41 (41,0%)
1	46 (38,0%)	39 (39,0%)
2	20 (16,5%)	15 (15,0%)
3	6 (5,0%)	5 (5,0%)
Через 3 місяці		
Не приймали	58 (47,9%)	36 (36,0%)
1	40 (33,1%)	39 (39,0%)
2	17 (14,0%)	19 (19,0%)
3	6 (5,0%)	6 (6,0%)
Через 6 місяців		
Не приймали	63 (52,1%) ^μ	30 (30,0%) ^{βμ}
1	44 (36,4%)	34 (34,0%)
2	12 (9,9%)	29 (29,0%) ^{βμ}
3	2 (1,7%)	7 (7,0%) ^β

Примітка μ р≤0,05 при в динаміці в межах групи

β-р≤0,05при порівнянні з основною групою

Натомість в групі порівняння вже за три місяці спостереження зменшилась частка пацієнток, що не приймала препарату для знеболення, від 41% до 36%, а через 6 місяців динаміка набуває статистичної значимості – 30%. Через 6 місяців в групі порівняння вдвічі зросла частка учасниць, що вимагала прийому препарату протягом 2 днів та більше.

Подібну закономірність виявлено і для кратності прийому анальгетику протягом доби (таблиця 5.4). Абсолютна більшість пацієнток приймали препарат не частіше, ніж один раз на добу, після втручання не більше 10% учасниць в кожній групі вимагали більш частого прийому анальгетику.

Таблиця 5.4

Кратність прийому знеболювального препарату жінками після гістероскопічної міомектомії

Кратність прийому	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Після втручання		
1	60 (49,6%)	58 (58,0%)
2-3	12 (9,9%)	10 (10,0%)
Через 3 місяці		
1	55 (45,5%)	40 (40,0%)
2-3	5 (4,1%)	24 (24,0%) ^{βμ}
Через 6 місяців		
1	54 (44,6%)	40 (40,0%)
2-3	4 (3,3 %)	30 (30,0%) ^{βμ}

Примітка μ p≤0,05 при в динаміці в межах групи

β-p≤0,05при порівнянні з основною групою

Вже через 3 місяці спостереження в основній групі лише 4,1% жінок вказували на більшу за двічі кратність прийому, в групі порівняння – 24%. Ще

більшою є відмінність через 6 місяців – 30% пацієнток групи порівняння вимагали більш частого прийому анальгетику.

Таким чином, попри видалення пухлини, пацієнтки вже через 6 місяців відмічають відновлення аномальних маткових кровотеч (скарги на тривалу менструацію в 25%, рясну менструальну кровотечу в 15%, тривалі геморагічні виділення після менструації в 14% та міжменструальні кровотечі в 8%), посилення больового синдрому, що супроводжує менструацію (77% оцінювали його в 5 та більше балів, 36% приймали знеболювальний препарат понад 2 дні). Призначення запропонованого комплексу дозволяє зберегти частоту скарг на тривалі маткові кровотечі в межах 5,8%, рясні кровотечі – 3,3%, больового синдрому понад 5 балів – 46,2% та необхідності прийому анальгетика понад 2 днів в 11,6%.

5.2 Ефективність відновлення репродуктивної функції після консервативної міомектомії

Крім аномальних маткових кровотеч та альгодисменореї, скарга на нереалізовану репродуктивну функцію була притаманна понад 90% учасниць як основної групи, так і групи порівняння.

Таблиця 5.5

Розміри матки у пацієнток через 6 місяців після гістероскопічної міомектомії

Розмір, мм	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Прямий розмір шийки матки	34,6±5,7	31,8±6,3
Поперечний розмір шийки матки	27,7±4,3	28,4±3,5
Прямий розмір матки	56,9±8,7	58,8±7,9
Поперечний розмір матки	45,6±4,7	48,8±2,9
Вертикальний розмір матки	51,6±7,3	50,1±6,9
Товщина ендометрію	9,8±2,5	16,4±3,9 ^β

Примітка β-p≤0,05при порівнянні з основною групою

Протягом 6 місяців після втручання пацієнтами було рекомендовано утримуватись від вагітності, через 6 місяців було проведено ультразвукове дослідження. Результати вимірювання розмірів матки наведено в таблиці 5.5.

Через 6 місяців від початку спостереження розміри матки у всіх пацієнток перебували в межах норми, не було в жодній групі випадків збільшення розмірів матки за рахунок міоматозних вузлів. Статистично значиме збільшення середнього значення товщини ендометрію виявлено в групі порівняння.

Дослідження було проведено через 6 місяців від консервативної гістероскопічної міомектомії на 10-12 день менструального циклу. Тому показовими були дані щодо структури ендометрію та яєчників (таблиця 5.6).

Міома матки досить часто характеризується мультифокальним ростом, тому закономірним було виявлення вузлів інших локалізацій у 10 жінок основної групи та 8 – групи порівняння, відмінностей між групами не виявлено.

Таблиця 5.6

Ультразвукові патологічні зміни у жінок після гістероскопічної міомектомії

Патологічна ознака	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Інтрамуральний міоматозний вузол	4 (3,3%)	3 (3,0%)
Субсерозний міоматозний вузол	6 (4,9%)	5 (5,0%)
Гетерогенність ендометрію	4 (3,3%)	23 (23,0%) ^β
Гомогенна гіперплазія ендометрію	5 (4,1%)	31 (31,0%) ^β
Поліп ендометрію	1 (0,8%)	1 (1,0%)
Ановуляторні яєчники	10 (8,3%)	24 (24,0%) ^β
Мультифолікулярні яєчники	12 (9,9%)	25 (25,0%) ^β

Примітка β - $p \leq 0,05$ при порівнянні з основною групою

Поліп ендометрію також було виявлено епізодично, ця знахідка не має клінічного значення. Натомість гетерогенність ендометрію є ознакою гормонального дисбалансу, описаного у пацієнток групи порівняння в попередніх розділах. 23% жінок після гістероскопічної міомектомії через 6 місяців демонстрували гетерогенність ендометрію, що відповідає більшій частоті аномальних маткових кровотеч. Третина пацієнток групи порівняння мали збільшену товщину ендометрію. Натомість призначення лікувального комплексу дозволило зменшити цю частку до 3,3% та 4,1% в основній групі відповідно.

Виконання дослідження в овуляторну фазу циклу дозволяє оцінити функцію яєчника. Відсутність домінантного фолікулу на 10-12 день циклу окреслено у 24% пацієнток групи порівняння, а у кожної четвертої учасниці яєчники мали мультфолікулярну структуру. Іншими словами, половина жінок через 6 місяців після гістероскопічної міомектомії мали ультразвукові ознаки оваріальної дисфункції, що корелює з даними гормонального статусу, наведеними в попередньому розділі. Призначення запропонованого лікувального комплексу дозволяє зменшити частоту цих ознак – ановуляторну структуру яєчників мали 8,3% основної групи, у 9,9% структуру було оцінено як мультифолікулярну. Таким чином, застосування додатково до оперативного лікування запропонованого комплексу дозволяє досягнути нормального функціонального стану як ендометрію, так і яєчників.

Таблиця 5.7 містить інформацію про частоту спонтанного настання вагітності та ефективності застосування ДРТ протягом інтервалу 6-12 місяців після видалення пухлини. Успішним застосуванням ДРТ вважали візуалізацію ембріона та серцебиття в порожнині матки.

Таблиця 5.7

Настання вагітності у пацієнок після гістероскопічної міомекетомії

Настання вагітності	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Спонтанне	49 (40,5%)	13 (13,0%) ^β
Ефективне застосування ДРТ	46 (38,0%)	30 (30,0%)
Неефективні спроби ДРТ	12 (9,9%)	30 (30,0%) ^β

Примітка β- $p \leq 0,05$ при порівнянні з основною групою

40,5% жінок основної групи протягом 12 місяців від втручання відзначили настання спонтанне настання вагітності, у 38% жінок були успішними ДРТ. Показаннями до ДРТ були чоловіча неплідність (23 пацієнтки), відсутність або непрохідність маткових труб (19) та тривалий період неплідності (4 пацієнтки). У пацієнок основної групи протягом інтервалу 6-12 місяців від втручання було зареєстровано 12 невдалих спроб застосування ДРТ (9,9%). Натомість пацієнтки групи порівняння протягом періоду, що аналізувався, лише в 13% мали настання спонтанної вагітності та лише в 30% – ефективне застосування ДРТ. Розподіл за показаннями був аналогічним – 15 пацієнок з непліддям чоловічого походження, 10 – з тубоперитонеальним непліддям та 5 – з тривалим безуспішним лікуванням. Частота невдалих спроб ДРТ була більшою – 30% жінок пройшли програму та не отримали вагітності.

Крім настання вагітності для реалізації репродуктивної функції має значення її виношування. Таблиця 5.8 містить інформацію про перебіг першого триместру вагітності у жінок після оперативного лікування.

**Ускладнення першого триместру вагітності у жінок після
гістероскопічної міомектомії**

Настання вагітності	Основна група (n=95)	Група порівняння (n=43)
Мимовільний викидень	3 (3,2%)	8 (18,6%) ^β
Викидень, що не відбувся	2 (2,1%)	6 (14,0%) ^β
Геморагічні виділення до 6 тижнів	9 (9,5%)	8 (18,6%) ^β
Геморагічні виділення після 6 тижнів	7 7,4%)	7(16,2%) ^β

Примітка β - $p \leq 0,05$ при порівнянні з основною групою

В основній групі з 95 вагітностей до 12 тижнів перервалось лише 5 (5,3%), в групі порівняння – 18,6% перервалися за механізмом мимовільного викидню, 14,0% – аборту, що не відбувся. Частота загрози викидню, що проявлялась геморагічними виділеннями, також була меншою в основній групі – 9,5% до 6 тижнів, 7,4%- після 6 тижнів, в групі порівнянні – 18,6% та 16,2%.

Таким чином, застосування запропонованого лікувального комплексу після гістероскопічної міомектомії дозволяє підвищити частоту спонтанного настання вагітності до 40,5% та ефективного застосування ДРТ до 38,0% (в групі лише міомектомії 13,0% та 30,0% відповідно), зменшити частоту переривання вагітності в першому триместрі до 5,3% та загрози переривання вагітності до 16,9% (в групі порівняння 32,5% та 34,9% відповідно).

Результати цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Литвак О. О., Кладієв В. М. Відновлення репродуктивної функції ендометрію після гістероскопічної міомектомії. Клінічна та профілактична медицина. 2023. №2 (24). С 26-32. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.04)
2. Lytvak O, Kladiev V. Aanalysis of treatment effectiveness and recurrence-free course in patients with combined pathology (uterine fibroids and adenomyosis) Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 10, October 2023

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я пацієнток після хірургічного лікування субмукозної міоми матки обумовлена тим фактом, що оперативне лікування застосовують в 50-55 % клінічних випадків. Одним із найактуальніших питань цього наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного хірургічного лікування, зокрема й консервативної міомектомії. Не викликає сумнівів той факт, що ефективність оперативного лікування багато в чому залежить від якості проведених реабілітаційних заходів в післяопераційному періоді. Разом із тим, в сучасній літературі відсутні практичні рекомендації щодо ведення хворих, які перенесли консервативну міомектомію, хоч їх необхідність очевидна [3, 4, 119].

Найбільш поширеною скаргою є виділення згустків крові розміром з нігтьову пластинку понад день за менструацію – її мали понад 80% пацієнток. Формування згустків в менструальній крові є наслідком надмірної кровотечі через порушення міометрію до скорочення механічної та біохімічної природи. Посилена кровотеча супроводжується активацією тромбоутворення. На другому місці за поширеністю – менструальна кровотеча, що вимагає застосовувати понад 5 гігієнічних засобів за добу. Цю ознаку мали 68 та 64% пацієнток з міомою матки. Тривалість кровотечі понад 5 днів була менш властивою пацієнткам з субмукозною міомою матки, але також поширеною (56% та 60% відповідно). Таким чином, субмукозній міомі матки притаманна як більш тривала, так і більш інтенсивна менструальна кровотеча.

Альгодисменорея є наступним симптомом субмукозної міоми, поширеність якого було досліджено. Причиною больового синдрому є надмірні скорочення матки, через порушення її спроможності до повноцінного випорожнення порожнини матки. Спершу слід зазначити, що всі пацієнтки основної групи та групи порівняння мали скарги на біль під час менструації, що вимагає прийому препаратів знеболювальної дії та порушує плани або працездатність. В контрольній

групі лише 27 (54%) жінок мали описані скарги (відмінності з основною групою та групою порівняння вірогідна).

Крім вірогідної відмінності за цією ознакою, групи жінок з міомою матки відрізняли ще значно більша вираженість больового синдрому, 66,7% жінок з міомою мали біль силою від 5 до 7 балів (в групі контролю лише 13,8%). Біль значної сили (більше 7 балів) під час менструації мали 19,4% жінок з міомою матки (серед жінок контрольної групи 11,3%). Крім того, маючи альгодисменорею, жінки з субмукозною міомою матки, довше вимагали прийому знеболювальних препаратів (в 50% та 56% протягом 2 днів та в 22% в 18% - протягом 3 днів, в групі контролю 40,7% та 7,4% відповідно).

Ненастання вагітності, що відповідало критеріям неплідності, мали 70% жінок основної групи та 66% – групи порівняння. Субмукозна локалізація міоматозного вузла порушує процеси настання вагітності як механічна перешкода імплантації, а також – за рахунок властивих міомі порушень рецепторних взаємодій різних статевих гормонів. Майже кожна друга пацієнтка з міомою матки вказувала на невдалу спробу ДРТ, застосування яких було виконано до візуалізації субмукозного вузла.

Пацієнтки з міомою матки мали проблеми не лише з настанням вагітності, але і з виношуванням. Кожна четверта жінка з основної групи та групи порівняння мала вказівку на мимовільний викидень до 12 тижнів, а 13% з них – на спонтанне переривання вагітності між 12 та 22 тижнями. Водночас, передчасні пологи, тобто переривання вагітності після 22 тижнів, відмітили в анамнезі лише 4 пацієнтки.

Жінкам з субмукозною міомою матки більш властивим є вік старше 35 років (більше половини жінок), надлишкова вага (41% проти 19% серед жінок ГК) та ожиріння (28% проти 14%), ураження щитовидної залози (аутоімунний тиреоїдит – 27% проти 6%, субклінічний гіпотиреоз – 25% проти 8% та клінічно виражений гіпотиреоз -11% проти 2%).

В умовах російсько-української війни все більше уваги приділено психічному здоров'ю, що проявляється, зокрема, популяризацією прийому препаратів психотичної дії. Серед жінок з субмукозною міомою матки 23% вказали на досвід

прийому препаратів такої дії, транквілізаторів та антидепресантів зокремі. В групі контролю, куди було включено здорових жінок переважно молодого віку, лише 14% учасниць при опитування вказували на прийом препаратів цих груп. Серед пацієнток I групи прийом препаратів психотропної дії засвідчили 18,8%, II – 20,5%. Така відмінність від контрольної групи корелює з показаною вище більшою поширеністю стресу в цих категоріях.

Тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів вдвічі частіше було виявлено у жінок з субмукозною міомою матки. Пояснити це можна значною поширеністю больового синдрому на тлі такої локалізації пухлини.

Пацієнткам з субмукозною міомою матки властивою є висока частота інфекцій, що передається статевим шляхом (33%), бактеріального вагінозу (44%) та аеробного вагініту, що рецидивує (22%), в групі здорових жінок – не більше 8%. Роль інфекційного агента та спричиненої ним запальної реакції в патогенезі міоми матки була в центрі уваги свого часу, але не знайшла достеменного підтвердження. Втім нас цікавив не патогенетичний вплив запальних реакцій на міому матки, а їх можлива роль у порушенні реалізації репродуктивної функції. Можливо, стан локальної імунної реакції та гормональної регуляції є спільною ланкою як для пухлинного росту, так і для перешкод у настанні вагітності, що необхідно враховувати при комплексному лікуванні. Таке припущення отримало подальший розвиток в наступних розділах.

Вдвічі частіше, ніж жінки контрольної групи, пацієнтки з субмукозною міомою матки вказували на інтраепітеліальні цервікальні ураження (24% проти 10%). Порушення контролю клітинного поділу лежать в основі обох станів, що може мати походження на рівні імунних реакцій та гормональних коливань. Саме останнім чинником була спричиненою більша поширеність ексцизійних та деструктивних оперативних втручань на шийці матки, що тягне за собою зміни локальної запальної реакції, у тому числі такі, що перешкоджають настанню вагітності.

Майже в половині випадків міоматозні вузли було локалізовано по передній стінці матки, значно рідше – по задній, а ще рідше – по бічній стінці та в дні матки.

Такий розподіл не може свідчити про загальну закономірність розташування міоматозних вузлів типу 0 та 1 та залежність від неї клінічної симптоматики. Втім важливо було відмітити, що обом групам дослідження властива подібна поширеність різної локалізації вузлів, тобто ця ознака не впливає на розподіл ефективності подальшого лікування.

Супутня патологія порожнини матки була досить поширеною в обох групах дослідження. Найбільш часто при гістероскопічному втручанні виявляли поліп ендометрію. Остаточні чинники формування поліповидного розростання ендометрію не відомі, доведено роль в цьому як спадкових чинників, так і гормонального та імунного дисбалансу. Ці результати ще раз підкреслюють важливість оцінки та корекції гормонального та імунного фону у жінок з субмукозною міомою матки, а не лише механічного видалення пухлини.

Посилений судинний малюнок ендометрію є ознакою його активної проліферації, його було виявлено дифузно по всіх стінках матки у 37 жінок з міомою матки (20 основної групи та 17 – групи порівняння). Гіперплазія ендометрію також має комплексне походження, в якому важливу роль відіграє гормональний дисбаланс.

Сінехії було виявлено у 10% пацієнток з субмукозною міомою матки. Це патологічне утворення є наслідком механічного ураження ендометрію та локальної проліферативної запальної реакції. Розподіл їх виявлення між основною групою та групою порівняння був однаковим, сінехії мають потужний вплив на фертильність, їх було у всіх випадках повним обсягом роз'єднано.

Супутня до міоми матки гіперплазія ендометрію мала місце у 22 зразках ендометрію основної групи та 24 – групи порівняння. Така висока частота гіперпластичного процесу, що є залежною від естрогенової насиченості, є додатковим свідченням необхідності корекції гормонального фону у пацієнток. У даному дослідженні не було випадків гіперплазії ендометрію з явищами атиpii, так само як і зразків тканин, сумнівних з точки зору малігнізації.

Серед зразків тканин, отриманих при поліпектомії, домінували явища гіперпластичного поліпу ендометрію – 8 пацієнток основної групи та 6 – групи

порівняння. Функціональний за гістологічною структурою поліп було виявлено лише у 5 пацієнток в кожній групі. В дослідженні не було випадків атрофічного поліпу ендометрію, що можна пояснити молодим віком учасниць дослідження.

Ознаки хронічного ендометриту, до яких належать набряк строми та інфільтрація лімфоцитами, було виявлено у 7 жінок основної групи та у 6 – групи порівняння. Всі зразки з такими ознаками було додатково обстежено – методом імуноферментного аналізу в них виявляли антигени CD138. У разі позитивного результату тесту жінкам призначали лікування хронічного ендометриту (3 жінки основної групи та 2 – групи порівняння).

Гормональний дисбаланс є потужним чинником формування лейоміоми матки, коливання концентрації естрогенів чинить стимулюючий вплив на прогресування пухлини, зокрема – і за рахунок підвищення чутливості міометрію до прогестерону [54]. Механізми порушення фертильності при субмукозній локалізації міоми матки, на думку J.Ma et al.(2023) включають надмірну скоротливу активність міометрію, аномальну васкуляризацію та розлади цитокінового профілю [87]. Саме тому пацієнтки навіть після оперативного лікування субмукозної міоми матки мають нижчий рівень імплантації та живонародження, ніж контрольна група пацієнток [113]. Попри це, Franasiak J et al. (2021) зазначили, що видалення субмукозного вузла в рамках підготовки до циклів ДРТ збільшує їх ефективність.

Одним з перших гормонів, активність якого в сироватці було вивчено у жінок після гістероскопічної міомектомії був естрадіол. Відповідно до поширеної думки про одну з провідних ролей естрогенів в патогенезі міоми матки, в даному дослідженні групи жінок після гістероскопічного видалення міоми мали знижений середній вміст естрадіолу на початку менструального циклу при порівнянні зі здоровими жінками. Естрадіолу є властивою здатність індукувати продукцію фактору росту пухлини, через різні молекулярні механізми провокуючи клітинну проліферацію [164]. Дані цього етапу дослідження показують, що попри усунення міоматозного вузла, гормональний баланс пацієнток залишається порушеним.

В патогенезі лейоміоми матки важливу роль відводять саме гіперпродукції прогестерону. Висока концентрація прогестерону пригнічує чутливість рецепторів

естрогенів, дисбаланс між. Однією з істотних характеристик тканини лейоміоми є надмірний синтез позаклітинного матриксу. Саме прогестерон стимулює синтез елементів позаклітинного матриксу. Незважаючи на доброякісну природу, лейоміомі матки властивою є аномальна судинна система, ангіогенез в таких обставинах також є пов'язаними з прогестероном шляхом регуляції фактора росту ендотелію судин. Прогестерон чинить на клітину міометрію стимулюючий вплив щонайменше 2 шляхами – блокуючи рецептори естрогенів та безпосередньо впливаючи на кількість мітозів та мутацій в клітинах пухлини. Відтак пацієнтки нашого дослідження мали знижений сироватковий вміст прогестерону. Це протиріччя можна пояснити дією прогестерону на рецептори, вміст яких є значно більшим в клітинах міоми, ніж в незміненому міометрії. концентрацією гормонів та активністю рецепторів може поглиблювати гормональний розлад. Tanioka S. et al. (2022) досліджували експресію рецепторів прогестерону в тканині лейоміоми, що є значно підвищеною для обох субтипів рецептора в пухлинах матки жінок в пременопаузі при порівнянні з міометрієм здорової матки [142]. Іншими словами, нормальний або знижений вміст прогестерону у пацієнток, що перенесли гістероскопічну міомектомію не виключає патогенетичного його впливу на рецидив пухлини. Крім того, з точки зору настання вагітності, недостатня концентрація прогестерону знижує реципрокні властивості ендометрію.

Рівень пролактину в сироватці було підвищено вірогідно у пацієнток з лейоміомою матки. з одного боку, це може мати пояснення в стресовому впливі самого оперативного втручання. Серед 121 пацієнтки I групи 70 (57,6%) мали значення пролактину вище референтного значення, в II групі 60 із 100 (60%). В групі контролю лише 2 пацієнтки мали сироватковий вміст пролактину вищий референтного значення. ElSokary H et al. (2020) вивчали, чи пов'язаний підвищений вміст пролактину, виявлений ними у жінок з лейоміомою матки, з мутацією гену, що кодує структуру гормону. Вони показали, що у 90% жінок з доброякісною пухлиною матки, мають підвищений вміст пролактину, але лише 10% мали мутації генів rs6239 (G570GA), rs16885980 (T312C), rs1205955 (T102TA) та rs151282935 (C269T) [53].

Описано поодинокі випадки ектопічної секреції пролактину самою тканиною міоми. В цих випадках високий вміст пролактину протягом кількох місяців не вдавалось скорегувати прийомом каберголіну, а видалення міоматозного вузла призводило до нормалізації показника.

Середні концентрації ЛГ не відрізнялись між групами, перебуваючи в межах референтних значень, а в вимірюваннях ФСГ було виявлено зміни – у жінок з лейоміомою концентрація цього гонадотропного гормону була статистично меншою, ніж у здорових жінок. У поєднанні із гіперпролактинемією, гіперестрогенемією та зниженим вмістом прогестерону це свідчить про глибокі розлади гормональної регуляції, які попри видалення субмукозного вузла можуть стати на заваді реалізації репродуктивної функції.

За 3 місяці прийому запропонованого комплексу зареєстровано покращення гормонального фону, в першу чергу це стосується концентрації пролактину – середнє значення цього показника в основній групі (25,7 нг/мл) зменшилось до значення контрольної групи (23,8 нг/мл). У пацієток, що зазнали лише оперативного лікування лейоміоми матки, концентрація пролактину зберіглась на первинному рівні (42,8 нг/мл), 72 з 100 пацієток (72%) цієї групи мали значення пролактину вище референтних нормальних. Утримання таких високих рівнів пролактину у пацієток групи порівняння не можна вже пояснити стресовою дією оперативного втручання. Під впливом запропонованого комплексу значення пролактину вище референтної норми у пацієток основної групи було виявлено лише у 11 (9%) пацієток, що свідчить про ефективність лікування.

На тлі запропонованого лікування зафіксовано також вагоме зниження середньої концентрації естрадіолу – до 39,5 пг/мл від післяопераційного 62,5 пг/мл, в групі порівняння цей показник зберігається на стійкому рівні 67,6 пг/мл. Серед позитивних результатів запропонованого лікування – нормалізація концентрації ФСГ та його співвідношення з ЛГ, що є умовою нормальної овуляції. Якщо зразу після оперативного лікування це співвідношення було високим в обох групах (2,9 в основній групі та 2,7 в групі порівняння), то через 6 місяців сягнула значення 0,87 в основній групі, в групі порівняння залишившись на значенні 2,3. Ще одним

співвідношенням, що його було проаналізовано в процесі дослідження, є індекс вільного тестостерону. Зразу після виконання міомектомії IBT був в межах 14-17% в обох групах жінок з міомою матки, через 6 місяців він знизився в основній групі до 3,5%, у жінок, що зазнали лише оперативного втручання – 20,6%.

Babadjanova G. et al. (2020) порівнювали локальний цитокіновий профіль цервікального каналу у жінок з лейоміомою матки до та після оперативного лікування. Автори показали, що наявність патології тіла матки значно підвищує вміст ІЛ-6, ІЛ-1 та фактору некрозу пухлини в цервікальному слизові при порівнянні з групою здорових жінок. Більш значиме зростання чинників зафіксовано при комбінації лейоміоми матки та аденоміозу. Після оперативного видалення міоми та 3-місячного курсу агоністів гонадотропних релізінг-гормонів було виявлено вірогідне зниження рівня прозапальних чинників [17].

Наявність пухлинного утворення та оперативне втручання в порожнину матки чинять потужний вплив на імунну відповідь. Локальний цервікальний імунітет відіграє важливу роль як підтримці нормального стану цервікального епітелію [10], так і процесах зачаття та виношування вагітності [92]. Вивчення цервікального імунітету обрано для оцінки ефективності лікування саме з точки зору відновлення репродуктивної функції.

Середні концентрації ІЛ-6 в цервікальному слизі свідчать, що пацієнтки з міомою матки мають підвищений вміст цитокіну, ніж здорові жінки.

Підвищений вміст ІЛ-6 в сироватці виявили Т. Abakumova et al. (2024) у пацієнток з міомою матки та раком ендометрію, показавши, що джерелом його та інших цитокінів є саме нейротофіли міометрію [11]. В даному дослідженні виявлено, що через три місяці після ендоскопічного лікування його вміст у пацієнток групи порівняння залишається вірогідно більшим, ніж в групі здорових жінок, через 6 місяців показник зменшився в динаміці, але все одно перевищував показник здорових жінок. Натомість у жінок, що крім оперативного лікування отримували запропонований курс лікування, вже через три місяці після втручання зареєстровано зменшення вмісту ІЛ-6 (вірогідне в динаміці), а через 6 місяців вміст цитокіну став аналогічним показнику групи контролю.

N. Narzullayeva (2022) вивчала вміст цитокінів різної спрямованості у жінок з міомою матки залежно від наявності клінічних симптомів. Вона виявила зростання вмісту як прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18 та фактору некрозу пухлини, та і протизапального ІЛ-10 в біологічних середовищах пацієнток з міомою матки при порівнянні зі здоровими жінками. Особливе зростання ІЛ-6 автори відмітили саме у жінок, що мали клінічним проявом міоми непліддя. Авторка припускає, що через взаємодію саме цього цитокіну з прогестероновими рецепторами може реалізуватись вплив міоми матки та репродуктивну функцію [102].

ІЛ-10 є потужним чинником протизапальної ланки імунітету, дія якого має переважно протипухлинну активність. Вміст цитокіну є зменшеним у жінок з міомою матки у порівнянні з жінками, що звернулись для профілактичного огляду. Цервікальна концентрація ІЛ-10 у і жінок, що зазнали гістероскопічної міомектомії, зростає вірогідно протягом 6 місяців від втручання, проте не досягає показника здорових жінок. Включення до лікування запропонованого комплексу дозволило зареєструвати зростання вмісту ІЛ-10 вже через 3 місяці після початку лікування, а через 6 місяців концентрація протизапального чинника стає рівною показнику здорових жінок.

Szydłowska I. et al. (2021) вивчали динаміку ІЛ-10 у жінок на тлі лікування міоми матки уліпрістола ацетату залежно від відповіді на терапію, що проводиться. Так, пацієнтки з хорошою відповіддю на лікування, а саме зі зменшеннями розмірів пухлини на 25% та більше, демонстрували більш виражене зростання вмісту ІЛ-10, ніж пацієнтки з недостатньою або відсутньою відповіддю на терапію [139]. Виявлене в цьому дослідженні зростання вмісту ІЛ-10 є наслідком усунення пухлинного процесу. Але водночас ще 2003 року Camejo M. [35] показали, що локальний вміст ІЛ-10 в сім'яній рідині є меншим у чоловіків з непліддям, ніж у чоловіків з непорушеною репродуктивною функцією. K. Hassan et al. (2022) вивчали сироваткову концентрацію ІЛ-10 та фактору некрозу пухлини у і жінок з непліддям на тлі оваріальної дисфункції. Вони показали, що вміст протизапального ІЛ-10 є значно меншим у жінок з ендокринним непліддям, ніж у здорових жінок [62].

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протейнази не належить власне до цитокінів, є маркером запального процесу, утворення якого активізується у відповідь на запалення на слизових оболонках. Зокрема, активність СІЛП відіграє роль у реалізації антиспермального імунітету.

Підвищений вміст СІЛП в цервікальному слизі у жінок, що звернулись за медичною допомогою у зв'язку з субмукозною маткою, був очікувано вищим, ніж у здорових жінок, що можна пояснити саме реакцією слизової оболонки цервікального каналу. При порівнянні цервікальних концентрацій СІЛП у здорових жінок та жінок з непліддям Madendag I. et al. (2020) показали, що на тлі порушеної репродуктивної функції вміст чинника є значно підвищеним [88]. Т. Samejiima et al. (2021) довели роль чинника в процесах ремоделювання шийки матки, які відбуваються в пологах, особливо – передчасних. Саме на цей показник покликаний вплинути екзогенний прогестерон, який активно призначають з метою попередження передчасного розродження. ема, завдяки чіткій кореляції з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном [126]. З огляду на виявлені закономірності, нормалізація концентрації СІЛП вже через 3 місяці від початку лікування в основній групі на тлі запропонованого алгоритму в першу чергу може стати запорукою успішної реалізації репродуктивної функції. В групі порівняння через 3 місяці від початку лікування цервікальна концентрація СІЛП зберігається більшою за показник здорових жінок, а через 6 місяців середнє його значення наближається до значення групи контролю, але не зрівнюється з ним.

Лактоферин – молекула, провідне біологічне значення якої полягає у зв'язуванні заліза, але показано зростання його концентрації у жінок з неплідністю нез'ясованого походження. К. Середа (2023) показала збільшення вмісту лактоферину в цервікальному слизі в асоціації з іншими прозапальними чинниками у жінок з ранніми цервікальними ураженнями та неплідністю [6].

В цьому дослідженні було показано, що жінки з субмукозною міомою матки мають більший вміст лактоферину, ніж здорові жінки. Після гістероскопічної міомектомії цервікальний вміст лактоферину зазнав зниження, як через 3 місяці,

так і через 6, але все одно зберігається збільшення цього показника при порівнянні з групою контролю – 9,4 ng/ml проти 3,1 ng/ml. Це може мати вирішальне значення у невдалих спробах реалізації репродуктивної функції після гістероскопічної міомектомії. Так, E. Massa et al. (2023) в експериментах на мишах показали, що введення екзогенного лактоферину істотно зменшує частку імплантацій [91].

Натомість призначення запропонованого лікування, що передбачає корекцію імунного статусу зокрема, дозволило зменшити вміст лактоферину в цервікальному слизі до значення жінок контрольної групи – 3,6 ng/ml, що має значення для подальшої реалізації репродуктивної функції.

Таким чином, отримані дані свідчать про істотні зрушення локального цервікального імунітету у жінок з субмукозною міомою, які відіграють роль у порушенні реалізації репродуктивної функції. Зокрема, підвищена концентрація СІЛП є свідченням надмірної реакції цервікального епітелію на імунні зрушення, а зростання вмісту лактоферину – порушення ролі цервікального слизу в процесі запліднення. Застосування удосконаленого алгоритму лікування дозволяє ефективно зменшити вміст ІЛ-6, лактоферину та СІЛП та підвищити вміст прозапального ІЛ-10 до значення контрольної групи вже через 6 місяців від початку лікування.

Склад вагінального біоценозу є важливим показником репродуктивного здоров'я, оскільки на нього впливають як гормональний баланс (циклічність змін естрогенів та прогестерону забезпечує накопичення глікогену в епітелії піхви, що є передумовою домінування *Lactobacillus vag.*), так нормальне співвідношення чинників системного та локального імунітету. Всіх жінок напередодні оперативного втручання було обстежено щодо ЗПСШ, за їх виявлення було проведено відповідне лікування до досягнення негативного результату. Тому всі виявлені запальні зміни вагінальних виділень мають неспецифічне походження.

На початку наступного після втручання циклу більшість учасниць всіх груп мала нормальну кількість лейкоцитів в полі зору мікроскопії вагінальних виділень (менше 10) – 48,8% в основній групі, 42,0% в групі порівняння та 40,0% – в контрольній групі, запальний характер виділень за вмістом лейкоцитів понад 50 в

полі зорі – не більше 20% (19,8% в основній групі, 18,0 – в групі порівняння та 16,3% в групі здорових жінок).

Вже через 3 місяці від початку спостереження бачимо подібне співвідношення в контрольній групі (41,3% жінок мала до 10 лейкоцитів в полі зору та 13,8 % – понад 50) та в основній групі (47,9% та 19,0% відповідно). Тенденцію збережено і через 6 місяців від моменту оперативного лікування – 47,1% в основній групі та 47,5% в контрольній групі. Прийом лікувального комплексу в основній групі сприяє підтримці нормального стану виділень, що може мати реалізацію через врегулювання як гормонального, так і імунного статусу. В групі порівняння, де жінки не отримували додаткового лікування, вже через 3 місяці лікування зафіксовано зменшення частки жінок з нормальною кількістю лейкоцитів в вагінальних виділеннях до 30%, а через 6 місяців – до 26%, та зростання частки жінок з кількістю лейкоцитів понад 50 в полі зору до 28% через 3 місяці та до 40% через 6 місяців.

Аналогічну закономірність виявлено для виявлення клітин злуценого епітелію, кількість якого зростає в результаті запальної реакції. Наступного після втручання місяця абсолютна більшість жінок мали нормальну, тобто помірну кількість злущених епітеліальних клітин в зразку вагінальних виділень – 74,4% в основній групі, 78,0% в групі порівняння та 77,5% в контрольній групі. Через 3 місяці в основній групі лише кожна четверта пацієнтка мала значну кількість елементів поверхневого епітелію в зразку вагінальних виділень, а в групі порівняння – кожна друга. Відмінності ще більш поглибились через 6 місяців – в групі додаткового лікування частка жінок зі значною кількістю злущених поверхневих епітеліальних клітин в вагінальних виділеннях залишилась на рівні 26,4% (в КГ – 25%), в групі порівняння вона зросла до 55%.

Ознакою більш глибокого запального процесу є виявлення в зразку вагінальних виділень злущених парабазальних та проміжних епітеліальних клітин. Одразу по втручання не більше 16,6% пацієнток в зразку вагінальних виділень мали помірну кількість злущених парабазальних епітеліальних клітин (16,6% в основній групі, 16,0% – в групі порівняння та 15% – у здорових жінок), та не більше

6,6% – значну кількість цих клітин в полі зору мікроскопії виділень (6,6% в основній групі та по 5% в групі порівняння та контрольній групі). Через 3 місяці в основній групі частка пацієток з злущеними парабазальними епіталіальними клітинами не збільшилась, а навіть зменшилась 14% жінок з помірною кількістю злущених клітин та 2,5% – із значною, через 6 місяців ситуація не змінилась – 12,3% жінок з помірною кількістю клітин та 2,5% – із значною. Подібну закономірність виявлено в динаміці спостереження у здорових жінок – 18,8% та 6,3% жінок через 3 місяці та 13,8% та 5,0% – через 6 місяців.

Натомість жінки після гістероскопічної міомектомії, що не отримували додаткового лікування, вже через 3 місяці 29% жінок мали помірну кількість злущених парабазальних епітеліальних клітин та 10% – виражену, через 6 місяців ця частота ще зросла до 33% та 12% відповідно.

Таким чином, після виконаної міомектомії у пацієток репродуктивного віку зберігається гормональний та імунний статус, що сприяє рецидиву запального процесу. Застосування лікувального комплексу за рахунок нормалізації гормональної та імунної регуляції, одним з клінічних ефектів чого є протидія прогресуванню запальної реакції.

Важливим критерієм нормальної регуляції репродуктивної системи є склад вагінальної мікрофлори, оскільки для повноцінного розмноження та домінування лактобактерій необхідними умовами є нормальний вміст глікогену в епітелії піхви, непорушений стан локального та системного імунітету. Саме тому частину дослідження було присвячено розподілу пацієток за результатом мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон. Одразу після оперативного втручання пацієтки з субмукозною міомою матки в 71,9% в основній групі та 70,0% в групі порівняння мали I ступінь біоценозу піхви. Такою ця частота залишалась в основній групі і через 3 та 6 місяців від втручання – 73,6% та 72,7% відповідно. Натомість в групі порівняння, лікування якої обмежилось лише оперативним втручанням, вже через 3 місяці лише 52% жінок мали I ступінь мікроскопії вагінальних виділень, а через 6 місяців – 49%. Така динаміка свідчить про те, що пацієтки з субмукозною міомою матки навіть після оперативного

лікування зберігають несприятливий фон для підтримки нормального балансу мікрофлори піхви.

Тип III, що відповідає домінуванню морфотипу анаеробної мікрофлори та клінічно – бактеріальному вагінозу, у здорових жінок виявлено в 10% на початку спостереження, в 11,3% – через 3 місяці та 8,8% – через 6 місяців. Саме такою є загальна частота бактеріального вагінозу коливається в межах 8-10%.

В групах жінок після гістероскопічної міомектомії на початку спостереження частка лабораторно виявленого бактеріального вагінозу не перевищувала загальнопопуляційну – 9,9% в основній групі та 12,0% – в групі порівняння. Проте вже за 3 місяці спостереження на тлі зниження частки пацієнток з нормальним ступенем біоценозу в групі порівняння бачимо зростання частки ступеню III – до 27% через 3 місяці спостереження, зберігаючись на рівні 26% через 6 місяців. Натомість жінки, що отримували додатково до оперативного лікування запропонований комплекс, через 3 та 6 місяців спостереження не демонстрували збільшення частоти лабораторної картини бактеріального вагінозу – 10,7% та 9,1 відповідно.

Ступінь IV, що характеризується виявленням морфотипів аеробної патогенної флори, на початку спостереження мали не більше 6,3% жінок – 5,8% в основній групі, 6,0% – в групі порівняння та 6,3% в групі контролю. В групі порівняння, де жінки не отримували додаткового лікування, крім оперативного, через 3 місяці ця частота не зростає (7,0%), але через 6 місяців збільшується до 16,0%. Тобто пацієнтки з субмукозною міомою матки, навіть після ендоскопічного видалення її, мають прогресування імунних та гормональних розладів, що через 6 місяців набувають такого ступеню, що створюються умови не лише для розвитку бактеріального вагінозу, але і неспецифічного запального аеробного запалення в піхві.

Додавання до терапії лікувального комплексу із залученням препаратів імуностимулюючої дії дозволяє попередити прогресування аеробного вагініту. Частка такого ступеню біоценозу піхви у жінок основної групи через 3 місяці склала 5,0%, через 6 місяців – 6,0%, тобто не перевищувала показники контрольної групи.

До лікування більше, ніж кожна друга пацієнтка мала скарги на тривалу та інтенсивну менструальну кровотечу, що супроводжувалась виділеннями згустків. Після першої менструації, що сталась після оперативного втручання, лише 5,8% жінок основної групи та 6% жінок групи порівняння вказали на її тривалість понад 5 днів, 3,3% та 3% відповідно – на необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів на день, 2,5% та 2% – на наявність згустків понад 1 день кровотечі. Лише 3 учасниці дослідження (2 основної групи та 1 – групи порівняння) зазначили тривалі (понад 7 днів) геморагічні виділення після завершення менструації, таку скаргу до втручання мала кожна третя пацієнтка. Тому можна підсумувати, що наступний цикл після виконаної гістероскопічної міомектомії, не супроводжувався явищами аномальної маткової кровотечі.

Втім вже через 3 місяці після втручання пацієнтки групи порівняння в 15% випадків вказували на тривалу менструальну кровотечу (зміна в динаміці є вірогідною), в основній групі – лише 6,6% (показник не змінився від першого місяця після оперативного втручання). Так само в групі порівняння від першого місяця після втручання втричі зросла частка жінок, що описуючи характер менструації зазначали необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів на день (від 3% до 10%), в основній групі цей показник не змінився. За частотою інших проявів аномальних маткових кровотеч – згустки крові понад 1 день менструації, тривалі геморагічні виділення протягом 7 днів та більше, міжменструальні та контактні кровотечі – відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено.

Через 6 місяців спостереження розподіл скарг на аномальні маткові кровотечі змінився ще більше. В основній групі лише 5,8% жінок вказали на тривалу менструацію, 3,3% - на використання понад 5 гігієнічних засобів на день, 2,5% – на виділення згустків. В групі порівняння кожна четверта жінка мала скарги на тривалу кровотечу, 15% – на необхідність використання понад 5 гігієнічних засобів на день, 8% – на виділення згустків під час менструальної кровотечі. 14% вказали на тривалі скудні геморагічні виділення після завершення менструації (відмінність з основною групою за цими показниками є вірогідною). Таким чином, включення

запропонованого комплексу до лікування пацієнок після гістероскопічної міомектомії дозволяє ефективно попередити аномальні маткові кровотечі протягом 6 місяців від втручання.

Альгодисменорея була однією з провідних скарг пацієнок напередодні оперативного втручання – 66,7% жінок з субмукозною міомою матки оцінювали силу больового синдрому в 5-7 балів, 19,4% – 7 балів та більше. Перша після втручання менструальна кровотеча закономірно супроводжувалась больовим синдромом – більшість жінок оцінювали її від 5 до 7 балів (76,9% в основній групі та 78% в групі порівняння).

Проте вже через 3 місяці 52,9% жінок основної групи оцінювали больовий синдром, що супроводжує менструацію, менше, ніж в 5 балів, 41,3% – від 5 до 7 балів (зміни при порівнянні з даними одразу після втручання є вірогідними). Лише 5,9% жінок продовжували свідчити про силу больового синдрому 7 балів та більше. Нормалізація гормонального фону, імунного балансу, що її досягнуто 3-місячним курсом терапії, клінічно супроводжувався зменшенням сили больового синдрому. Таку закономірність збережено і через 6 місяців після втручання, тобто вже після припинення терапії – 53,8% мали оцінку сили болю менше 5 балів, 42,1% – від 5 до 7 балів.

Натомість в групі порівняння через 3 місяці продовжують домінувати жінки з больовим синдромом силою від 5 до 7 балів (70%), лише 24% оцінили силу болю менше 5 балів. Такий розподіл пацієнок в групі порівняння зберігається і через 6 місяців – 72% та 23% відповідно, що значно відрізняє групу порівняння від основної групи.

До втручання всі жінки визнавали необхідність прийому препарату для полегшення больового синдрому під час менструації, переважна більшість приймали його більше ніж протягом 2 днів (71,8% в основній та 74% в групі порівняння). Вже наступного місяця після втручання в обох групах зросла кількість пацієнок, що оцінювали больові відчуття під час менструації менше 5 балів, відтак і більша частка жінок зазначила, що не мали необхідності приймати препарат для знеболення (40,5%), або приймали його лише протягом першого дня менструальної

кровотечі (38,0%). Подібну тенденцію виявлено і в групі порівняння - 41% жінок не приймали знеболювального препарату, 39% – приймали його лише протягом 1 доби.

Через 3 місяці від втручання 47,9% жінок основної групи не приймали анальгетика для полегшення менструального болю, 33,1% – приймали лише протягом одного дня, через 6 місяців ця тенденція набула статистичної значимості в динаміці – 52,1% пацієнтка не вимагала прийому лікарського засобу, лише кожна десята свідчила про необхідність прийому протягом 2 днів та більше. Натомість в групі порівняння вже за три місяці спостереження зменшилась частка пацієнток, що не приймала препарату для знеболення, від 41% до 36%, а через 6 місяців динаміка набуває статистичної значимості – 30%. Через 6 місяців в групі порівняння вдвічі зросла частка учасниць, що вимагала прийому препарату протягом 2 днів та більше.

Вже через 3 місяці спостереження в основній групі лише 4,1% жінок вказували на більшу за двічі кратність прийому, в групі порівняння – 24%. Ще більшою є відмінність через 6 місяців – 30% пацієнток групи порівняння вимагали більш частого прийому анальгетика.

Таким чином, попри видалення пухлини, пацієнтки вже через 6 місяців відмічають відновлення аномальних маткових кровотеч (скарги на тривалу менструацію в 25%, рясну менструальну кровотечу в 15%, тривалі геморагічні виділення після менструації в 14% та міжменструальні кровотечі в 8%), посилення больового синдрому, що супроводжує менструацію (77% оцінювали його в 5 та більше балів, 36% приймали знеболювальний препарат понад 2 дні). Призначення запропонованого комплексу дозволяє зберегти частоту скарг на тривалі маткові кровотечі в межах 5,8%, рясні кровотечі – 3,3%, больового синдрому понад 5 балів – 46,2% та необхідності прийому анальгетика понад 2 днів в 11,6%.

40,5% жінок основної групи протягом 12 місяців від втручання відзначили настання спонтанне настання вагітності, у 38% жінок були успішними ДРТ. Показаннями до ДРТ були чоловіча неплідність (23 пацієнтки), відсутність або непрохідність маткових труб (19) та тривалий період неплідності (4 пацієнтки). У

пацієнок основної групи протягом інтервалу 6-12 місяців від втручання було зареєстровано 12 невдалих спроб застосування ДРТ (9,9%). Натомість пацієнтки групи порівняння протягом періоду, що аналізувався, лише в 13% мали настання спонтанної вагітності та лише в 30% – ефективне застосування ДРТ. Розподіл за показаннями був аналогічним – 15 пацієнок з непліддям чоловічого походження, 10 – з тубоперитонеальним непліддям та 5 – з тривалим безуспішним лікуванням. Частота невдалих спроб ДРТ була більшою – 30% жінок пройшли програму та не отримали вагітності.

В основній групі з 95 вагітностей до 12 тижнів перервалось лише 5 (5,3%), в групі порівняння – 18,6% перервалися за механізмом мимовільного викидню, 14,0% – аборт, що не відбувся. Частота загрози викидню, що проявлялась геморагічними виділеннями, також була меншою в основній групі – 9,5% до 6 тижнів, 7,4% – після 6 тижнів, в групі порівняння – 18,6% та 16,2%.

Таким чином, застосування запропонованого лікувального комплексу після гістероскопічної міомектомії дозволяє підвищити частоту спонтанного настання вагітності до 40,5% та ефективного застосування ДРТ до 38,0% (в групі лише міомектомії 13,0% та 30,0% відповідно), зменшити частоту переривання вагітності в першому триместрі до 5,3% та загрози переривання вагітності до 16,9% (в групі порівняння 32,5% та 34,9% відповідно).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове рішення актуальної проблеми сучасної гінекології – оптимізація відновлення репродуктивної функції у жінок після гістероскопічної міомектомії шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму їх корекції.

1. Найбільш поширеними скаргами пацієнток з субмукозною міомою матки є аномальні маткові кровотечі, як за рахунок подовженої тривалості (55,4% в основній групі та 60,6 в групі порівняння), так і більшої інтенсивності (64,4% та 64,0% відповідно), больовий синдром з силою 5 та більше балів (66,1% та 68,0% проти 13,8% в групі здорових жінок), безпліддя (96,7% та 96,0%), невдалі спроби ДРТ в минулому (46,2% та 50%), переривання вагітності в анамнезі (39,7% та 38,0%).

2. Соматичний анамнез пацієнток з субмукозною міомою матки характеризується більшою частотою метаболічного синдрому (25,6% в основній групі та 26,0% в групі порівняння проти 11,2% у здорових жінок), інсулінорезистентності (33,8% та 34,0% проти 10%), гіпертонічної хвороби (20,6% та 16,0% проти 5%), аутоімунного тиреоїдиту (26,4% та 22,0% проти 11,3%), субклінічного гіпотиреозу (28,1% та 22,0% проти 11,3%) та клінічно вираженого гіпотиреозу (11,6% та 10,0% проти 1,3%). гінекологічному анамнезу жінок з субмукозною міомою матки властивими є раннє менархе (52,0% в основній групі та 48,0% в групі порівняння проти 18% в групі здорових жінок), короткий міжменструальний інтервал (27,3% та 30,0% проти 7,5%), рясні менструальні кровотечі (81,8% та 76,0% проти 13,8%), пов'язана з ними анемія (78,5% та 72,0% проти 11,3%), захворювання, що передаються статевим шляхом (34,7% та 32,0% проти 7,5%), бактеріальний вагіноз (45,4% та 42,0% проти 6,3%), аеробний неспецифічний вагініт (24,8% та 22,0% проти 2,5%), інтраепітеліальні цервікальні ураження (20,6% та 26,0% проти 6,3%).

3. Найбільш поширеними супутніми змінами ендометрію на тлі субмукозної міоми матки були гіперпластичний поліп ендометрію (16,5% в основній групі та 12% в

групі порівняння), проста гіперплазія ендометрію без атипії (28,1% та 30%), складна гіперплазія ендометрію без атипії (15,7% та 18%).

4. У пацієток з субмукозною міомою матки після її гістероскопічного видалення протягом 6 місяців зберігаються зміни гормональної регуляції, що сприяють рецидиву пухлини, а також мають несприятливий вплив на реалізацію репродуктивної функції. Вони полягають у підвищеному вмісті естрадіолу (60,3 пг/мл після втручання, 67,9 пг/мл через 3 місяці та 69,2 пг/мл через 6 місяців), загального тестостерону (4,0 нмоль/л, 3,9 нмоль/л, 4,3 нмоль/л відповідно), пролактину (39,3 нг/мл, 42,8 нг/мл та 40,6 нг/мл відповідно), зниженому – прогестерону (13,5 нмоль/л, 14,6 нмоль/л та 12,8 нмоль/л відповідно), дисбалансі гонадотропної регуляції у формі підвищеного співвідношення ФСГ/ЛГ (2,9 після втручання та 2,29 через 6 місяців).

5. На тлі запропонованого комплексного лікування через 6 місяців зареєстровано зниження вмісту естрадіолу (від 62,5 пг/мл після втручання до 39,5 пг/мл через 3 місяці та 34,3 пг/мл через 6 місяців), загального тестостерону (3,6 нмоль/л, 2,0 нмоль/л та 1,7 нмоль/л відповідно), пролактину (45,7 нг/мл, 25,7 нг/мл та 18,7 нг/мл відповідно), зростання концентрації прогестерону (10,3 нмоль/л, 20,8 нмоль/л та 24,7 нмоль/л), нормалізацію співвідношення ФСГ/ЛГ (від 2,76 після втручання до 0,87 через 6 місяців). Такі зміни дозволяють не лише попередити рецидивування пухлини та підвищити ефективність лікування безпліддя.

6. У пацієток після гістероскопічної міомектомії виявлено збереження високих цервікальних концентрацій ІЛ – 6 (345 pg/ml після втручання та 234 pg/ml через 6 місяців), зниження концентрації секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (284,9 pg/ml та 194,2 pg/ml відповідно), що не досягало показника здорової групи (125,8 pg/ml), зниження вмісту лактоферину, але не до показника контрольної групи (28,4 ng/ml та 9,4 ng/ml відповідно, в контрольній групі – 3,1 ng/ml), зростання вмісту протизапального ІЛ-10 (34,3 pg/ml та 54,2 pg/ml відповідно), але не до рівня контрольної групи (75,8 pg/ml).

7. Застосування удосконаленого алгоритму лікування дозволяє через 6 місяців ефективно зменшити вміст ІЛ-6 (від 357,9 pg/ml після втручання до 156,9 pg/ml

через 6 місяців) до показника контрольної групи (145,3 pg/ml), лактоферину (27,4 ng/ml та 3,6 ng/ml відповідно та 3,1 ng/ml в контрольній групі) та секреторного інгібітора лейкоцитарної протейнази (від 274,2 pg/ml до 124,9 pg/ml відповідно, 125,8 pg/ml в контрольній групі) та підвищити вміст прозапального ІЛ-10 (37,6 pg/ml та 76,8 pg/ml відповідно) до значення контрольної групи (75,8 pg/ml).

8. Пацієнткам з субмукозною міомою матки після оперативного втручання властиве прогресування запального процесу в піхві, зокрема збільшену кількість лейкоцитів в виділеннях виявлено в 28,0% випадків через 3 місяці та в 40% – через 6 місяців (в групі контролю – 13,8% та 16,3% відповідно), зростання частоти бактеріального вагінозу до 27% через 3 місяці (11,3% в групі здорових жінок) та аеробного вагініту до 16,0% через 6 місяців (6,3% в групі здорових жінок).

9. На тлі застосування запропонованого лікувального комплексу у пацієнток протягом 6 місяців спостереження після гістероскопічної міомектомії зберігаються переважно нормальна кількість лейкоцитів в вагінальних виділеннях – в 47,1% (в групі контролю 47,5%), І ступінь мікробіоценозу піхви в 73,6% випадків (в групі контролю 75,5), незначна частота лабораторно виявленого бактеріального вагінозу – 9,1% та аеробного вагініту – 6,6% (в групі контролю 8,8% та 6,7% відповідно).

10. Попри видалення пухлини, пацієнтки вже через 6 місяців відмічають відновлення аномальних маткових кровотеч (скарги на тривалу менструацію в 25%, рясну менструальну кровотечу в 15%, тривалі геморагічні виділення після менструації в 14% та міжменструальні кровотечі в 8%), посилення больового синдрому, що супроводжує менструацію (77% оцінювали його в 5 та більше балів, 36% приймали знеболювальний препарат понад 2 дні). Призначення запропонованого комплексу дозволяє зберегти частоту скарг на тривалі маткові кровотечі в межах 5,8%, рясні кровотечі – 3,3%, больового синдрому понад 5 балів – 46,2% та необхідності прийому анальгетика понад 2 днів в 11,6%.

11. Застосування запропонованого лікувального комплексу після гістероскопічної міомектомії дозволяє підвищити частоту спонтанного настання вагітності до 40,5% та ефективного застосування ДРТ до 38,0% (в групі лише міомектомії 13,0% та 30,0% відповідно), зменшити частоту переривання вагітності

в першому триместрі до 5,3% та загрози переривання вагітності до 16,9% (в групі порівняння 32,5% та 34,9% відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Після оперативного лікування субмукозної міоми матк рекомендовано призначати лікувальний комплекс:

- препарат антипроліферативної дії (індинол-3-карбінол) по 200 мг на добу у два прийоми з 4-го дня після оперативного втручання протягом 3 місяців;
- протизапальної та імуномодельючої дії (глутоксим) внутрішньом'язово по 1 ампулі (30 мл) в день, протягом 10 днів з 1-го дня після опеативного втручання;
- NO-донаторної дії ангіопротектор (L-аргінін) перорально по 1 саше 3 г 2 рази на добу, через 14 днів після оперативного втручання, протягом 1 місяця, потім по 1 саше 1 рази на добу протягом 2-х місяців.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гопчук О. М. Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною дисфункцією. Здоров'я жінки. 2017. № 2:50-54.
2. Загородня О.С., Моцюк Ю.Б., Амерханова Т.В. Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №4(67). С. 79-84 doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285769
3. Литвак О. О. Спосіб реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з субмукозною міомою матки після консервативної міомектомії шляхом гістероскопічної резекції. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016. 16(4-2):134-40.
4. Олійник Н.С., Луценко Н. С. Персоніфіковані підходи до лікування лейоміоми матки. Запорізький медичний журнал. 2018. 20 (6). С. 93-9.
5. Рожковська Н.М., Железов Д.М., Косей Т.В. Репродуктивна функція у жінок, хворих на міому матки та ендометріоз. Одеський медичний журнал. 2018. №2 (166):с 5-7.
6. Серeda К.В. Стан локального цервікального імунітету у жінок з непліддям. Український журнал здоров'я жінки. 2023. №5 (168). Р. 28-33; doi 10.15574/HW.2023.168.28.
7. Скрицька Т.В. Ефективний фармакотерапевтичний вплив індол-3-карбінолу та екстракт прутняка у складі препарату Агідол. Здоров'я жінки. 2020. №9-10 (155-156):107-112. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2020.155-156.107>
8. Стрелко Г. В., Уланова В. В. Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення. Здоров'я жінки. 2018. 4(130):92–97; doi 10.15574/HW.2018.130.92
9. Татарчук Т.Ф. Нове в гормональній регуляції розвитку міоми матки. Медичні аспекти здоров'я жінки, 2015. №7 (93) с.21-27
10. Шалько М.Н., Серeda К.В. Ефективність вакцинації у лікуванні ранніх уражень шийки матки у жінок з непліддям. Український журнал здоров'я жінки. 2024. №2(17).с51-56. doi: 10.15574/HW.2024.171.51

11. Abakumova T., Antoneeva I., Gening T. Killer Function of Circulating Neutrophils in Relation to Cytokines in Uterine Myoma and Endometrial Cancer. *Bull Exp Biol Med* . 2024. 176. P. 607–611 doi.org/10.1007/s10517-024-06077-0
12. Ali M, Ciebia M, Vafaei S. et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells*. 2023..9;12(8):1117. doi: 10.3390/cells12081117.
13. Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A. Successes and failures of uterine leiomyoma drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(2):169-177. doi: 10.1080/17460441.2018.1417381..
14. Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod*. 2017. 1;97(3):337-352. doi: 10.1093/biolre/iox094.
15. Al-Hendy A, Segars JH, Taylor HS et al. Fibroids and unexplained infertility treatment with epigallocatechin gallate: a natural compound in green tea (FRIEND) - protocol for a randomised placebo-controlled US multicentre clinical trial of EGCG to improve fertility in women with uterine fibroids. *BMJ Open*. 2024 Jan 12;14(1):e078989. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078989.
16. Babashov V, Palimaka S, Blackhouse G, O'Reilly D. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015. 1;15(5):1-61.
17. Babadjanova G., Abdurakhmanova S., Muratova N., Suleymanova N. The Role of Proinflammatory Cytokines in the Development of Clinical Picture of Myoma and Adenomyosis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020, Vol 14, Issue 4, p7224 **DOI** 10.37506/ijfmt.v14i4.127877.
18. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7. doi: 10.1067/mob.2003.99.
19. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003;14(2):247-50. doi: 10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27.

20. Banerjee S, Xu W, Chowdhury I et al. Human Myometrial and Uterine Fibroid Stem Cell-Derived Organoids for Intervening the Pathophysiology of Uterine Fibroid. *Reprod Sci.* 2022;29(9):2607-2619. doi: 10.1007/s43032-022-00960-9.
21. Bariani MV, Rangaswamy R, Siblini H et al. The role of endocrine-disrupting chemicals in uterine fibroid pathogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(6):380-387. doi: 10.1097/MED.0000000000000578.
22. Bhavé Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD004638. doi:10.1002/14651858.CD004638.pub3
23. Bi Y, Huang W, Yuan L et al. HOXA10 improves endometrial receptivity by upregulating E-cadherin†. *Biol Reprod.* 2022. 17;106(5):992-999. doi: 10.1093/biolre/ioac007.
24. Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):32-39. doi: 10.1002/uog.17352.
25. Bosteels J, Kasius J, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. 21;(2):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub3.
26. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018.5;12(12):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4.
27. Bradley LD, Singh SS, Simon J et al. Vilaprisan in women with uterine fibroids: the randomized phase 2b ASTEROID 1 study. *Fertil Steril.* 2019;111(2):240-248. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.012.
28. Brady PC, Stanic AK, Styer AK. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(3):255-9. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283612188.

- 29.Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):496-502. doi: 10.1093/humupd/4.5.496.
- 30.Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertil Steril*. 1998;69(2):232-5. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00472-x.
- 31.Bulun SE, Lin Z, Imir G et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev*. 2005;57(3):359-83. doi: 10.1124/pr.57.3.6.
- 32.Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):433-45. doi: 10.1016/s0015-0282(16)45789-4.
- 33.Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C. et al.The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21: 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- 34.Camanni M, Bonino L, Delpiano EM et al. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):59-65. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.013.
- 35.Camejo M. Relation between immunosuppressive PGE2 and IL-10 to proinflammatory IL-6 in seminal plasma of infertile and fertile man. *Archives of Andrology*. 2003. 49(2). P.111–116. doi.org/10.1080/01485010390129232
- 36.Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R.The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(3):277-285. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30318-2.
- 37.Cervelló I, Mas A, Gil-Sanchis C et al. Reconstruction of endometrium from human endometrial side population cell lines. *PLoS One*. 2011;6(6):e21221. doi: 10.1371/journal.pone.0021221.
- 38.Cheng, J. M., Sims, H., Singh, B. et al. Submucosal Uterine Fibroids Are Associated With Bacterial Vaginosis. *Women's Reproductive Health*. 2024. 11(3): 729–744. <https://doi.org/10.1080/23293691.2024.2338351>

- 39.Christopoulos G, Vlismas A, Salim R et al. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG*. 2017;124(4):615-621. doi: 10.1111/1471-0528.14362.
- 40.Ciebiera M, Vitale SG, Ferrero S et al. Vilaprisan, a New Selective Progesterone Receptor Modulator in Uterine Fibroid Pharmacotherapy-Will it Really be a Breakthrough? *Curr Pharm Des*. 2020;26(3):300-309. doi: 10.2174/1381612826666200127092208.
- 41.Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M. et al. Role of Transforming Growth Factor β in Uterine Fibroid Biology. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18: 2435. <https://doi.org/10.3390/ijms18112435>
- 42.Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyńska M. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor α in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. *Int J Mol Sci*. 2018. 4;19(12):3869. doi: 10.3390/ijms19123869.
- 43.Clark NC, Pru CA, Yee SP et al. Conditional Ablation of Progesterone Receptor Membrane Component 2 Causes Female Premature Reproductive Senescence. *Endocrinology*. 2017. 1;158(3):640-651. doi: 10.1210/en.2016-1701.
- 44.Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol*. 1999;94(4):516-20. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00345-2.
- 45.Critchley H, Chodankar RR. 90 YEARS OF PROGESTERONE: Selective progesterone receptor modulators in gynaecological therapies. *J Mol Endocrinol*. 2020;65(1):T15-T33. doi: 10.1530/JME-19-0238.
- 46.Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011. 1;6(3):359-369. doi: 10.1586/eem.11.25.
- 47.Demir M, Kalyoncu S, Ince O et al. Endometrial Flushing Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 2 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome, Leiomyoma and Endometrioma: Comparison with Healthy Controls. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 May;79(5):517-523. doi: 10.1055/a-0829-3873.

- 48.Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2015;103(3):845-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.099.
- 49.Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012. 2;366(5):409-20. doi: 10.1056/NEJMoa1103182.
- 50.Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012. 2;366(5):421-32. doi: 10.1056/NEJMoa1103180.
- 51.Dudnyk V. M., Pasik, V. Y. Secretory leukocyte protease inhibitor as a marker of proinflammatory response in children with community-acquired pneumonia. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021. (43), 29-33. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-05>
- 52.Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.
- 53.ElSokary H A, Abdullah L S, Ujaimi A. Assessing the role of serum prolactin levels and coding region somatic mutations of the prolactin gene in Saudi uterine leiomyoma patients. *Archives of Medical Science*. 2020. doi:10.5114/aoms.2020.98658.
- 54.Fauconnier A, Dubuisson JB, Ancel PY, Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Hum Reprod*. (2000) 15(8):1751–7. doi: 10.1093/humrep/15.8.1751
- 55.Fernandez H, Schmidt T, Powell M. et al. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;208:91-96. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.003.
- 56.Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1381-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000243776.23391.7b.
- 57.Fujimoto J, Hirose R, Ichigo S, Sakaguchi H, Li Y, Tamaya T. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumour Biol*. 1998;19(2):126-31. doi: 10.1159/000029983.

- 58.Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S et al. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2022;29(5):1457-1462. doi: 10.1007/s43032-021-00816-8.
- 59.Giuliani E., As-Sanie S. Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2020. 149: 3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- 60.Gu L, Hong Z, Gao H et al. Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype. *Cytopathology.* 2019; 30(4):419-425. doi:10.1111/cyt.12717
- 61.Güler O, Hatırnaz Ş, Sparic R et al. Long-term obstetric, perinatal, and surgical complications in singleton pregnancies following previous cesarean myomectomy: a retrospective multicentric study. *Front. Surg.* 2024. 11:1430439. doi: 10.3389/fsurg.2024.1430439
- 62.Hassan M., AL-Sadoon M., Sharif F. The role of serum IL-10 and TNF among women with infertility. *HIV Nursing.* 2022. 2(22). P.294-296.
- 63.Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000. 4 Suppl 2:S64-70. doi: 10.1038/sj.ijo.0801281.
- 65.Hou Q, Li X, Huang L, Xiong Y et al. Transvaginal natural orifice endoscopic surgery for myomectomy: Can it be a conventional surgery? *Front Surg.* 2022. 4;9:1013918. doi: 10.3389/fsurg.2022.1013918.
- 66.Ikhena DE, Bulun SE. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reprod Sci.* 2018;25(5):635-643. doi: 10.1177/1933719117725827.
- 67.Ikhena DE, Liu S, Kujawa S et al. RANKL/RANK Pathway and Its Inhibitor RANK-Fc in Uterine Leiomyoma Growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018.1;103(5):1842-1849. doi: 10.1210/jc.2017-01585.
- 68.Illingworth BJG, Hirsch M, Duffy JMN. Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):215. doi: 10.1097/AOG.0000000000002718.

69. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2010;151(6):2433-42. doi: 10.1210/en.2009-1225.
70. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective Progesterone Receptor Modulators- Mechanisms and Therapeutic Utility. *Endocr Rev*. 2020. 1;41(5):bnaa012. doi: 10.1210/endrev/bnaa012.
71. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K et al. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. 2000;96(2):266-70. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00865-6.
72. Jordan C.T. Guzman M.L., Noble M. Cancer stem cells. *N. Engl. J. Med*. 2006, 355, 1253–1261.
73. Kabodmehri R, Etezadi A, Sharami SH et al. The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(2):653-659. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1470_21.
74. Kim JJ, Sefton EC, Bulun SE. Progesterone receptor action in leiomyoma and endometrial cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2009;87:53-85. doi: 10.1016/S1877-1173(09)87002-6.
75. Kim M, Park HJ, Seol JW et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy. *EMBO Mol Med*. 2013;5(9):1415-30. doi: 10.1002/emmm.201302618.
76. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008. 198:357–66. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.039
77. Laganà AS, Garzon S, Dababou S et al. A. Prevalence of Intrauterine Adhesions after Myomectomy: A Prospective Multicenter Observational Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2022;87(1):62-69. doi: 10.1159/000522583.
78. Lebovitz O, Orvieto R, James KE, Styer AK, Brown DN. Predictors of reproductive outcomes following myomectomy for intramural fibroids. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(3):484-491. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.130.

- 79.Lee KY, Jeong JW, Wang J et al. Bmp2 is critical for the murine uterine decidual response. *Mol Cell Biol.* 2007;27(15):5468-78. doi: 10.1128/MCB.00342-07.
- 80.Li S, Yang M, Yu J et al. Achieving NPVR $\geq 80\%$ as technical success of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: a cohort study. *BMC Womens Health.* 2024 May 18;24(1):294. doi: 10.1186/s12905-024-03093-0.
- 81.Li Q. Transforming growth factor β signaling in uterine development and function. *J Anim Sci Biotechnol.* 2014.14;5(1):52. doi: 10.1186/2049-1891-5-52.
- 82.Lin MW, Hsu HC, Hui Tan EC et al. Risk of placenta accreta spectrum following myomectomy: a nationwide cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2024. 231(2):255.e1-255.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2023.11.1251.
- 83.Litta P, Conte L, De Marchi F et al. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(2):149-52. doi: 10.3109/09513590.2013.863861.
- 84.Liu JH, Soper D, Lukes A. et al. Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018 Nov;132(5):1241-1251. doi: 10.1097/AOG.0000000000002942.
- 85.Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS et al. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2722-2735. doi: 10.1038/s41388-018-0612-6.
- 86.Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(3):254-60. doi: 10.1016/j.jmig.2005.04.001.
- 87.Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol.13. P1061766.
- 88.Madendag I., Sahin M., Madendag Y.et al. Evaluation of the levels of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus of women with unexplained infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*,2020. 46. p1128-1132. doi.org/10.1111/jog.14299

- 89.Margueritte F, Adam C, Fauconnier A, Gauthier T. Time to conceive after myomectomy: should we advise a minimum time interval? A systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):543-552. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.05.016.
- 90.Mas A, Cervelló I, Gil-Sanchis C et al. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertil Steril*. 2012;98(3):741-751.e6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.044.
- 91.Massa E, Gola A, Moriconi M et al.Lactoferrin affects in vitro and in vivo fertilization and implantation in rats. *Biometals*. 2023;36(3):575-585. doi: 10.1007/s10534-022-00460-y
- 92.Makris N, Vomvolaki E, Mantzaris G et al. Role of a bipolar resectoscope in subfertile women with submucous myomas and menstrual disorders. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(6):849-54. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00667.x.
- 93.Marugo M, Centonze M, Bernasconi D et al.Estrogen and progesterone receptors in uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68(8):731-5. doi: 10.3109/00016348909006147.
- 94.Matei A, Ionescu C, Gorun F et al. Insights on Hysteroscopic Procedures and Their Place in Romanian Gynecologic Practice-The Experience of Two Medical Units. *Diagnostics (Basel)*. 2020. 6;10(5):281. doi: 10.3390/diagnostics10050281.
- 95.Mercorio A, Della Corte L, Boccia D et al. Myomectomy in infertile women: More harm than good? *Front Surg*. 2023;17;10:1151901. doi: 10.3389/fsurg.2023.1151901.
- 96.Merson F., Newby J., Shires A. et al. The temporal stability of the Kessler Psychological Distress Scale. *Australian Psychologist* 2021. 56(1): 38–45. <https://doi.org/10.1080/00050067.2021.1893603>
- 97.Middelkoop MA, de Lange ME, Clark TJ et al. Evaluation of marketing authorization and clinical implementation of ulipristal acetate for uterine fibroids. *Hum Reprod*. 2022. 3;37(5):884-894. doi: 10.1093/humrep/deac009.
- 98.Migliaccio A.,Piccolo D., Castoria G. et al. Activation of the Src/p21ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen receptor. *EMBO J*. 1998, 17:2008–2018.

- 99.Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
- 100.Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
- 101.Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):513-7. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432797.
- 102.Narzullayeva N. Innovative methods of diagnosis and treatment in women with infertility associated with uterine fibroids. *Journal of Pharmaceutical Negative Results.* 2022. 13. P. 3313-3321. doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S08.407
- 103.Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021. 25;9:633180. doi: 10.3389/fcell.2021.633180.
- 104.Nieman LK. Selective progesterone receptor modulators and reproductive health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022. 1;29(4):406-412. doi: 10.1097/MED.0000000000000753.
- 105.Ning G, Zhang X, Zhang Q, Wang Z, Liao H. Real-time and multimodality image-guided intelligent HIFU therapy for uterine fibroid. *Theranostics.* 2020 26;10(10):4676-4693. doi: 10.7150/thno.42830.
- 106.Noë M, Kunz G, Herbertz M et al. The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrial-subendometrial unit. *Hum Reprod.* 1999;14(1):190-7. doi: 10.1093/humrep/14.1.190.
- 107.Nugteren S., Samsom, J. N. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) in mucosal tissues: Protects against inflammation, but promotes cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2021.(59), 22-35. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.005

- 108.Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571-88. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002.
- 109.Ono M, Yin P, Navarro A et al. Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 15;110(42):17053-8. doi: 10.1073/pnas.1313650110.
110. Paik H, Hong YH, Choi YJK et al. Surgical and Fertility Outcomes of Reduced-Port Robotic Myomectomy: A Single-Center Experience of 401 Cases. *J Clin Med.* 2024. 21;13(6):1807. doi: 10.3390/jcm13061807.
- 111.Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 1996;7(4):440-2. doi: 10.1097/00001648-199607000-00018.
- 112.46. Pier, B., Crellin, C., Katre, A. et al. Large, Non-Cavity Distorting Intramural Leiomyomas Decrease Leukemia Inhibitory Factor in the Secretory Phase Endometrium. *Reprod. Sci.* 2020. 27: 569–574<https://doi.org/10.1007/s43032-019-00056-x>
113. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009. Vol.91. I4. P.1215-23.
- 114.Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and Infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5:81-88. doi: 10.1007/s13669-016-0162-2.
- 115.Qiang W, Liu Z, Serna VA, Druschitz S et al. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2014 Mar;155(3):663-9. doi: 10.1210/en.2013-1763.
- 116.Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2010;93(6):2027-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029.
- 117.Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A, et al. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;180:35-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029.
- 118.Rein MS, Powell WL, Walters FC et al.Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod.* 1998;4(1):83-6. doi: 10.1093/molehr/4.1.83.

119. Reis F.M., Bloise E., Ortiga- Carvalho T. M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016. 34: 13-24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015
120. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri. *Virchows Arch.* 1996;428(6):347-51. doi: 10.1007/BF00202201.
121. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):520-5. doi: 10.1093/humupd/4.5.520.
122. Romieu I, Dossus L, Barquera S et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control.* 2017;28(3):247-258. doi: 10.1007/s10552-017-0869
123. Roşu GA, Ionescu CA, Călin F et al. Prognostic value of the location of submucosal uterine leiomyomas in infertility. *Exp Ther Med.* 2021. 22(6):1482. doi: 10.3892/etm.2021.10917.
124. Sachdev S, Reyes MC, Snyder PJ. Ectopic Prolactin Secretion From a Uterine Leiomyoma. *J Endocr Soc.* 2020. 4(4):bvaa035. doi: 10.1210/jendso/bvaa035.
125. Sagi-Dain L, Ojha K, Bider D et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):497-502. doi: 10.1007/s00404-016-4273-9.
126. Samejima T., Nagamatsu T., Akiba N. et al. Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology.* 2021.143.p103241. doi: 10.1016/j.jri.2020.103241
127. Sarıdoğan E, Sarıdoğan E. Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019. 26;20(1):55-59. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0148.
128. Shi S, Ye Q, Yu C, Peng F. The efficacy and safety of Xuefu Zhuyu Decoction combined with Mifepristone in the treatment of uterine leiomyoma: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol.* 2021.5;281:114551. doi: 10.1016/j.jep.2021.114551.

129. Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR et al. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition*. 1991;7(4):251-5.
130. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):412-21. doi: 10.1210/jc.2010-1450.
131. Sivridis E, Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited. *Virchows Arch*. 2008;453(3):223-31. doi: 10.1007/s00428-008-0650-5.
132. Sommer EM, Balkwill A, Reeves G et al. Million Women Study Collaborators. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(6):493-9. doi: 10.1007/s10654-015-0016-7.
133. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 23;2013(10):CD009505. doi: 10.1002/14651858.CD009505.pub2.
134. Sparic R, Malvasi A, Kadija S, Babovic I, Nejtkovic L, Tinelli A. Cesarean myomectomy trends and controversies: an appraisal. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. 30(9):1114–23. doi: 10.1080/14767058.2016.1205024
135. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
136. Stewart EA, Diamond MP, Williams AR et al. Safety and efficacy of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil for heavy menstrual bleeding with uterine fibroids: pooled analysis of two 12-month, placebo-controlled, randomized trials. *Hum Reprod*. 2019. 1;34(4):623-634. doi: 10.1093/humrep/dez007.
137. Sun K, Xie Y, Zhao N, Li Z. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med*. 2019 Jul;18(1):404-410. doi: 10.3892/etm.2019.7575.
138. Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszko D et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy. *Adv Med Sci*. 2022. 69(1):21-28. doi: 10.1016/j.advms.2024.01.001.

- 139.Szydlowska I., Grabowska M., Nawrocka-Rutkowska J.et al. Markers of Inflammation and Vascular Parameters in Selective Progesterone Receptor Modulator (Ulipristal Acetate)-Treated Uterine Fibroids. *J. Clin. Med.*2021.10. p. 3721. doi.org/10.3390/jcm10163721
- 140.Tabatabaei MS, Ahmed M. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Methods Mol Biol.* 2022;2508:115-134. doi: 10.1007/978-1-0716-2376-3_
- 141.Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):194-216. doi: 10.1093/humupd/dmt042.
- 142.Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Womens Health.* 2022. 22(1):346. doi: 10.1186/s12905-022-01924-6.
- 143.Tian Y, Chen J. The effects of laparoscopic myomectomy and open surgery on uterine myoma patients' postoperative immuno-inflammatory responses, endocrine statuses, and prognoses: a comparative study. *Am J Transl Res.* 2021 Aug 15;13(8):9671-9678.
- 144.Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S et al. Incidence and risk factors for clinical failure of uterine leiomyoma embolization. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):269-76. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825cb88e.
- 145.Unlu C, Celik O, Celik N, Otlu B. Expression of Endometrial Receptivity Genes Increase After Myomectomy of Intramural Leiomyomas not Distorting the Endometrial Cavity. *Reprod Sci.* 2016;23(1):31-41. doi: 10.1177/1933719115612929.
- 146.Upreti R., Dray M., Elston M.S. Uterine Fibroid Causing Hyperprolactinemia and Paradoxical Prolactin Rise with Dopamine Agonist: Case Report and Systematic Review. *SN Compr. Clin. Med.* 2020. 2: 464–467. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00248-6>
- 147.Vannuccini S, Petraglia F, Carmona F et al. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2024;122(1):20-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.041.

- 148.Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926470. doi: 10.1155/2017/5926470.
- 149.Vilos GA, Allaire C, Laberge PY et al.The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(2):157-178. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
- 150.Vitale SG, Moore O, Riemma G et al. Hysteroscopic laser ablation of symptomatic uterine fibroids: insights from a prospective study. *Climacteric.* 2023;26(5):497-502. doi: 10.1080/13697137.2023.2205581.
- 151.Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):736-40.
- 152.Wang Y, Liu X, Wang W, Tang J, Song L. Long-term Clinical Outcomes of US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation for Symptomatic Submucosal Fibroids: A Retrospective Comparison with Uterus-Sparing Surgery. *Acad Radiol.* 2021;28(8):1102-1107. doi: 10.1016/j.acra.2020.05.010.
- 153.Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I et al.Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):431-7. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03121-6.
- 154.Wiczzyk HP, Janus CL, Richards C et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasound in evaluating follicular and endometrial development throughout the normal cycle. *Fertil Steril.* 1988;49(6):969-72. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59946-4.
- 155.Wiehle R, Lantvit D, Yamada T, Christov K. CDB-4124, a progesterone receptor modulator, inhibits mammary carcinogenesis by suppressing cell proliferation and inducing apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(3):414-24. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0244.
- 156.Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D et al.Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology.* 2005;16(3):346-54. doi: 10.1097/01.ede.0000158742.11877.99.

- 157.Wong JY, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):123-30. doi: 10.1210/jc.2015-2935.
- 158.Xu S, Yang Y, Gregory CD et al. Biochemical heterogeneity in hysterectomized uterus measured by ³¹P NMR using SLIM localization. *Magn Reson Med.* 1997;37(5):736-43. doi: 10.1002/mrm.1910370516.
- 159.Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/endrev/bnab039.
- 160.Yang Y, He Y, Zeng Q, Li S. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(7):619-26. doi: 10.1089/jwh.2013.4690.
- 161.Yin P, Lin Z, Cheng YH et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4459-66. doi: 10.1210/jc.2007-0725.
- 162.Yue B. Biology of the extracellular matrix: an overview. *J Glaucoma.* 2014;23(8 Suppl 1):S20-3. doi: 10.1097/IJG.0000000000000108..
163. Zhang YX, Gu XL, Meng YJ, Guo HZ, Du JH, Xing W. Analysis of the effect of laparoscopy and hysteroscopy on ovarian function, immune function and quality of sexual life of patients with hysteromyoma at different ages. *Oncol lett.* 2018; 15:2929–2934.
- 164.Zhou W, Wang G, Li B, Qu J, Zhang Y. LncRNA APTR Promotes Uterine Leiomyoma Cell Proliferation by Targeting ER α to Activate the Wnt/ β -Catenin #Pathway. *Front Oncol.* 2021. 10;11:536346. doi: 10.3389/fonc.2021.536346.

Перелік публікацій за результатами дослідження

1. Литвак О. О., Кладієв В. М. Відновлення репродуктивної функції ендометрію після гістероскопічної міомектомії. Клінічна та профілактична медицина. 2023. №2 (24). С 26-32. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.04)
2. Кладієв В. М. Гормональний статус пацієнток після гістероскопічної міомектомії. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2024. №1 (53). С 25-29. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(53\).2024.315223](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(53).2024.315223)
3. Кладієв В. М., Шалько М. Н. Локальний імунний статус пацієнток після гістероскопічної міомектомії та способи його корекції. Клінічна та профілактична медицина. 2024. №6 (36). С.78-84. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.11>
4. Lytvak O, Kladiev V. Aanalysis of treatment effectiveness and recurrence-free course in patients with combined pathology (uterine fibroids and adenomyosis) Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 10, October 2023.

The Kessler Psychological Distress Scale (K10)

Вам буде представлено 10 питань. Ваша задача обрати відповідь, яка найбільше відповідає вашому самопочуттю за останній місяць.

За останні 30 днів як часто:

1. Ви відчували себе виснаженою без очевидної на це причини.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

2. Ви були знервованою.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

3. Ви так сильно нервували, що нічого не могло вас заспокоїти.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

4. Ви відчували розпач/безнадію.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

5. Ви були неспокійною або метушливою.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

6. Ви були настільки неспокійною, що не могли всидіти на місці.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

7. Ви відчували себе пригнічено.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

8. Ви відчували, що все вимагає зусиль.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

9. Ви були настільки сумною, що нічого не могло вам покращити настрій.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

10. Ви відчували себе нікчемною людиною.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди