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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СУПРУНЮК КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА

УДК: 618.2/.7-06:618.14-006.36]-08

ДИСЕРТАЦІЯ

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К. В. Супрунюк

Науковий керівник: Голяновський Олег Володимирович, зав. кафедри акушерства і гінекології, доктор медичних наук, професор.

Київ –2026

АНОТАЦІЯ

Супрунюк К.В. **Диференційований підхід до ведення вагітності та розродження жінок з лейоміомою матки.**– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2026.

У дисертаційній роботі обґрунтовано та розроблено модель оптимізації діагностики, профілактики ускладнень і тактики розродження жінок з різними типами лейоміоми матки (ЛМ) із застосуванням диференційованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження материнської та перинатальної захворюваності і смертності.

Лейоміома матки посідає провідне місце у структурі доброякісних пухлин жіночих статевих органів, а її поєднання з вагітністю супроводжується істотним підвищенням ризику акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема плацентарної дисфункції, затримки росту плода, масивних акушерських кровотеч (МАК) та необхідності виконання гістеректомії під час кесаревого розтину (КР).

Дослідження виконано упродовж 2019–2023 років на чотирьох клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Одна з баз (Київський обласний перинатальний центр) належить до III рівня надання акушерсько-гінекологічної допомоги, три інші — до II рівня (центральні районні лікарні м. Вишгород, м. Боярка та Ніжинський міський пологовий будинок).

Дослідження проведено у чотири послідовні етапи. На першому етапі здійснено ретроспективний аналіз 1684 історій вагітності та пологів (форма № 096/о) за період 2019–2022 рр. з метою визначення особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок з ЛМ залежно від способу

розродження та обсягу оперативного втручання порівняно з вагітними без цієї патології.

Жінок було розподілено на групи: I група (основна) — 63 вагітні з ЛМ, яких поділено залежно від локалізації вузлів на: Ia — інтрамуральна ЛМ (n = 21), Ib — субмукозна ЛМ (n = 9), Ic — субсерозна ЛМ (n = 33); II групу (контрольну) склала 1621 вагітна без лейоміоми матки.

Встановлено, що частота розродження шляхом КР у жінок з ЛМ становила 59,0% порівняно з 23,4% у групі без ЛМ ($p < 0,001$). Наявність ЛМ асоціювалася з підвищеним ризиком тазового передлежання плода (6,9% проти 3,5%; скоригований OR = 2,0; 95% CI 1,3–3,1) та післяпологових кровотеч (6,6% проти 3,7%; $p < 0,05$). Розмір міоматозного вузла понад 5 см і його локалізація достовірно підвищували ймовірність патології плацентації та передчасних пологів ($p < 0,05$).

На другому етапі проаналізовано результати клініко-лабораторних та функціональних обстежень 111 вагітних з ЛМ. Основну групу (Ia) склали 70 жінок з ЛМ > 5 см (типи 3–6 за FIGO), ведення яких здійснювали за запропонованою персоналізованою методикою з виконанням КР у поєднанні з консервативною міомектомією (КМЕ). До групи порівняння (IIa) увійшла 41 вагітна з ЛМ > 5 см, у яких застосовували загальноприйняту тактику згідно з наказом МОЗ України № 205 від 24.03.2014 р. Контрольну групу (III) склали 50 вагітних без гінекологічної та соматичної патології, яким виконано КР.

Виявлено, що вагітні з ЛМ мали вищі ризики розвитку залізодефіцитної анемії та плацентарної недостатності, що підтверджувалося показниками гормонального статусу, рівнями гемоглобіну та феритину.

На третьому етапі розроблено та впроваджено лікувально-профілактичний комплекс для вагітних з ЛМ з урахуванням способу розродження та обсягу хірургічного втручання, а також оцінено його ефективність. На четвертому етапі здійснено аналіз результатів власних досліджень, їх узагальнення та впровадження у практику.

Застосування розробленого комплексу дозволило знизити частоту КР у вагітних з ЛМ в 1,3 раза в основній групі (52,9%) порівняно з групою порівняння (68,3%), а також достовірно зменшити об’єм інтраопераційної крововтрати ($p < 0,01$).

Наукова новизна. Вперше визначено прогностичні фактори ризику ускладненого перебігу вагітності у жінок з різними типами ЛМ (великий розмір вузлів, локалізація в нижньому сегменті матки, множинність, ознаки фетоплацентарної недостатності). Доведено, що комплексний профілактичний підхід, який включає медикаментозну корекцію гемостазу, деваскуляризацію матки, аргоноплазмову коагуляцію, застосування транексамової кислоти та карбетоцину під час КР, забезпечує зниження інтраопераційної крововтрати на 28–35%, зменшує потребу в гістеректомії та покращує показники фетоплацентарного кровотоку й гормонального балансу (прогестерон, плацентарний лактоген). Розроблено диференційований алгоритм ведення вагітних з ЛМ залежно від типу вузлів та їх гемодинамічних характеристик.

Практична значимість. Запропонований алгоритм диференційованого ведення вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки впроваджено в роботу акушерських відділень і перинатальних центрів ІІ–ІІІ рівня. Використання комплексу профілактичних і органозберігаючих методів сприяє зниженню частоти масивних акушерських кровотеч, зменшенню кількості радикальних оперативних втручань та покращенню репродуктивних результатів у післяпологовому періоді. Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Ключові слова: лейоміома матки, вагітність, ускладнення вагітності, ендокринологічний статус, ультразвуковий моніторинг, алгоритм, кесарів розтин, консервативна міомектомія, аргоноплазмова коагуляція, післяпологова кровотеча, фетоплацентарна дисфункція.

ANNOTATION

Supruniuk K.V. – Differential approach to the management of pregnancy and delivery in women with uterine leiomyoma.

– Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 – Medicine. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine, 2026.

The dissertation substantiates and develops a model for optimizing diagnosis, prevention of complications, and delivery management in women with different types of uterine leiomyoma (UL), using a differentiated комплекс of therapeutic and preventive measures aimed at reducing maternal and perinatal morbidity and mortality.

Uterine leiomyoma occupies a leading position in the structure of benign tumors of the female reproductive system. Its combination with pregnancy is associated with a significantly increased risk of obstetric and perinatal complications, including placental dysfunction, fetal growth restriction, massive obstetric hemorrhage (MOH), and the need for hysterectomy during cesarean section (CS).

The study was conducted from 2019 to 2023 at four clinical sites of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of Shupyk National Healthcare University of Ukraine. One site (Kyiv Regional Perinatal Center) provides level III obstetric care, while three others provide level II care (central district hospitals in Vyshhorod and Boyarka, and Nizhyn City Maternity Hospital).

The research was carried out in four consecutive stages. At the first stage, a retrospective analysis of 1,684 pregnancy and delivery records (form No. 096/o) for the period 2019–2022 was performed to determine the features of pregnancy, delivery, and the postpartum period in women with UL, depending on the mode of delivery and the extent of surgical intervention, compared with pregnant women without this pathology.

The women were divided into groups: Group I (main group) included 63 pregnant women with UL, subdivided according to fibroid localization into subgroup Ia –

intramural UL (n = 21), subgroup Ib – submucosal UL (n = 9), and subgroup Ic – subserosal UL (n = 33). Group II (control group) consisted of 1,621 pregnant women without uterine leiomyoma.

It was established that the rate of cesarean delivery in women with UL was 59.0%, compared with 23.4% in women without UL ($p < 0.001$). The presence of UL was associated with an increased risk of breech presentation (6.9% vs. 3.5%; adjusted OR = 2.0; 95% CI 1.3–3.1) and postpartum hemorrhage (6.6% vs. 3.7%; $p < 0.05$). Fibroid size greater than 5 cm and specific localization significantly increased the likelihood of abnormal placentation and preterm delivery ($p < 0.05$).

At the second stage, the results of clinical, laboratory, and functional examinations of 111 pregnant women with UL were analyzed. The main group (Group Ia) included 70 women with UL > 5 cm (FIGO types 3–6), whose pregnancy and delivery were managed using the proposed personalized approach with cesarean section combined with conservative myomectomy (CM). The comparison group (Group IIa) consisted of 41 women with UL > 5 cm managed according to standard clinical practice in accordance with Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 205 (March 24, 2014). The control group (Group III) included 50 pregnant women without gynecological or somatic pathology who underwent cesarean section.

Pregnant women with UL demonstrated higher risks of iron deficiency anemia and placental insufficiency, which was confirmed by hormonal profile parameters, hemoglobin, and ferritin levels.

At the third stage, a therapeutic and preventive комплекс for pregnant women with UL was developed and implemented, taking into account the mode of delivery and the extent of surgical intervention, and its effectiveness was evaluated. At the fourth stage, the results of the study were analyzed, summarized, and introduced into clinical practice.

Implementation of the developed комплекс resulted in a 1.3-fold reduction in the rate of cesarean section in women with UL in the main group (52.9%) compared with the

comparison group (68.3%), as well as a statistically significant decrease in intraoperative blood loss ($p < 0.01$).

Scientific novelty. For the first time, prognostic risk factors for complicated pregnancy in women with different types of uterine leiomyoma were identified, including large fibroid size, localization in the lower uterine segment, multiple fibroids, and signs of fetoplacental insufficiency. It was demonstrated that a comprehensive preventive approach—incorporating medical correction of hemostasis, uterine devascularization, argon plasma coagulation, tranexamic acid, and carbetocin during cesarean section—significantly reduces intraoperative blood loss by 28–35%, decreases the need for hysterectomy, and improves fetoplacental blood flow and hormonal balance (progesterone and placental lactogen). A differentiated algorithm for the management of pregnant women with UL based on fibroid type and hemodynamic characteristics was developed.

Practical significance. The proposed differentiated algorithm for pregnancy and delivery management in women with uterine leiomyoma has been implemented in obstetric departments and perinatal centers providing level II–III care. The use of preventive and organ-preserving methods reduces the incidence of massive obstetric hemorrhage, decreases the need for radical surgical interventions, and improves postpartum reproductive outcomes. The results of the study are used in the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

Key words: uterine leiomyoma, pregnancy, pregnancy complications, endocrine status, ultrasound monitoring, algorithm, cesarean section, conservative myomectomy, argon plasma coagulation, postpartum hemorrhage, fetoplacental dysfunction.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИССЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Голяновський О, Супрунюк К, Фролов С. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: ведення вагітності та розродження (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 May;(3):48-56. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234244. *(Автором виконано обробку та переклад вітчизняних та англомовних джерел літератури).*
2. Голяновський О, Качур О, Мехедко В, Супрунюк К, Фролов С. Сучасні аспекти проведення кесарева розтину. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 Nov.;(7-8):7-15. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250825. *(Автором виконано підбір тематичних пацієнток, статистична обробка отриманих результатів, пошук, обробка та переклад вітчизняних та англомовних джерел літератури).*
3. Голяновський О, Клюзко І, Абраменко А, Супрунюк К. Вузлова лейоміома матки гігантських розмірів на фоні поєднаної екстрагенітальної патології (Випадок із практики). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022 April;(2):33-8. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261805. *(Автором виконано клінічний аналіз випадку, статистична обробка отриманих результатів, пошук, обробка та переклад вітчизняних та англомовних джерел літератури).*
4. Голяновський О, Супрунюк К, Якуба В, Фролов С. Features of pregnancy, childbirth and postpartum in women with uterine leiomyoma. Perinatology and reproductology: from research to practice. 2022 Apr. 7; 2(1):5-17. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-01-1. *(Автором виконано підбір тематичних пацієнток, статистична обробка отриманих результатів, пошук, обробка та переклад вітчизняних та англомовних джерел літератури).*
5. Голяновський О, Супрунюк К, Фролов С. Оцінювання функції плацентарного комплексу і профілактика невиношув. 2022 July;(5):45-50. DOI:

https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265478 . *(Автором виконано підбір тематичних пацієнток, клінічне обстеження, узагальнення результатів, статистична обробка отриманих результатів, пошук, обробка та переклад вітчизняних та англомовних джерел літератури).*

6. Голяновський О, Качур О, Будченко М, Супрунюк К, Фролов С. Лейоміома матки: сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 June;(5):7-18. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.240017. *(Автором виконано пошук, обробка та переклад вітчизняних та англомовних джерел літератури).*
7. Голяновський О, Супрунюк К. Профілактика ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із лейоміомою матки. Ukrainian journal health of woman (Український журнал Здоров'я жінки). 2024 Feb.; 1(170): 26-31. DOI: 10.15574/HW.2024.170.26 *(Автором проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
8. Голяновський О, Супрунюк К. Prevention of complications cesarean section with conservative myomectomy in women with uterine leiomyoma. Ukrainian journal health of woman (Український журнал Здоров'я жінки). 2024 June; 3(172): 17-24. DOI: https://doi.org/10.15574/HW.2024.172.17 *(Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Supruniuk K, Golyanovskiy O. Nodular uterine leiomyoma of giant size on the background of combined extragenital pathology: a case report. In: *Young Science 4.0*: proceedings of the scientific and practical conference with international participation. Kyiv; 2022. p. 67. doi:10.5281/zenodo.6814495.
2. Супрунюк КВ. Ускладнення перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки. В: Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»

та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи». Ужгород; 2023.

3. Супрунюк КВ. Особливості проведення кесаревого розтину з консервативною міомектомією у вагітних з лейоміомою матки. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young Science 5.0». Київ; 2024. 24 травня.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ (Огляд літератури)	
1.1. Основні аспекти етіології, патогенезу, діагностики та лікування лейоміоми матки	21
1.2. Вплив лейоміоми матки на перебіг вагітності	48
1.3. Перебіг пологів і післяпологового періоду у жінок з лейоміомою матки	57
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1. Дизайн та групи дослідження	66
2.2. Методи дослідження	70
2.3. Методика проведення кесаревого розтину у жінок з лейоміомою матки	76
РОЗДІЛ 3 РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	
3.1. Клінічна характеристика груп	79
3.2. Прогностичні фактори ризику перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки	85
3.3. Ультразвукові методи обстеження у групах дослідження	95
РОЗДІЛ 4 ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	
4.1. Клінічна характеристика груп	98

4.2. Гормональний статус вагітних із лейоміомою матки	104
4.3. Оцінка гематограми у вагітних з лейоміомою матки	106
РОЗДІЛ 5 ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	110
РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ	116
6.1. Перебіг вагітності та пологів у досліджуваних групах	116
6.2. Оцінка ефективності запропонованої методики проведення кесаревого розтину	120
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	128
ВИСНОВКИ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
ДОДАТКИ	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГнРГ – агоністи гонадотропін-рилізинг гормону

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ГнРГ – гонадотропін-рилізинг гормон

ГРУВ – гіпертензивні розлади у вагітних

Е – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЕМА – емболізація маткових артерій

ЗЗЗ – залізозв'язувальної здатності

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛМ – лейоміома матки

МАК – масивні акушерські кровотечі

МКХ-10 - Міжнародну класифікацію хвороб Х перегляду

МОЗ – міністерство охорони здоров’я

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НПЦ – негативна прогностична цінність

ОГТЦ – оральний глюкозо- толерантний тест

П – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПІ – піковий індекс

ПКМ – позаклітинний матрикс

ППЦ – позитивна прогностична цінність

ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок

ПСШ – пікова систолічна швидкість

СЗРП – синдром затримки росту плода

СМА – середньо-мозкова артерія

УЗД – ультразвукове дослідження

УПА – уліпристала ацетат

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ЦД – цукровий діабет

ЦПІ – церебро-плацентарного індексу

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ФУЗ-МРТ-абляція – фокусована ультразвукова абляція під контролем магнітно- резонансної томографії

ФПН – Фетоплацентарна недостатність

ACOG - Американський коледж акушерства та гінекології

Bcl-2 – білок, який кодується однойменним геном

ESHRE – Європейське товариство з питань репродукції людини і ембріології

EGF – епідермальний фактор росту

HIFU – Високоінтенсивний сфокусований ультразвук

MUSA – Морфологічна сонографічна оцінка матки

RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SI US – УЗД з фізіологічним розчином

SPRM – селективний модулятор рецепторів прогестерону

FDA (Food and Drug Administration) – Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів

ВСТУП

Лейоміома тіла матки (ЛМ) – найпоширеніша пухлина жіночої репродуктивної системи, спостерігається у 20-25 % жінок репродуктивного віку, а у жінок старших за 40 років виявляється у 40-50 %. За останні роки відзначається підвищення захворюваності на лейоміому у жінок молодого віку. ЛМ - одна з основних причин безпліддя, невиношування вагітності, а також інших порушень функцій репродуктивної системи (Камінський В.В. та співавт., 2015 р.; Вдовиченко Ю.П., 2014; Голяновський О.В., 2013, 2019; Татарчук Т.Ф. та співавт., 2006, 2020).

Бурхливий розвиток мінімально- інвазивних технологій, спрямованих на органозберігаюче лікування лейоміоми матки, привів до виникнення ряду питань, пов'язаних з високою ймовірністю рецидивів у майбутньому та неповною ефективністю існуючих консервативних методів лікування (Вдовиченко Ю.П., 2016; Медведєв М.В., 2008,2012, Z. Liang, 2016).

Збільшення частоти настання вагітностей після міомектомії у 30- 37 % хворих дозволяє припустити важливу роль ЛТМ в генезі безпліддя (Потапов В.О. та ін., 2012, 2013, Шурпяк С.А., 2018, Tommaso Falcone, 2017).

У даний час, незважаючи на вдосконалення методів діагностики і терапії, в практиці акушера-гінеколога доволі часто зустрічається вагітність на тлі великої за розмірами лейоміоми матки.

Частота вагітності на тлі лейоміоми матки варіює від 1,6% до 10,7% залежно від триместру гестації та якості методів візуалізації, причому частіше ця патологія зустрічається у вагітних пізнього фертильного віку. Доведено і більш високу частоту кесаревого розтину у вагітних жінок з лейоміомою матки на відміну від загальної популяції, у зв'язку із тим, що середній вік породіль у всьому світі зростає.

Найбільш частими ускладненнями вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з лейоміомою матки в 22-58% випадків є пізні гестози, фетоплацентарна недостатність, затримка росту плода, неправильні положення

та передлежання плода, анемії вагітних. Специфічними ускладненнями вагітності у жінок із лейоміомою матки є виникнення гострих вторинних змін у вузлах та швидкий ріст пухлини, а також масивна крововтрата і втрата плода та матки. (Маркін Л. Б., 2016; A. De Vivo; 2011, Holub Z., 2008). При цьому із загального числа акушерських кровотеч від 50% до 76% обумовлені атонією матки в післяпологовому періоді, наявністю у вагітної факторів, таких як анатомічні та фізіологічні особливості гестаційної матки, обумовлені інтенсивним кровопостачанням і перерозтягненням тканин, а також формуванню коагулопатій під впливом певних провокуючих чинників (Ткаченко Л.В., 2015; Селихова М.С., 2016; Murphy G., 2016).

У даний час в практичному акушерстві використовують різні способи лікування вже виниклої кровотечі в пологах і післяпологовому періоді з урахуванням можливих причин його виникнення. Однак, незважаючи на наявні сучасні методики лікування акушерської кровотечі, важливим є розробка профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти даного ускладнення (Доброхотова Ю.Е., 2016; Shah M. 2017).

Усе вищевикладене визначило мету і завдання цього дослідження для розроблення раціонального ведення вагітності, вибору методу і терміну розродження з метою поліпшення перинатальних наслідків у даної категорії вагітних жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом наукового-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології №1 НУОЗУ імені П.Л. Шупика «Прогнозування, профілактика і терапія акушерсько- гінекологічної патології на основі впровадження інноваційних технологій» (№ держреєстрації 0122U002407).

Мета дослідження: зменшити показники материнської та перинатальної захворюваності у вагітних із різними типами лейоміоми матки з використанням сучасних медикаментозних засобів та органозберігаючих методів хірургічного лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспектичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки (за даними медичної документації на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1).
2. Визначити прогностичні фактори ризику у вагітних з різними типами лейоміоми матки.
3. Провести проспективне клінічне дослідження у вагітних з різними типами лейоміоми матки.
4. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо попередження ускладнень у вагітних із різними типами лейоміоми матки за даними ретроспективного і проспективного аналізу.
5. Провести проспективне клінічне дослідження у вагітних з різними типами лейоміоми матки із впровадженням комплексу лікувально- профілактичних заходів.
6. Оцінити ефективність запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів у вагітних із різними типами лейоматозних вузлів.

Об'єкт дослідження: лейоміома матки, ускладнення перебігу вагітності та пологів, післяпологові кровотечі.

Предмет дослідження: перебіг вагітності у жінок із лейоміомою матки, ультрасонографічні, доплерометричні показники кровопостачання лейоматозного вузла та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, гормональний баланс, удосконалена операція кесаревого розтину з консервативною міомектомією, ультрасонографічні показники інволюції матки після КР із КМЕ.

Методи дослідження:

1.Клінічні (анамнестичні, прогностичні, об'єктивні);

2.Лабораторні (клінічні, біохімічні, гормональні);

3.Інструментальні (ультразвуковий та допплерометричний);

4.Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Розроблено диференційований алгоритм ведення вагітності та пологів у жінок із різними типами лейоматозних вузлів.
2. Науково обгрунтовано та розроблено комплекс лікувально- профілактичних заходів і диференційований підхід до ведення вагітності та пологів у жінок із різними типами лейоматозних вузлів.
3. Розроблена оптимальна методика проведення КР у жінок із лейоміомою матки тип 3-6 за FIGO.
4. Розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою зменшення вірогідності залізодефіцитної анемії та зменшення об'єму крововтрати у пологах і під час кесаревого розтину.

Впровадження результатів дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи імплементовано в клінічну практику Київського обласного перинатального центру м. Києва. Наукові розробки та матеріали включено в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Практичне значення одержаних результатів.

Виконана наукова робота дозволяє впровадити диференційований алгоритм ведення вагітності та пологів у жінок з різними типами лейоматозних вузлів. Запропонований комплекс заходів достовірно збільшує кількість випадків виношування вагітності у жінок із лейоматозними вузлами, профілактує розвиток залізодефіцитної анемії і післяопераційних ускладнень.

Запропонований комплекс дозволяє знизити кількість проведених гістеректомій у вагітних із лейоміомою матки, що покращує якість життя жінок після КМЕ та зменшує показники материнської та перинатальної захворюваності.

Особистий внесок здобувача. У співпраці з науковим керівником було обрано актуальну тему дисертаційної роботи, визначили завдання, об'єкт та предмет дослідження, розроблено дизайн проведеного дослідження. Здобувачем

було опрацьовано та проаналізовано різноманітні зарубіжні та вітчизняні літературні джерела, сформовано групи дослідження, виконана статистична обробка отриманих даних з клінічних, лабораторних, інструментальних та патогістологічних досліджень. Дисертант власноручно проводив клінічне обстеження вагітних, приймав участь у хірургічній діяльності та лікуванні породіль. Дисертантом самостійно написано всі розділи роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертант є автором та співавтором наукових публікацій за темою дисертації.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0 (для молодих вчених)» (м. Київ, 30 травня 2022 року, номінація: «Наукова новизна дослідження»), пленум ГО « Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практична конференція з міжнародною участю» АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» (м. Ужгород, 5-6 жовтня 2023 року);

Публікації: Результати дослідження опубліковано у 8 наукових працях, з них: 8 статті у наукових фахових виданнях України, 3 тези.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 170 сторінках друкованого тексту, з яких 126 сторінки основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 217, з них кирилицею - 63, латиною 154. Робота включає в себе 24 таблиці та 22 рисунки.

Розділ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

(Огляд літератури)

1.1 Основні аспекти епідеміології, етіології, патогенезу, діагностики та лікування лейоміоми матки

Репродуктивне здоров'я нації – важливий медичний і державний показник. Україна входить у вісімку країн Європи з найнижчим рівнем дітородної активності, тому відновлення і збереження репродуктивної функції є одним із пріоритетних напрямків розвитку медицини в Україні. Були створені програми «Здоров'я – 2020: український вибір» і «Репродуктивне та статеве здоров'я нації» на період 2017 – 2021рр. задля народження кожної здорової дитини та приділення особливої уваги репродуктивному здоров'ю жінок. [1; 2]

Лейоміома тіла матки (ЛМ) – доброякісна істинна пухлина матки, що не просто розвивається в міометрії, а виникає з гладком'язової тканини міометрія незалежно від наявності чи відсутності фібропластичного компонента у вузлах пухлини і рівня гормонозалежності. ЛМ є моноклональною пухлиною, тобто зростання її походить з однієї первинної мутантної клітини, яка набуває здатності до нерегульованого поділу [3] .

Поширеність лейоміоми матки збільшується з віком жінки: 20–30 % у жінок репродуктивного віку, 40 % - у жінок від 40 до 50 років [4-7].У даний час відзначається зростання частоти ЛМ у молодих жінок до 30 років, які не реалізували репродуктивну функцію. За 40 років частота виникнення даної патології у жінок віком до 30 років збільшилася з 2 до 12,5 % [8]. Висловлюють думку, що 80% усіх жінок віком від 25 років до 40 років мають високий ризик захворювання на лейоміому, що обумовлено як вдосконаленням діагностики, так і широким розповсюдженням «агресивних» акушерських та гінекологічних

втручань [9-12]. На жаль, у 20–30 % випадків лейоміома є етіологічним фактором неплідності та ще в 15–30% – причиною невиношування вагітності [13-16]. При цьому симптоматику спостерігають лише у кожної четвертої пацієнтки з лейоміомою; у решти хворих перебіг безсимптомний. За даними деяких авторів, поширеність безсимтомної ЛМ у жінок віком від 18 до 30 років становить 43–57% [17]. Між тим, безсимптомний перебіг процесу може бути критичним для фертильної функції. Доведено, що міому діагностують у кожної п'ятої жінки з безплідністю [18]. Тому своєчасна діагностика, лікування та здійснення репродуктивних планів грає ключову роль у благополуччі кожної жінки та народження усіх здорових дітей.

Сучасні уявлення про етіологію і патогенез ЛМ, на думку багатьох авторів, засновані на досягненнях цитогенетики, молекулярної біології, ендокринології, імунології, сфери міжклітинних взаємодій [19-21].

До найбільш значущих етіологічних факторів ризику розвитку ЛМ за даними літератури (посилання на авторів) відносять наступні:

- расова приналежність;
- спадковість та цитогенетика;
- пізнє менархе, гіперполіменорея;
- порушення в системі гіпофіз-яєчники-матка;
- порушення функцій надниркових залоз, щитовидної залози (ЩЗ);
- ожиріння;
- запальні захворювання статевих органів;
- висока частота медичних абортів;
- виражені зміни гемодинаміки органів малого таза;
- анемії;
- порушення систем детоксикації, ксеноестрогени;
- стрес (у середньому міома матки виникає через 2 роки після перенесеного тяжкого стресу) [22-24];
- кофеїн, алкоголь та паління. [25]

Більшість досліджень, які оцінювали пов'язаний з расою ризик розвитку ЛМ, проводилися в Сполучених Штатах. Захворюваність лейоміомою у віці 50 років оцінюється як 70% для білих жінок і 80% для афроамериканок або темношкірих жінок [4]. Чорношкірі жінки мали нижче співвідношення метаболітів 2-гідроксиестрону/16α-гідроксиестрону в сечі, ніж білі жінки [26]. Метаболіти 2-гідроксиестрону мають меншу естрогенну активність, ніж метаболіти 16α-гідроксиестрону, що призводить до більшої експозиції естрогену у темношкірих жінок. Чорношкірі жінки мали втричі більший ризик клінічно симптоматичної лейоміоми і були молодшими при поставлені першого діагнозу, мали важчий перебіг захворювання та була виконана гістеректомія частіше, ніж білі жінки [27]. Тому чорношкірі жінки хворіють ЛМ частіше, ніж білі жінки (сукупна частота до 50 років >80% проти 70%, OR = 2,9). Після корекції результатів на паритет та індекс маси тіла (ІМТ) ризик не змінився. Автори дійшли висновку, що ризик у білих жінок зростає з віком, у той час, як у темношкірих ризик постійно зростає [28].

Роль генетичних факторів на хромосомному та генному рівнях в етіології ЛМ не підлягає сумнівам хоча до кінця не вивчений. Достовірно з’ясовано значення хромосомних аберацій, а саме транслокації ділянок 12 -ї і 14-ї хромосом: ці ділянки міняються місцями [t(12;14)], делецій у 7-й хромосомі [del(7)(q22q32], а також мутацій певних генів (HMGIC іHMGIY), які відповідають за кодування протеїнів, що регулюють транскрипцію ДНК [19, 29, 30]. ЛМ з транслокацією хромосоми 12:14, що зустрічається приблизно у 20% жінок [31], мають підвищену експресію високомобільного групового ДНК-зв’язуючого білка (HMGA2) порівняно з нормальною гладкою мускулатурою матки. Дослідження in vitro, основною метою якого було блокування активності HMGA2 лейоміоми, призвели до старіння клітин. Лейоматозні вузли з аномальними цитогенетичними ознаками, як правило, більші ніж лейоміоми без цитогенетичних аномалій [32]. Існує також версія, що в патогенезі ЛМ важливу

роль відіграє мутація гену MED12, який відповідає за активацію гену β-каратину, що за деякими даними він призводить до розвитку вузлів матки [33].

Спостерігалося декілька типів сімейної експресії лейоміоми [27]. Підвищена експресія ЛМ була виявлена у жінок із синдромом Ріда (з підшкірною лейоміомою), синдромом Баннаяна-Зонани (з іншими доброякісними пухлинами, включаючи ліпоми та гемангіоми), синдромом Альпорта, шкірним лейоміоматозом, внутрішньовенним лейоміоматозом та стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту [27, 31, 33]. Спадкові дефекти при спадковому лейоміоматозі та нирково-клітинному раку (HLRCC – фумаратгідратаза, FH), туберозний склероз (TSC2), Бірта-Хогга-Дюбе (фолікулін – FLCN) і білок групи високої мобільності 2a (HMG2a) також пов’язані з розвитком міоми [34, 33].

Ранній вік менархе збільшує загальний вплив естрогену на жінку протягом життя та пов’язаний із вищим ризиком лейоміоми [34]. Жінки, у яких настало менархе в 10 років, мають вищий ризик ЛМ ніж жінки, яким на момент менархе було 12 років і більше (RR = 1.24)[26].

Щодо зв’язку ЛМ і маси тіла, то ІМТ обернено пропорційний рівню глобуліну, що зв’язує статеві гормони і ці рівні вищі у жінок із ожирінням [35]. Таким чином, жінки з підвищеним ІМТ можуть мати більше біодоступних циркулюючих естрогенів і андрогенів. У кількох міжнародних дослідженнях ожиріння асоціювалося зі незначним підвищенням ризику лейоміоми [34, 35]. Кожне збільшення ваги на 10 кг у дорослих асоціювалося зі збільшенням розвитку вузлів матки на 18% [36]. ІМТ у підлітковому віці досі не асоціювався з підвищеним ризиком ЛМ.

Етіологія ЛМ однозначно не визначена, але безумовно багатофакторна; вузли виникають у результаті проліферації одного клону гладком'язових клітин. Міометрій та лейоміома містять мультипотентні соматичні стовбурові клітини, які являють собою резервуар, що підтримує зростання та самооновлення. Стовбурові клітини з лейоміоми несуть генетичні мутації, тоді як тканина

міометрія – ні, що дозволяє припустити, що мутація, як перший «удар» необхідна для формування ЛМ зі стовбурової клітини міометрія.

Деякі автори вважають, що ЛМ розвивається у відповідь на циклічні коливання стероїдних гормонів. Естроген яєчників та естроген, індукований локальною активністю ароматаз є ключовими регуляторами в клітинах лейоміом. Естроген підтримує рівні рецепторів прогестерону, а він в свою чергу, взаємодіючи з рецепторами, сприяє зростанню вузлів. Прогестерон необхідний для підтримки та зростання вузлів і, згідно з дослідженнями, виявляється навіть важливішим регулятором, ніж естроген. Естрогени та прогестерон, їх ядерні рецептори (ER і PR відповідно) стимулюють утворення та зростання ЛМ.

Інші дослідження показали, що естрогени і прогестерон активують сигнальні шляхи, такі як wNT/β-катенін, що призводить до стимуляції різних факторів транскрипції та нижчої передачі сигналів, що зрештою призводить до клональної проліферації вузла. Прогестерон та рецептори прогестерону впливають на проліферацію лейоміоми, регулюючи експресію факторів росту, такі як епідермальний фактор росту (EGF) та сигнальні шляхи. Рецептори прогестерону можуть безпосередньо зв'язуватися з антиапоптотичним промотором BCL-2, запобігаючи апоптозу в клітинах ЛМ. Використання антипрогестинів або селективних модуляторів рецепторів прогестерону у клінічних випробуваннях є ще одним переконливим доказом впливу прогестерону на ріст вузлів [37].

У дослідженні Цхая В.Б. та ін [38] показано, що найбільш значущими параметрами, що впливають на ймовірність виникнення рецидиву ЛМ, є паритет пологів (чим нижче паритет пологів, тим вища ймовірність виникнення рецидиву лейоміоми), наявність множинних вузлів матки, видалених при міомектомії, наявність інтенсивної експресії маркера ангіогенезу VEGF, наявність слабкої експресії маркера інгібітора апоптозу BCL-2. Враховуючи той факт, що в основі патогенезу лейоміоми матки лежить порушення механізмів апоптозу, проліферації та ангіогенезу, перебіг захворювання та ймовірність рецидиву безпосередньо залежать від співвідношення цих маркерів. Що ж до інших

параметрів, таких як вік, спадковість, швидке зростання вузлів, то дані параметри показали нестійкі та варіабельні показники, на підставі яких неможливо простежити певну закономірність. Загалом застосування даного методу в прогнозуванні захворювання є перспективним для подальшого вивчення різних закономірностей з використанням різних додаткових факторів [39].

Активно вивчаються провокуючі фактори та молекулярні механізми пухлинної трансформації гладком'язових клітин ЛМ. Відомо, що важливу роль у цьому відіграють різні стресові впливи, особливо гіпоксія та скорочення м'язів матки під час менструації, вагітності, пологів. Про присутність стовбурових клітин у тканині міометрія йшлося давно, у зв'язку зі здатністю матки швидко розширюватися та збільшуватися в об’ємі під час вагітності. Вперше стовбурові клітини в матці були виявлені методом проточної цитометрії. Також було виявлено, що у цих клітин низька концентрація рецепторів до прогестерону та естрогенів [40]. У стовбурових клітин було виявлено маркери Stro-1/CD44 або CD34/ CD49(2) [41].

Нещодавні дослідження показали важливість експресії генів RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), що регулюється прогестероном для активації проліферації та розвитку вузла [42]. Іншими авторами була встановлена роль стовбурових клітин кістково-мозкового походження, які відновлюють ендометрій [43], беруть участь у загоєнні міометрію [44], необхідні під час вагітності [45] та сприяють розвитку ендометріозу [46]. Ймовірно, у кістковомозкових клітин схожа роль у розвитку міометрію та лейоміоми, як і в розвитку ендометрію та ендометріозу. Попередження приживлення стовбурових клітин може обмежити зростання лейоміоми. Moridi I et. al [47], показали у своєму дослідженні, що міометрій синтезує і продукує хемоаттрактант CxCL12, а ЛМ продукує його ще більше, що, швидше за все, призводить до ще більшого росту лейоміоми за рахунок

приживлення стовбурових клітин. Автори пропонують блокувати CxCL12, як можливий варіант лікування лейоматозних вузлів [47].

Роль стовбурових клітин. Стовбурові клітини ЛМ взаємодіють зі зрілими клітинами міометрію через паракринні шляхи, що призводить до проліферації та накопичення позаклітинного матриксу (ПКМ). Фібробласти матки продукують велику кількість білків ПКМ, таких як фібронектин, колаген типу I та III, віментин та версикан, що призводить до щільної структури лейомоіми. Повідомляється, що це порушення регуляції індукується стимулами навколишнього середовища та внутрішньоклітинними сигнальними шляхами. Задіяно декілька внутрішньоклітинних шляхів, включаючи wnt/β-катенін, TGF-β (трансформуючий фактор росту-β)/SMAD, MAPK (мітоген-активована протеїн-кіназа)/p38,PI3K (фосфотидилінозитол-3-кіназа/про-теїн B)/AKT/mTOR (мішень рапаміцину у ссавців) та jAK (янус-кіназа)/STAT (перетворювач сигналу та активатор транскрипції). Попередні дослідження припускають, що націлювання на передачу сигналів wnt/β-catenin може бути перспективним терапевтичним підходом до UL через їх аберантну активацію порівняно з клітинами міометрію. Таким чином, розуміння складного взаємозв'язку між передачею сигналів wnt/β-catenin та розвитком ЛМ має вирішальне значення для таргетної терапії [48]. Liu S. та ін.al [49], проаналізували рівні RANKL мікро-РНК у 86 пацієнтів з вузлами матки. RANKL мікро-РНК були вищими в тканинах лейоміоми в порівнянні з нормальним міометрієм. RANKL збільшує експресію генів проліферації (циклін D1) та факторів стовбурових клітин (KLF4 and NANOG), але не впливає на експресію маркерів диференціювання (ESR1, PGR та ACTA2). Ці відкриття свідчать, що RANKL призводить до зростання ЛМ за рахунок селективної індукції проліферації в популяції стовбурових клітин [49].

Роль генетичних мутацій**.** Патогенез ЛМ залишається маловивченим, що перешкоджає прогресу у виявленні факторів ризику, прогнозу та розробки неінвазивних методів лікування. Деякі клітинні механізми залучені до формування та зростання лейоміоми. Аномальні стовбурові клітини міометрію

та вузів демонструють підвищену відповідь на вплив естрогенів та прогестерону, що стимулюють такі процеси, як проліферація клітин, інгібування апоптозу та утворення позаклітинного матриксу (ПКМ). Нові генетичні методи надали нові можливості у розумінні патогенезу ЛМ. Відомі чотири основні підтипи генетичних мутацій: мутації медіатор субодиниці транскрипції 12 (MED12), фумаратгідратази (FH), висока рухливість транслокації групи AT-hook 2 (HMGA2) та делеції гена колагену, а також до них відносять гени COL4A5-COL4A6.

Генетичні мутації відіграють важливу роль у розвитку ЛМ. Приблизно у 70% пацієнтів з лейоміомою є специфічні мутації у MED12. MED12 кодує субодиницю медіаторного комплексу, регулює ініціацію та елонгацію транскрипції шляхом приєднання регуляторних елементів у промоторах комплексу ініціації РНК-полімерази. Мутації MED12 у вузлах переважно відбуваються в екзонах 1 і 2 гена MED12, і більшість з них є делеційними, інсерційними та міссенс-мутаціями. Роль цих мутацій до кінця не вивчена, але дані свідчать про те, що мутації MED12 залучені до регуляції сигнального шляху wnt/β-катеніну. Ця ж група показала, що пригнічення взаємодії β-катенін/MED12 пригнічує активацію β-катеніна у відповідь на передачу сигналів Wnt. Було показано, що MED12 необхідний для еталонної передачі сигналів Wnt, а MED12 обмежує β-катенін-залежне зростання під час ембріонального розвитку миші, таким чином можна постулювати, що мутації гена MED12 призводять до відсутності або дефектів субодиниці MED що може призводити до зростання, залежного від шляху β-катеніну. Дійсно, ЛМ з мутаціями MED12 пов'язані зі збільшенням експресії ліганду Wnt, Wnt4 у клітинах міоми при порівнянні з міомами без мутації MED12 [50]. Інші автори повідомили, що у ЛМ з аберраціями в HMGA2 (high mobility group A) відзначається значне посилення регуляції PLAG1 (pleiomorphic adenoma gene 1), припускаючи, що HMGA2 сприяє онкогенезу через активацію PLAG1. Транслокації на ділянці 12q14–15 у лейоміомах підвищують експресію гена HMGA2. Змінена експресія цього білка,

який залучений до регуляції транскрипції, пов'язана зі зростанням лейоміоми, зокрема опосередковано через стимуляцію ангіонегезу, ERα-індуковану проліферацію клітин [51]. В даний час відомо, що HMGA2 є мішенню сімейства мікро-РНК let-7. Експресія міРНК-29b у тканині вузлів була нижчою, ніж у міометрії, відновлення мікро-РНК-29b інгібує надмірне накопичення ПКМ та зростання ЛМ. Блокування мікро-РНК-29b у трансплантатах міометрію виявилося недостатнім, щоб викликати зростання пухлини. Важливо відзначити, що дослідження підтвердило попередні спостереження про те, що естрогени та прогестерон можуть пригнічувати регуляцію міРНК-29b і, як наслідок, підвищувати експресію колагену [52]. Paul, E.N. et.al [53] включив у дослідження три типи тканин: нормальний міометрій, тканину лейоміоми та тканину нормального міометрію, отриманого з матки з лейомімою. Усього 1169 генів були диференціально експресовані при порівнянні тканини нормального міометрію та тканини здорового міометрію, отриманого від матки з лейоміомою, включаючи рецептор фактора росту фібробластів 1(FGFR1), циклін D1 (CCND1), протокадгерин 11 X-зчеплений), рецептор вітаміну Д(VDR), N-Myc низхідно-регульований ген 2 протеїн (NDRG2) та інозитол поліфосфат-4-фосфатозу тип II B (INPP4B). Регуляція цих генів виявилася порушена в тканинах лейоміом, що дозволяє припустити їх роль у патогенезі. FGF-сигнальний шлях веде до активації мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) та збільшення позаклітинного матриксу. Відомо, що ген FGFR1 залучений до патогенеза лейоміоми. Також підвищення експресії цього гена асоційовано з підвищеною експресією CCND1, який є важливим регулятором клітинного циклу та проліферації. Ген CCND1 був єдиним із виявлених у всіх трьох зразках тканин. Також було виявлено, що мікро-РНК-93 блокує ріст клітин та стимулює апоптоз у ЛМ. Навпаки, ген SERPINE1 виявляється у нормальному міометрії, асоційованому з лейоміомою, також відзначається зниження його експресії у тканинах вузлів. Таким чином, існує припущення, що CCND1 бере участь в ангіогенезі та зростанні ЛМ [53].

Патогенез лейоміоми матки на сучасному етапі можна розглядати з позиції мультифакторної природи цього захворювання, в основі якої лежить сумарний ефект генних та середовищних факторів [54-56]. Таким чином, ЛМ є доброякісною дифузною або осередковою гіперплазією міометрію і характеризується різноманіттям факторів патогенезу та системних порушень [58- 60].

До факторів, що зменшують ризик виникнення лейоміоми матки можна віднести:

- більше 5 вагітностей в анамнезі;
- постменопаузальний синдром;
- довготривале застосування оральних контрацептивів [57, 61-63].

Перебіг більшості лейоміом матки є безсимптомним, але 30-40% є все ж таки симптомними. Залежно від локалізації та розміру ЛМ можуть клінічно проявлятися аномальними матковими кровотечами, передменструальним синдромом, тазовим болем і безпліддям [64]. Додаткові симптоми включають проблеми з сечовипусканням і закрепи. Лейоміома матки також може призвести до репродуктивних проблем, таких як безпліддя, викидень, передчасні пологи, неправильне положення плода, підвищений ризик кесаревого розтину, низька маса плода при народженні та післяпологові кровотечі [65].

Расові, генетичні, епігенетичні та екологічні фактори, такі як вік, раннє менархе та безпліддя, відіграють важливу роль у розвитку лейоміоми матки [66]. Захворюваність на ЛМ зростає з віком, а кумулятивна захворюваність протягом життя становить від 70% до 84% [4, 67]. Існує тенденція, що жінки відкладають народження дитини, і тому жінки, які бажають завагітніти, мають більшу ймовірність мати лейоміому матки. Вузлова лейоміома матки може бути причиною 5-10% випадків безпліддя [68].

Існує прямий корелятивний зв’язок між лейоміомою матки та репродуктивною функцією жінок і вона виявляється у 28-36 % випадків [71,72,74]. Первинне і вторинне безпліддя – нерідке явище за наявності вузлів

матки [65, 69-71]. Виявлено, що у кожної третьої жінки з первинним безпліддям виявляється ЛМ, а кожна п'ята, страждаюча даною патологією, безплідна. Вплив лейоміоми матки на фертильність визначається її локалізацією та розміром. Однак досі точаться дискусії щодо того, чи є ЛМ причиною безпліддя або асоціюється з безпліддям [75], а також щодо того, чи видалення вузлів у безсимптомних жінок покращує фертильність і результат вагітності.

Певну роль у розвитку безпліддя при ЛМ відіграють механічні фактори. При субмукозних та перешийкових розташуваннях міоматозного вузла виникає порушення транспорту та міграції сперматозоїдів; інтралігаментарні вузли великих розмірів (більше 5–6 см), субмукозні та вузли з локалізацією в ділянці трубних кутів матки призводять до порушення транспорту яйцеклітини; підвищена чи порушена скоротлива діяльність міометрія у хворих з інтрамуральними вузлами чи при множинній лейоміомі спричиняє порушення імплантації ембріона, порушення васкуляризації матки, що призводить до пошкодження ендометрія і порушення процесів імплантації [76-79].

Численні дослідження продемонстрували, що підслизові лейоміоми мають найбільш значний негативний вплив на фертильність, знижуючи частоту імплантації та підвищуючи ризик викидня при спонтанній вагітності та в циклах допоміжних репродуктивних технологій [80-82]. Систематичний огляд 2001 року, присвячений вивченню впливу лейоміоми на безпліддя, продемонстрував нижчу частоту настання вагітності (ВР 0,30; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,13-0,70) та частоту імплантації (ВР 0,28; 95% ДІ: 0,10-0,72) у жінок з субмукозною міомою порівняно з безплідними жінками без вузлів [80].

Casini та співавт. продемонстрували значно вищу частоту спонтанної вагітності через 12 місяців після міомектомії порівняно з пацієнтками без міомектомії (43,3% проти 27,2%) [83]. Рандомізоване контрольоване дослідження 215 жінок з субмукозною лейоміомою показало підвищення фертильності після гістероскопічної міомектомії при міомі 0 і 1 типу, але не при міомі 2 типу [84].

Безпліддя та рецидивуючі викидні пов'язують з підслизовими та інтрамуральними ЛМ, що спотворюють порожнину матки [85-88].

Найбільша суперечливість існує щодо впливу інтрамуральної міоми, яка не спотворює порожнину матки. Жінки з інтрамуральною міомою матки мали значно нижчі показники клінічної вагітності, частоти імплантації, тривалої вагітності/життєздатних пологів та значно вищу частоту викиднів у систематичних оглядах [85].

Наявність інтрамуральної міоми без викривлення порожнини матки негативно впливає на результати ЕКЗ [87]. У жінок з інтрамуральною міомою без ураження порожнини матки виявлено достовірне зниження частоти настання клінічної вагітності (ВР = 0,85, 95% ДІ: 0,77-0,94, p = 0,002) та живонароджуваності (ВР = 0,79, 95% ДІ: 0,7-0,88, p < 0,0001) після лікування методом ЕКЗ порівняно з жінками без міоми [87]. Про значний негативний вплив інтрамуральної міоми на зачаття (ВР = 0,8, 95% ДІ: 0,6-0,9) та розродження (ВР = 0,7, 95% ДІ: 0,5-0,8) також повідомлялося в іншому систематичному огляді, присвяченому впливу міоми на репродуктивну функцію жінок [83].

У метааналізі Sunkara (2010), в якому оцінювався перебіг та результати більш ніж 6000 циклів ЕКЗ, показано зниження частоти настання клінічної вагітності та пологів у жінок з інтрамуральною лейоміомою матки [86].

У роботі Suleyman Guven, Cavit Kart та співавторів було підтверджено, що інтрамуральна лейоміома (d<7см), без деформації порожнини матки, також негативно впливає на результати допоміжних репродуктивних технологій порівняно з контрольною групою жінок без цієї патології, вибрано оптимальний метод лікування перед проведенням ЕКЗ – консервативна міомектомія [90]. Інтрамуральні вузли в цілому зменшували частоту настання вагітності та збільшували частоту самовільних викиднів, а субсерозні вузли не впливали на перебіг і результати вагітності [85,86, 91].

Мета-аналіз 2009 року не виявив значного впливу субсерозної фіброміоми на фертильність, частоту імплантації та частоту клінічних вагітностей [92]. Однак

хірургічне втручання може розглядатися, якщо субсерозна фіброміома має великі розміри і викликає симптоми або спотворює анатомію таза, що призводить до утрудненого доступу до яєчників для вилучення яйцеклітин.

Класифікація

Згідно класифікації Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) лейоміому матки поділяють на (Мал. 1):

0- субмукозний внутрішньопорожнинний на ніжці

1- субмукозний менше 50% вузла проникає в ендометрій

2- субмукозний понад 50% вузла проникає в ендометрій

3- інтрамуральний, контактує з еднометрієм

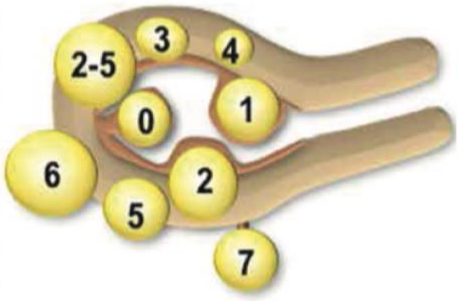
4- 100% інтрамуральний

5- субсерозний, більше ніж на 50% інтрамуральний

6- субсерозний, менш ніж на 50% інтрамуральний

7- субсерозний на ніжці, проникає у черевну порожнину

8- інші(цервікальний, інтралігаментарний та ін.)



Класифікація вузлів лейоміоми	Визначення
Субмукозні (СМ)	0: внутрішньопорожнинний на ніжці
	1: менше 50% вузла проникає в ендометрій
	2: понад 50% вузла проникає в ендометрій
0 – інші	3: інтрамуральний, контактує з ендометрієм
	4: 100% інтрамуральний
	5: субсерозний, більш ніж на 50% інтрамуральний
	6: субсерозний, менш ніж на 50% інтрамуральний
	7: субсерозний на ніжці, проникає у черевну порожнину
	8: інші (наприклад, цервікальний, інтралігаментарний)
Гібридна лейоміома (контактує з ендометрієм та серозною оболонкою)	Класифікація враховує, по-перше, відношення до ендометрія та, по-друге, відношення до серозної оболонки. Наприклад, «2–5» вказує на те, що вузол лейоміоми менш ніж на половину діаметра проникає в ендометрій та черевну порожнину відповідно.

* Munro, M.G., et al. "FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age." Int J Gynaecol Obstet 113 (2011): 3–13.

Мал. 1. Класифікація лейоміоми матки Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)

За напрямом росту:

- Центрипетальний (вузол на ніжці);

- Експансивний (ріст вузла в тканині міометрія);
- Ексцентричний (ріст вузла в напрямку серозної оболонки або ендометрію);
- Інтралігаментарний (ріст лейоміоми у листках шиокої зв'язки матки). [93, 94]

Клініко- ультразвукова класифікація:

Тип I – один або множинні дрібні інтрамуральні або субсерозні вузли розмірами менше, ніж 3 см у діаметрі. Відсутність сумбукозних вузлів.

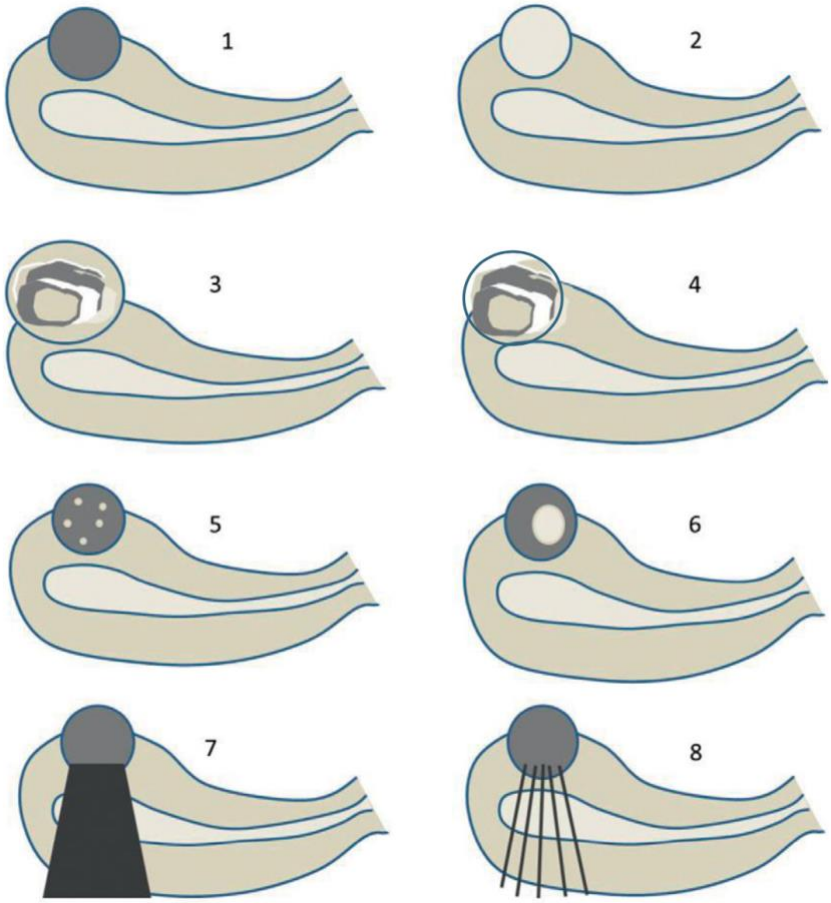
Тип II – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли від 3 до 6 см у діаметрі. Відсутність сумбукозних вузлів.

Тип III – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли 6 см і більше в діаметрі. Відсутність сумбукозних вузлів.

Тип IV – підозра на наявність доведеного субмукозного вузла незалежно від розмірів, наявність чи відсутність інтрамуральних та субсерозних вузлів.[95, 96]

Діагностика лейоміоми матки. Ультразвуковий метод діагностики в гінекології вперше було описано в 1950-х роках, коли медична техніка змогла встановити межі лейоміоми та оцінити її товщину [97]. Відтоді численні досягнення зробили УЗД першим методом оцінки для жінок із підозрою на лейоміому. Порівняно з іншими методами візуалізації, ультразвук є менш вартісним, легко доступним, дозволяє взаємодію пацієнта і лікаря в режимі реального часу і не піддавати пацієнтку рентгенівським опроміненням [98]. Ультразвуковий метод дослідження дає можливість встановити загальні розміри матки і розміщення, локалізацію, форму та ехогенність вузлів; наявність супутньої патології ендометрія, стан придатків матки, суміжних органів та тканин.

Двовимірне ультразвукове дослідження (2D УЗД). Наступним логічним кроком після прийняття відповідної класифікації є визначення точної діагностичної модальності для застосування даної класифікації. Дійсно, більшість класифікацій, систематичних оглядів та міжнародних консенсусів виступають за використання двовимірного (2D) ультразвуку (УЗД), як точного



Мал. 2.2

засобу діагностики та характеристики міоми матки [99-103]. Це постійно підтверджується даними останніх десятиліть, які показують, що чутливість двовимірного УЗД становить 90-100%, специфічність - 87-98%, позитивна прогностична цінність (ППЦ) - 81-93% і негативна прогностична цінність (НПЦ) - 98-100% [101, 104-107].

Цікаво, що незалежно від анатомічної класифікації FIGO, до недавнього часу не існувало загальноприйнятого консенсусу щодо того, як саме слід сканувати, діагностувати та повідомляти про лейоміому матки. Це те, чого намагалася досягти група MUSA (Морфологічна сонографічна оцінка матки), опублікувавши свій довгий і всеосяжний консенсус [103]. Вони запропонували систематичний підхід до оцінки та звітування про стан міометрія та асоційовану з ним лейоміому матки.

Кольоровий або енергетичний Доплер дозволяє охарактеризувати судинний потік в межах ураження за допомогою параметрів імпедансу кровотоку. Загалом

переважним є енергетичний Доплер, оскільки він оптимально демонструє дрібні судини з низькою швидкістю кровотоку. У кількох дослідженнях було доведено, що лейоматозні вузли мають підвищену периферичну васкуляризацію і саме це відрізняє їх від іншої патології такої, як аденоміоз, який дифузно розподіляє судинну систему і низькошвидкісний потік у центральній частині ураження [108, 109].

Тривимірне ультразвукове дослідження (3D УЗД). Оцінка лейоміоми за допомогою тривимірного ультразвуку видається перспективною і багатообіцяючою [110]. Одна на сьогоднішній день дані щодо 3D УЗД та діагностики ЛМ відносно нечисленні. У двох добре спланованих проспективних дослідженнях порівнювали 3D і 2D ультразвук і виявили, що перше є кращим [111, 112]. Зокрема, вважалося, що 3D УЗД може забезпечити більш чітку візуалізацію порожнини ендометрія і загальну кращу оцінку розмірів, контурів і характеристик вузлів. Автори першого дослідження вважали, що це може бути корисним з точки зору передопераційного планування [111]. Автори другого дослідження повідомили, що 3D УЗД коригувало діагноз у багатьох випадках, коли 2D УЗД припускало, що лейоміома порушує цілісність порожнини ендометрія. Насправді, за результатами дослідження було повідомлено, що частота нормальних показників ендометрія зросла з 7,2% до 30,1% за використання 3D УЗД порівняно з 2D УЗД [112]. Незважаючи на відсутність достовірних доказів на сьогоднішній день, ці переваги 3D УЗД в оцінці лейоміоми матки були підтримані подальшими експертами у своїх систематичних оглядах [113, 114]. Найбільш характерно, як зазначають Salim et al., що 3D УЗД дозволяє оцінити стан матки під будь-яким кутом і в будь-якій довільній площині, що дає можливість встановити як розмір, так і ступінь заглиблення порожнини кожного окремого вузла перпендикулярно до ендометрію, що неможливо досягти за допомогою будь-якої іншої традиційної діагностичної техніки [115].

Інфузійне ультразвукове дослідження (УЗД з фізіологічним розчином, SI US). Довгий час вважали, що УЗД з інфузією фізіологічного розчину (УЗД з ІР) підвищує діагностичну точність УЗД завдяки здатності чітко окреслювати порожнину матки [105, 107]. Це твердження було підтверджено нещодавнім систематичним оглядом та мета-аналізом, який продемонстрував сукупну чутливість та специфічність для діагностики субмукозних лейоміом у 82% (95% ДІ: 69-92) і 100% (98-100) відповідно, з позитивним і негативним відношенням вірогідності 44,14 (95% ДІ: 17,77-109,64) і 0,26 (95% ДІ: 0,15-0,45) відповідно [116]. Автори дійшли висновку, що SI US є високочутливим методом дослідження, який можна порівняти з золотим стандартом – гістероскопією – у виявленні внутрішньоматкових патологій, в тому числі субмукозного розташування вузла. Що стосується 3D SI US, автори дійшли висновку, що 3D SI US може повністю замінити 2D SI US завдяки підвищенню точності попередніх досліджень. Крім того, вони зазначили, що 3D SI US може стати підтверджуючим тестом, а не скринінговим інструментом, і може витіснити діагностичну гістероскопію, як золотий стандарт методу візуалізації вибору [116].

Методи комп’ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) здатні точно візуалізувати вузли, але висока вартість і трудоємкість обмежує їх використання в широкій клінічній практиці, тому вони показані вибірково. Типовими ознаками ЛМ на МРТ є ізоденсивна інтенсивність сигналу (подібна до скелетного м'яза) на Т1, низька інтенсивність сигналу (темна) на Т2 і чітко окреслена капсула (зазвичай з плавною межею). Положення лейоміоми оцінюють вивчаючи скани в сагітальній, аксіальній і коронарній площинах.

Характер посилення лейоміоми після введення контрастної речовини при МРТ сильно варіює залежно від судинного забезпечення. Ця особливість може бути використана для оцінки терапевтичного ефекту процедури емболізації [117].

УЗД є настільки ж ефективним, як і МРТ, в діагностиці та оцінці ЛМ в більшості випадків, особливо, коли їх кількість не перевищує п'яти і вони не перевищують 375 мл в об'ємі [118]. Однак при більших і численніших вузлах (тобто >4 за кількістю і >375 мл в об'ємі) МРТ має перевагу, оскільки вона не обмежена акустичним затіненням і зниженим проникненням і має меншу варіабельність між спостерігачами [119].

Гістологічне дослідження тотального зішкрібу із цервікального каналу та порожнини матки чи прицільного штрих-біоптату ендометрія, а також аспірат-цитологія із порожнини матки проводять за показаннями з боку патології ендометрія на етапах первинної діагностики і в динаміці контролю за результатами лікування, а також для вирішення питання щодо об'єму хірургічного втручання з приводу патології матки.

Гістероскопія застосовують у разі підозри або наявності доведеного субмукозного вузла, необхідності проведення біопсії, резекції чи абляції ендометрія.

Метросальпінгографія доцільна в програмах визначення причин безплідності у жінок з лейоміомою матки (локалізація вузлів в істмічній частині маткових труб або в цервікальному каналі з вираженою його деформацією).

Діагностичну лапароскопію використовують переважно для диференціації лейоматозних вузлів від пухлини яєчника, зовнішнього генітального ендометріозу, а також в якості оперативного доступу при плановій міомектомії субсерозно розміщених вузлів [120].

Терапія ЛМ — надто складна проблема. Алгоритм ведення хворих на лейоміому матки в різних країнах світу різний. Лікування хворих на ЛМ в репродуктивному віці потрібно розпочинати відразу після встановлення діагнозу. Пасивне спостереження за хворими понад 3–5 років призводить до прогресування захворювання. Відбувається збільшення розмірів пухлини, посилюються маткові кровотечі, виникає залізодефіцитна анемія, формуються

гіперпластичні процеси ендо-, міометрія, системні порушення в організмі [121-124].

Незважаючи на значну кількість та різноманітність методів лікування цього захворювання, немає єдності підходів у питанні вибору оптимальної стратегії лікування, що обумовлює постійний пошук нових методів, здатних ефективно впливати на перебіг захворювання.

Проблему лікування вузлової форми лейоміоми матки не можна вважати повністю вирішеною [125-129], оскільки відсутня єдина тактика ведення хворих із вузлами, що пояснюється різноманіттям аспектів патогенезу цього захворювання.

Лікування ЛМ рухається в новому напрямку з появою кількох фармакологічних препаратів, які змінять щоденну медичну практику. Те, що колись можна було вилікувати лише хірургічним втручанням, тепер може стати тим, що лікарі зможуть контролювати медикаментозно. Жінки, які хочуть зберегти свою фертильність, матимуть більше можливостей для вибору методу лікування. Оскільки дослідники продовжують вивчати ефективність і безпеку фармакологічних препаратів, на сьогоднішній день хірургічне втручання всерівно залишається єдиним методом лікування симптоматичної лейоміоми. Було доведено, що передопераційне зменшення ЛМ є ефективним у досягненні кращих результатів хірургічного втручання.

Однак на сьогоднішній день лейпроліду ацетат, аналог гонадотропін-рилізинг-гормону, залишається єдиним схваленим FDA препаратом для зменшення лейоміоми перед операцією. Проте уліпристалу ацетат (УПА), селективний модулятор рецепторів прогестерону (SPRM) з пероральним прийомом може стати наступним препаратом, схваленим у США для лікування лейоміоми матки. SPRM успішно контролює симптоми, пов'язані з ЛМ, зменшуючи при цьому розмір вузла. Однак клініцисти повинні бути обережними щодо можливих змін ендометрію, пов'язаних з антагонізмом прогестерону. Тим не менш, залишається очевидним, що для демонстрації короткострокового і довгострокового

потенціалу препаратів у медикаментозному лікуванні ЛМ необхідні більш масштабні і краще контрольовані дослідження [130, 131].

Гістероскопічна міомектомія – єдиний ефективний вид лікування в разі субмукозного розташування вузла. Це хірургічне втручання спрямоване на видалення лейоматозного вузла у відповідному анатомічному місці (субмукозна ЛМ), а саме тип 0, тип 1 або тип 2 (рівень доказовості 1В). Перевагами даного втручання є швидке одужання, низький рівень ускладнень порівняно із абдомінальним доступом, швидке поліпшення якості життя та низький ризик повторної операції.

Пацієнткам з усіма іншими типами лейоміоми, які не планують вагітніти, на початковому етапі лікування призначають комбіновані естроген-гестагенні контрацептиви із підвищеним вмістом гестагенного компоненту (оральні таблетки, трансдермальний пластир або вагінальне кільце) рівень доказовості 2С), спрямоване на нормалізацію гормонального статусу, зменшення менструальної крововтрати, стабілізацію росту ЛМ [132]. Альтернативні методи включають внутрішньоматкові контрацептиви, що виділяють левоноргестрел (наприклад, «Мірена» впродовж 5 років вивільняє по 20 мкг прогестину щодобово), викликаючи децидуальну трансформацію ендометрія, блокує інсуліноподібний фактор росту, пригнічує експресію рецепторів, ліквідує «естрогенний» компонент локальної гормонемії, блокує ріст лейоміоми на рівні нодозного проліферату. Застосування таблеток, що містять лише прогестин, завдяки мінімальним дозам гормону, максимально пригнічують проліферативну трансформацію ендометрію [132, 96].

Пацієнткам, у яких симптоми не зникають після використання вище зазначених методів лікування, призначають агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ). Блокада гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи приводить до атрофії ендометрія, ефективного зменшення розмірів вузлів та самої матки, а також до зниження живлення самого вузла. Часто застосовують у поєднанні з консервативною міомектомією на початку

лікування та у післяопераційному періоді. Призначення ГнРГ цілком обгрунтоване у жінок пізнього репродуктивного віку у випадках поєднання із ендометріозом і/чи гіперплазією ендометрія.

Після того, як було встановлено роль прогестерону у стимулюванні росту та підтримці вузів, з'явилися нові шляхи впливу на прогестерон та його відповідні рецептори. Згодом були розроблені селективні модулятори прогестеронових рецепторів (SPRM). SPRM – це клас препаратів зі змішаною агоністичною та антагоністичною активністю, спрямованою на тканиноспецифічні рецептори прогестерону (PRs) [133]. У даний час основним показанням до застосування SPRMs є екстрена контрацепція та переривання вагітності [134]. Однак, проводяться дослідження щодо застосування SPRMs при багатьох інших станах, таких як ЛМ, ендометріоз і рак молочної залози [135]. Кількість препаратів цього сімейства значно розширилася з моменту появи міфепристону (RU-486) і включає в себе уліпристалу ацетат (УПА), азоприніл, онапристон, лонаприсан, вілапризан і телапристон. Зокрема, п'ять препаратів – УПА, міфепристон, асоприсніл, вілаприсан і телапристону ацетат – продемонстрували здатність зменшувати розмір та/або контролювати маткові кровотечі [136, 137].

Міфепристон (RU-486), який вважається піонером у сімействі SPRM, діє переважно через майже чисту антагоністичну активність щодо ПР. Наразі він використовується як абортивний засіб. Великий мета-аналіз міфепристону, який застосовували для лікування симптомної лейоміоми, показав, що доза 2,5 мг/добу протягом 3-6 місяців покращує якість життя, пов'язану з ЛМ, та зменшує кровотечі, а також демонструє зменшення об'єму вузла [138]. Кілька початкових досліджень були припинені через побоювання щодо гіперплазії ендометрія, однак останнім часом спостерігається відродження досліджень, що фокусуються на міфепристоні.

Телапристону ацетат, також відомий як Проелекс, є новим SPRM, який оцінюється для застосування при НГМ та ендометріозі. На жаль, випробування III фази були достроково припинені через занепокоєння щодо безпеки через

значне підвищення рівня печінкових ферментів [139]. Наразі триває клінічне дослідження II фази, розпочате у 2014 році, яке має на меті оцінити безпеку та ефективність нижчих пероральних та вагінальних доз телапристону ацетату.

Азоприснил вивчався у лікуванні лейоміоми матки, ендометріозу та дисфункціональних маткових кровотеч. У великому дослідженні було виявлено, що 12-тижневий прийом асоприснілу призводить до зменшення розміру та контролю маткових кровотеч [140]. Однак подальші дослідження були припинені через те, що препарат не пройшов III фазу випробувань, яка показала небезпечні зміни в слизовій оболонці ендометрія [140].

Вілапризан - це новий SPRM, який нещодавно успішно пройшов 12-тижневу фазу I клінічного дослідження, в якому більшість жінок, які приймали препарат у добовій дозі 1-5 мг, повідомили про відсутність менструальної кровотечі. Ці результати підтримали початок розширених клінічних досліджень для оцінки вілапризану у жінок з симптоматичними ЛМ [141].

На сьогоднішній день лейпроліду ацетат, агоніст ГнРГ, є єдиним схваленим FDA нехірургічним методом лікування міоми матки. Лейпролід впливає на гіпофіз, знижуючи регуляцію рецепторів GnRH шляхом постійної його стимуляції. Лейпролід є аналогом, тому він має початковий ефект "спалаху", при якому рівень гормонів підвищується до того, як вони пригнічуються після безперервної стимуляції. Результатом є зниження рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), а отже, пригнічення вироблення стероїдних гормонів яєчниками [142]. Це створює ятрогенний оборотний стан, подібний до менопаузи. Подальшим ефектом є зменшення кровотеч і симптомів, пов'язаних з об'ємними утвореннями, а також зменшення об'єму [142].

На жаль, аналоги ГнРГ мають побічні ефекти, які включають гіпоестрогенні симптоми, такі як припливи, сухість піхви, головний біль і втрата мінеральної щільності кісткової тканини [143]. Через ці побічні ефекти терапія обмежується 6 місяцями або менше без додавання відновлювальної терапії [144]. Додаткова

терапія – це підхід, спрямований на пом'якшення гіпоестрогенних побічних ефектів шляхом одночасного застосування другого препарату. У гормональних схемах досліджували використання прогестинів, естрогенів, комбінації прогестинів/естрогенів, тиболону та ралоксифену, як додаткової терапії [144]. Відповідно, полегшення гіпоестрогенних симптомів за допомогою відновлювальної терапії покращує прихильність до лікування.

До методів негормональної терапії відносять проведення симптоматичної терапії, яка полягає в застосуванні гемостатиків (при кровотечі) і спазмолітиків, нестероїдних протизапальних препаратів (при больовому синдромі), антианемічних лікарських засобів (препарати заліза), седативних препаратів. Крім того, проводять заходи, спрямовані на лікування патологічних станів, які можуть сприяти росту лейоміоми матки (патологія ЩЗ, запальних процесів геніталій) і нормалізації обміну речовин (застосування антиоксидантів, антиагрегантів, полівітамінів) [25].

Тому до теперішнього часу основним методом лікування ЛМ залишається хірургічний [145-148]. Близько 20 % сучасного жіночого населення втратили матку після 18 років, у тому числі близько 70 % з них – у віці від 30 до 40 років, і основним свідченням для видалення матки у 60-70 % жінок була лейоміома. З приводу вузлів матки виконується до 70% втручань в гінекологічних стаціонарах різних країн [149-151].

Показанням до оперативного втручання є наступні фактори:

- швидкі темпи зростання пухлини;
- аномальні маткові кровотечі (АМК);
- субмукозний вузол або вузол на ніжці;
- порушення функції суміжних органів через розташування вузла або його великі розміри. [152]

Хірургічні методи лікування

Класифікація хірургічного лікування ЛМ

1. Консервативне хірургічне лікування (органозберігаючі операції):

а) лапароскопічна міомектомія;

б) гістероскопічна міомектомія;

в) лапаротомія з міомектомією;

г) черезшкірна і черезкатетерна емболізація маткових артерій.

2. Радикальне хірургічне лікування:

а) тотальна гістеректомія (екстирпація матки):

• лапароскопічна;

• трансвагінальна;

• лапаротомічним доступом.

б) субтотальная гістеректомія (надпіхвова ампутація матки):

• лапароскопічна;

• трансвагінальна;

• лапаротомічним шляхом. [25]

Своєчасність хірургічного лікування та вибір раціональної органозберігаючої операції найважливіший момент. Найчастіше такою операцією є консервативна міомектомія з лапаротомним, лапароскопічним або вагінальним доступами, що дає можливість повністю видалити патологічний осередок і зберегти чи відновити репродуктивну функцію. Надзвичайно важливим в аспекті відновлення репродуктивної функції є формування повноцінного рубця на матці. За допомогою проведення лапаротомії, без використання надмірних зусиль, під час енуклеації пухлини, з пошаровим накладанням швів сучасним шовним (вікрил, дексон та ін.) і відновленням цілісності матки, досягають найкращих результатів.

Більшість авторів вважають ефективним застосування реконструктивно-пластичних операцій при ЛМ, виділяючи такі переваги, як відновлення гемостазу, збереження репродуктивної та менструальної функції, зменшення ризику виникнення раку молочних залоз [153-156]. Однак енуклеація вузлів не попереджує виникнення рецидиву, частота якого становить 2,5–23%, при цьому, в 5% пацієнток виконується повторна операція. На сьогодні методом вибору

хірургічного лікування хворих із ЛМ є лапароскопічний метод, який поряд із низкою позитивних переваг супроводжується певними ускладненнями, зокрема ризиком розриву матки в пологах та під час вагітності. Часом виконання операції ускладнює інтрамуральна локалізація вузлів, до того ж, існуючі ендоскопічні технології не повністю забезпечують анатомічне зіставлення країв рани на матці. Лапароскопічна міомектомія є виправданою за наявності вузлів на ніжці або при неглибокій широкій основі, коли застосування високих енергій мінімальне. В інших випадках методом вибору має бути лапаротомічне втручання [156,157]. Кроком уперед в оперативній гінекології є гістерорезектоскопія, ефективність якої досягає 98%. При підслизовій лейоміомі, коли розміри матки не перевищують 9–10 тижнів вагітності, а розміри вузла – не більше 6–6,5 см, доцільно проводити трансцервікальну міомектомію [158]. При наявності показань до оперативного лікування (біль, кровотеча, ріст міоми, уродинамічні та інші розлади), його обсяг має бути узгоджений з пацієнткою. Вік не повинен бути обмежуючим чинником для міомектомії [88, 159].

Емболізацію маткових артерій (ЕМА) проводять інтервенційні рентгенологи, які перекривають кровопостачання лейоматозного вузла, що приводить до зменшення розміру та метаболічної активності пухлини. Американський коледж акушерства та гінекології (ACOG) на основі проведених досліджень прийшов до висновку, що емболізація маткових артерій є безпечним та ефективним варіантом лікування у жінок, які хочуть зберегти матку. На даний час існує близько 17 досліджень, що стосуються результатів вагітності після ЕМА із загальною кількістю майже 1000 випадків. Частота вагітності за даними досліджень була схожа після ЕМА та консервативної міомектомії/лапароскопічної оклюзії маткових артерій, однак частота викиднів була значно вищою. Середній показник вагітностей після ЕМА становив 29%, а середня частота викиднів – 25% [160]. Є також повідомлення про ішемію матки після ЕМА, що призводить до атрофії ендометрія, а також некробіотичні зміни вузлів, нориці між вузлом та порожниною ендометрія та спайкову хворобу, що в

деяких випадках потребує повторних хірургічних утручань [161]. Зважаючи на це, в даний час більшість клініцистів не рекомендують застосовувати ЕМА жінкам, які планують вагітніти.

Високоінтенсивний сфокусований ультразвук (HIFU) – нова методика малоінвазивної та дистанційної технології, призначеної для знищення тканин лейоміоми матки in situ. Для цього необхідна спеціальна інтегрована система (ExAblate), що поєднує в собі магнітно-резонансний томограф (General Electric Medical Sistems) і апаратуру для дистанційної абляції пухлин сфокусованим ультразвуком (InSightec Ltd.). МРТ служить як для точного наведення фокусованого лікувального ультразвуку на лейоміому, так і для контролю ФУЗ-впливу в реальному часі, а також для адекватної оцінки зруйнованого об'єму пухлини. При цьому, чітко спрямовані УЗ-хвилі проходять в організмі пацієнтки крізь усі тканини і до самого об'єкту абляції не фокусованими (як при діагностичному УЗД), а тому, не ушкоджують їх [162].У результаті проведеного лікування відбувається деструкція лейоміоматозного вузла.

У своїй роботі F. M. Fenessy, C. M. Tempany відзначили зменшення розмірів вузлів через 3 місяці на 37 %, через 6 місяців на 48 %. Переваги ФУЗ- абляції: органозберігаюче втручання дає можливість зберегти дітородну функцію; висока ефективність при ЛМ великих розмірів (до 500 см3), може впливати на максимальну кількість вузлів при множинних ураженнях; висока ефективність щодо симптомної ЛМ; відсутність травматизму та крововтрати; відсутність необхідності в наркозі та активній інфузійній терапії; можливе амбулаторне проведення процедури; відсутність росту та рецидивів у віддаленому періоді [163].

Разом з тим, слід зазначити, що навіть для цього найсучаснішого та супертехнологічного методу лікування існують певні протипоказання, зумовлені деякими станами геніталій (наприклад, поєднання ЛМ із злоякісними чи гострими запальними захворюваннями геніталій, вагітністю), екстрагенітальною патологією (захворювання нирок та печінки в стадіях субкомпенсації, серцево-

судинні захворювання з порушеннями ритму та недостатністю кровообігу, деякі інші стани), а також технічними обмеженнями ФУЗ-МРТ системи (маса тіла пацієнтки понад 110 кг, окружність талії понад 110 см, розміри лейоміоматозних вузлів менші 20 мм або більші 150 мм, загальні розміри матки більші 20 тижнів вагітності; ЕМА в анамнезі; грубі та обширні рубці передньої черевної стінки та деякі інші) [19; 164]. На сьогоднішній день зареєстровано приблизно 102 випадки настання вагітності після лікування HIFU. Якщо порівнювати із жінками, що не лікували лейоміому, або із нормальною популяцією, виявляється, що результати відрізняються не суттєво [165]. Недостатньо інформації з вибору оптимальних технічних параметрів проведення даного методу та моніторингу після лікування, а також впливу на репродуктивні плани та перебіг вагітності.

Наявність сучасних методів діагностики і лікування дозволяють розширити можливості терапії лейоміоми матки із збереженням репродуктивної функції жінки. Проте, ще далеке від свого рішення питання про остаточну роль етіологічного чинника в механізмі розвитку цього поширеного захворювання і можливості хірургічної корекції репродуктивної функції при ЛМ. Таким чином, на сьогодні, питання, що стосуються тактики реалізації репродуктивної функції, ведення вагітності і пологів у жінок з лейоміомою матки залишаються остаточно не вирішеними, дискутабельними та потребує додаткових досліджень.

1.2 Вплив лейоміоми матки на перебіг вагітності

Потенційний вплив лейоміоми матки на вагітність і навпаки – доволі часті клінічні занепокоєння. Загально відомо, що перебіг вагітності й пологів у жінок з ЛМ нерідко ускладнюється, як для самої вагітної, так і для плода. Перебуваючи в несприятливих просторових умовах плід піддається ще й ряду впливів і порушень у зв'язку з пухлиною матки та змінами гомеостазу під час вагітності. Тому, вагітних з лейоміомою матки акушери-гінекологи обгрунтовано відносять до групи високого ризику розвитку акушерської і перинатальної патології (Камінський В.В. та співавт., 2015 р.; Вдовиченко Ю.П., 2014; Голяновський О.В., 2013, 2019; Татарчук Т.Ф. та співавт., 2006, 2020).[1, 7, 19, 158].

Лейоміома матки досить гетерогенна за своїми характеристиками у різних пацієнток і навіть у однієї і тієї ж пацієнтки. ЛМ відрізняються за кількістю, розміром, локалізацією в матці, розташуванням по відношенню до порожнини матки та гістологічними/біохімічними характеристиками. Ще більше ускладнює проблему те, що опис цих факторів в літературі є різноманітним і непослідовним.

Додатковою проблемою, з якою стикаються дослідники, є велика кількість змінних, що заплутують при порівнянні жінок з лейоміомою та без неї. Жінки з вузлами часто старші, мають підвищений індекс маси тіла, частіше страждають від діабету до вагітності, а також гестаційним діабетом під час вагітності, частіше мають гіпертонію до вагітності, а також гіпертонічні розлади під час вагітності. Вони частіше курять сигарети та вживають алкоголь.

Найбільш часті ускладнення перебігу вагітності за лейоміоми матки

Під час вагітності:

- прееклампсія;
- ДВЗ синдром;
- тазове передлежання плода;
- передлежання плаценти.

Під час і після пологів:

- аномалії пологової діяльності;
- ПРПО;
- відшарування плаценти;
- високий ризик кесаревого розтину;
- післяпологові кровотечі;
- залишки плаценти;
- гнійно-запальні ускладненння.

Ускладнення з боку плода:

- знижена оцінка за шкалою Апгар;
- дистрес плода;
- деформація тіла плода;

- низька маса тіла плода.

Ускладнення вагітності в I триместрі.

Деякі автори висловлюють гіпотезу, що лейоміома матки може збільшити ризик втрати вагітності на ранніх термінах. Механізми, які були висунуті, включали анатомічні зміни, що призводять до аномального розвитку маткового-плацентарного кровообігу, підвищення ранньої скоротливості матки, несприятливих механічних ефектів та гемодинамічних порушень вагітності, що розвивається [166].

У 2009 р. був опублікований мета-аналіз, який свідчить про підвищений ризик спонтанного аборту за наявності субмукозної або інтрамуральної лейоміоми. Дещо пізніше були опубліковані три дослідження зі збільшенням кількості спостережень, які були включені до результатів мета-аналізу і продемонстрували більш високий рівень спонтанного аборту для всіх типів лейоміоми [167].

Загальновідомо, що перебіг і наслідки вагітності залежать від локалізації та розмірів пухлини, розташування плаценти, стану фетоплацентарного комплексу. Імплантація, органогенез та плацентація є найважливішими складовими I триместру, що відбуваються на тлі складної гормональної перебудови організму жінки. При імплантації несприятливою ознакою є розташування плідного яйця:

- у зоні над міжм'язовим міоматозним вузлом;
- поблизу підслизового міоматозного вузла;
- у нижніх відділах матки;
- в умовах деформованої порожнини матки.

У подальшому це може стати причиною порушення плацентації, недостатності функції трофобласта (плаценти). Порушення структурно-морфологічної та функціональної повноцінності плаценти безпосередньо впливають на зниження її функцій. Перелічені чинники порушують органогенез, що найчастіше призводить до мимовільного викидню або клінічно виражених ознак загрози переривання вагітності.

Також ряд дослідників вказує на можливість, у деяких жінок, неускладненого перебігу вагітності та мимовільного розродження через природні пологові шляхи [168, 169]. Проте, у більшої кількості вагітних з лейоміомою матки виникають серйозні ускладнення і розвивається фетоплацентарна дисфункція.

Невиношування вагітності на тлі лейоміоми матки є результатом розвитку плацентарної дисфункції (ПД) [170]. Відомо, що матково-плацентарний кровообіг створює єдину систему з судинним сплетінням міометрію, порушення в якому виникають на фоні лейоміоми матки, порушуючи мікроциркуляцію в термінальних ворсинах хоріону.

За даними останніх досліджень, частота невиношування коливається від 30 до 75% у жінок з ЛМ. Ці ускладнення найчастіше виникають унаслідок недостатнього розвитку децидуальної оболонки і хоріона, порушенням гормональної функції яєчника, деформацією порожнини матки, підвищенням її скорочувальної активності та збудливості за недостатньої можливості до релаксації. Можливе виношування вагітності за наявності великих лейоматозних вузлів, але, в той же час, існує висока вірогідність невиношування вагітності за наявності навіть одного вузла в матці.

Відомо, що в міометрії, який уражений лейоміоматозними вузлами, відбуваються виражені зміни окислювально-відновних процесів, значні зміни капілярного кровообігу, дегенеративні процеси у нервових структурах, які порушують мікроциркуляцію міометрія, а також збільшення рівня фосфорних сполук, актоміозину, активності скоротливих білків матки, що призводить до утворення ділянок м'язової тканини матки з підвищеною збудливістю. Зміни можливі і в самих вузлах (некробіотичні , порушення кровообігу, набряк та ін.), тому серйозним ускладненням, хоча і більш рідкісним, є некроз лейоматозного вузла внаслідок порушення судинної трофіки пухлини.

Усе це призводить до виникнення скарг з боку вагітної, пов'язаних із загрозою переривання вагітності, порушенням кровопостачання

лейоміоматозних вузлів. При загрозі переривання вагітності на тлі ЛМ патогномонічними скаргами є ниючий біль внизу живота й поперековому відділі, періодичний гіпертонус матки, можливі кров'яні виділення зі статевих шляхів. Больовий симптом (у спокої або при пальпації) локального характеру або з іррадіацією в нижні відділи живота має місце за розташування вузла на передній стінці матки. Якщо ж лейоміома була розташована на задній стінці матки, то болі розлитого характеру локалізуються в зоні поперекового відділу крижів.

Ускладнення вагітності в II триместрі.

Хоча більшість жінок з ЛМ мають нормальний перебіг вагітності, все ж значна кількість ускладнень виникає у даної категорії жінок у II триместрі вагітності. У II триместрі – періоді системогенезу – відбувається ряд важливих процесів як для жінки, так і для плода. У цей період починається формування кори головного мозку плода (18–22 тижні); ріст ендокринних залоз плода (гіпофіза, яєчників, надниркових та щитоподібної залоз) із проявами їх активності та специфічності; завершується диференціація та формування зовнішніх статевих органів (із завершенням статевої диференціації гіпофіза); відбувається інтенсивний ріст самого плода; активний ріст плаценти зі збільшенням швидкості фетоплацентарного кровообігу.

Наявність ЛМ може стати причиною виникнення таких ускладнень:

1. Фетоплацентарна недостатність (ФПН – гостра, хронічна).
2. Синдром затримки розвитку плода (СЗРП). плацентарної дисфункції (ПД
3. Загроза переривання вагітності.
4. Порушення кровопостачання лейоміоматозних вузлів.

Збільшення товщини плаценти (особливо на 22–24-му тижні) забезпечує продукцію адекватної кількості плацентарних гормонів для нормального розвитку вагітності. Наслідком негативного впливу лейоміоми матки на вагітність у II триместрі може бути порушення функції фетоплацентарного комплексу, зокрема у випадку розташування плаценти в ділянці розташування інтрамурального вузла.

Такі зміни в міометрії зумовлюють порушення процесів імплантації й плацентації, виникнення функціональної недостатності плаценти. Компенсаторні зміни сприяють пристосуванню і збереженню життєдіяльності плода, але не завжди вони гарантують адекватність компенсації: залишається певний ризик виникнення хронічної гіпоксії, гіпотрофії. Дослідженнями також виявлено порушення гемодинаміки в матці за наявності лейоміоматозних вузлів, а саме зниження інтенсивності кровообігу, підвищення судинного тонусу, зменшення швидкості кровоплину в артеріальному і венозному руслах. Відмічено підвищення індексу резистентності в аркуатних артеріях матки і судинах плаценти. У той же час, виникають ознаки централізації кровообігу з різким зниженням церебро-плацентарного індексу (ЦПІ) менше 1, пульсаційного індекса в середній мозковій артерії, що свідчать про наявність загрози нормального розвитку плода [169].

Асиметричну форму затримки росту плода за даними фетометрії діагностують у 6,5 % вагітних з одним вузлом ЛМ і у 16,2 % – з множинними вузлами. При цьому в жінок із поодинокими вузлами відхилення росту плода було менш виражене і стосувалось довжини стегна й середнього діаметра живота. За множинної лейоміоми були знижені біпарієтальний діаметр голівки плода та інші параметри [168].

Розвиток плацентарної дисфункції у вагітних із ЛМ пов’язані із гіпо- та гіперплазією плаценти, кальцинозом та деструктивними змінами плаценти, що може сприяти затримці росту плода і навіть його антенатальної загибелі [168; 169]. Зростає частота фетоплацентарної недостатності за наявності множинних вузлів на матці і при розташуванні плаценти в ділянці вузла. Особливо сприяє виникненню фетоплацентарної недостатності інтрамуральне розташування вузлів, за якого особливо виражені порушення матково-плацентарного кровообігу. При розташуванні плаценти в ділянці великого інтрамурального вузла відбувається витончення плаценти, підвищення відкладання фібриноїда, виражені дистрофічні зміни в ній (фіброз строми ворсинок хоріона, зменшення

кількості кровоносних судин та ін.), що призводить до зниження основних функцій плаценти.

У той же час в організмі вагітних з ЛМ розвиваються компенсаторно-пристосувальні реакції, спрямовані на нормальний розвиток плода, в тому числі і в плаценті: поява нових молодих ворсин хоріона, поліпшується кровотік у ворсинах плаценти [169].

Таким чином, причинами розвитку плацентарної недостатності за лейоміоми матки являются зниження кровоплину в плаценті та наявність у ній структурних змін, порушення співвідношення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу і вплив несприятливих чинників, які поглиблюють ці зміни (інфекція, стрес, анемія, шкідливі екологічні фактори та ін.).

Вивчення імунологічного статусу жінок із лейоміомою матки показало відсутність суттєвих зрушень у складі лімфоцитів крові. У той же час відмічено зменшення показників місцевого імунітету. Відзначена активація інтерлейкінів у вагітних із ЛМ. У разі невиношування продукція прозапальних цитокінів переважає над продукцією протизапальних. Результати аналізу показників бактеріальної контамінації пологових шляхів свідчать про наявність патогенної та умовно-патогенної флори у дво- та трьохвидових асоціаціях у 81 % вагітних із лейоміомою матки. Найбільш частими представниками мікрофлори є стафілокок, стрептокок, а в складі асоціацій – кишкова паличка, клебсієла, гриби роду Candida. Концентрація їх досягала lg 4,2 – lg 5,3 КОЕ/мл. Бактеріальний вагіноз виявляють у 22 % у II триместрі вагітності. Анаеробна мікрофлора у вагітних представлена пептострептококами, пептококами або бактероїдами. Отже, у вагітних з лейоміомою матки мають місце хронічна вірусна інфекція та значне бактеріальне забруднення статевих шляхів.

У вагітних з лейоміомою матки великих розмірів необхідно проводити дослідження рівня прогестерону в плазмі крові та в разі зниження показників цього гормону або за клінічної й ультразвукової картини загрози передчасних

пологів, обов’язково призначати сучасні гестагени – за даними доказової медицини найбільш ефективними на сьогоднішній день є різні фармакологічні форми мікронізованого прогестерону – інтравагінальна, пероральна і сублінгвальна. Добова доза мікронізованого прогестерону не має перевищувати 600 мг. Крім гестагенів, з метою терапії загрози переривання вагітності застосовують препарати магнію (добова доза - 450мг), інгібітори синтезу простагландинів, препарати токолітичної дії, конкурентні інгібітори окситоцинових рецепторів та інші препарати, дія яких спрямована на пролонгування вагітності і поліпшення фетоплацентарного кровотоку [80, 171, 172].

Ускладнення вагітності в ІІІ триместрі.

У ІІІ-му триместрі вагітності в жінок з ЛМ доволі часто спостерігають порушення функції плацентарного комплексу, що може стати причиною СЗРП, дистресу плода, передчасного відшарування плаценти, передчасних пологів. УЗД дозволяє своєчасно виявити можливі відхилення перебігу вагітності за лейоміоми матки і провести їх корекцію. При цьому слід пам'ятати, що збільшення товщини плаценти при вузлах, як прояв її компенсаторно-пристосувальних властивостей продовжується безпосередньо до терміну пологів. Крім того, саме в ІІІ триместрі спостерігається персистенція плаценти: процес зміни розташування плаценти і лейоміматозного вузла один відносно іншого.

У ІІІ триместрі товщина плаценти у вагітних із лейоміомою становила 36,9 0,7 см проти 27,9 0,6 см у здорових вагітних. Гіпоплазію діагностовано в 29 % жінок із лейоміомою. Передчасне «старіння» плаценти спостерігалось у 25,7 % обстежених із лейоміомою. Як один із компенсаторних механізмів можна розглядати процес персистенції плаценти: зміна її розташування щодо вузлів. Звичайно це явище спостерігається в терміні 30–35 тижнів вагітності, коли відбувається максимальне розтягнення матки, і є наслідком розгортання нижнього сегмента матки. Ретельне спостереження за вагітними з ЛМ дозволило

виявити наявність плацентарної недостатності в 54,5 % обстежених і вжити своєчасних заходів у разі дистресу плода, синдрому затримки росту плода, попередження передчасних пологів, відшарування плаценти відповідно до існуючих протоколів, затверджених МОЗ України [173].

Тяжким специфічним ускладненням вагітності за лейоміоми матки є порушення кровообігу у вузлах, що супроводжується вираженим лімфостазом. Ці порушення пояснюються, по-перше, механічними чинниками (стискання, перекручування), по-друге, вегетосудинним та гемодинамічними змінами. Наслідком можуть бути ішемія, венозний застій, чисельні тромбоутворення у вузлах. Дистрофічні зміни лейоміоматозних вузлів проявляються набряком, крововиливом, дегенерацією, некрозом, гіаліновим переродженням, чому сприяє можливе збільшення розмірів пухлини під час вагітності. Збільшення розмірів вузлів під час вагітності залежить також і від збільшення внутрішньоматкового тиску (внаслідок росту плода і матки), набряку, що сприяє перетисканню, зміщенню кровоносних судин, які живлять пухлину. Негативним наслідком цих процесів можуть бути некробіотичні зміни у вузлах ЛМ. Клінічним проявом цих патологічних процесів є больовий синдром.

Таким чином, III триместр вагітності у жінок з ЛМ може ускладнюватися:

- загрозою передчасних пологів;
- пізнім гестозом;
- СЗРП;
- ФПН;
- біль в зоні лейоматозних вузлів;
- передчасним відшаруванням плаценти;
- анемією;
- помірним багатоводдям або вираженим маловоддям.

Анемія – один із найпоширеніших станів, що трапляються у жінок із лейоміомою матки. Це ускладнення трапляється у 50-80% хворих, скерованих на планову операцію, що розглядається як фактор ризику розвитку ускладнень у

періопераційному періоді. Однією з основних причин розвитку анемії у хворих на лейоміому матки є підвищення менструальної крововтрати, аж до маткових кровотеч [174- 176]. ЗДА має несприятливий вплив протягом гестаційного періоду, пологів, впливає на стан плода та новонародженого. [176]

На думку низки авторів, лейоміома матки супроводжує розвиток реакції системної запальної відповіді, що призводить до вироблення гепсидину, який блокує всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті й тим самим сприяє розвитку анемії [177, 178]. Більшість вагітних мають хронічний латентний дефіцит заліза, який тривалий час залишається недіагностованим, оскільки немає виражених клінічних симптомів і організм добре пристосований до нього. Вміст заліза і феритину в сироватці крові під час вагітності знижується в результаті збільшення об'єму плазми і підвищення загальної залізозв'язувальної здатності (ЗЗЗ), також знижується відсоток трансферину. Підвищені потреби лише частково врівноважуються підвищеним всмоктуванням у кишечнику та мобілізацією запасів заліза. Якщо запаси заліза частково або повністю вичерпані на початку вагітності, що спостерігається при частих і/або рясних менструаціях при ЛМ, дефіцит заліза до моменту пологів може бути відносним або абсолютним. До 50–60% жінок не мають достатніх запасів заліза під час вагітності [179, 180], що пов’язано з несприятливими перинатальними наслідками.

Ступінь тяжкості ЗДА діагностується на підставі зниження концентрації гемоглобіну: норма- ≥110 г/л у I та III триместрі вагітності, та ≥105 г/л – для II триместру вагітності, легкий ступінь при зниженні гемоглобіну до 100-109 г/л (105 г/л – для II триместру вагітності), середній – до 70-99 г/л, тяжкий – меньше 70 г/л і <100 г/л – у післяпологовому періоді [181]. Рівень гемоглобіну необхідно обов’язково визначати під час взяття на облік і повторно приблизно на 28-му тижні гестації.

1.3. Перебіг пологів і післяпологового періоду у жінок з лейоміомою матки

Лейоміома матки вже давно розглядається клініцистами як фактор, що призводить до несприятливих репродуктивних наслідків, починаючи від зачаття і закінчуючи пологами. Однак, незважаючи на поширену думку про те, що лейоміома заважає репродуктивній функції, напрочуд мало якісних досліджень, присвячених цій проблемі, і ще менше тих, які вивчали б цінність втручання за допомогою випробувань лікування.

Лейоміому матки відносять до доброякісних пухлин матки, яка ускладнює перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, а вагітних з ЛМ матки відносять до групи високого ризику розвитку ускладнень перинатального періоду як з боку жінки, так і з боку плода.

З іншого боку прогресування вагітності й ріст матки можуть призвести до збільшення розмірів лейоматозних вузлів і порушення їх трофіки з розвитком больового і геморагічного синдромів, що потребує ургентного розродження й подальшого хірургічного лікування.

Особливої уваги потребує також психоемоційний стан жінки в зв'язку з наближенням терміну пологів. Мають місце підвищена емоційність, дратівливість, відчуття невпевненості. Саме тому, дуже важливим є психологічна підтримка вагітної з ЛМ родиною і медичними працівниками, а в деяких випадках психологічна допомога профільного спеціаліста – психолога.

Найбільш часті ускладнення під час пологів у жінок з ЛМ:

1.Лейоміома і скоротлива діяльність матки

Ритмічні скорочення матки (так звана маткова перистальтика) були виявлені у внутрішній третині міометрія як у вагітних, так і невагітних, у перед- і постменопаузі за допомогою трансвагінального УЗД [182]. У невагітних результати клініко-експериментальних досліджень з використанням внутрішньоматкових мікродатчиків до і після міомектомії свідчать, що ЛМ може порушувати спонтанні скорочення матки і її здатність реагувати на окситоцин і вазопресин, що у 70% пацієнток відновлюється після міомектомії [183]. Кінематична оцінка скорочення матки при проведені МРТ у невагітних показала

часткове порушення маткової перистальтики у випадках субмукозної лейоміоми, що може спричиняти дисфункцію скоротливої діяльності матки і бути пов'язане з втратою вагітності у хворих із субмукозними вузлами. У той самий час у пацієнток з інтрамуральними та субсерозними лейоміомами порушень маткової перистальтики виявлено не було [185]. З урахуванням цих даних були запропоновані два можливих пояснення: міома може фізично перешкоджати поширенню хвиль скорочень у всій матці і що у міомі відсутні простагландинові рецептори, що впливає на ефект простагландинів стосовно фізіологічних скорочень матки.

Зрозуміло, що подібне зниження сили скорочень матки або порушення узгодженого поширення скорочувальних хвиль може виникнути під час пологів і призвести до дисфункції пологової діяльності [64, 183]. Одне популяційне дослідження з Ізраїлю з проспективним збором даних вивчало це питання. Автори виявили значне збільшення частоти слабкості пологової діяльності у першому періоді пологів у жінок з лейоміомою матки [101]. Коронадо зі співавторами дослідили частоту дискоординації пологової діяльності на тлі ЛМ і виявили підвищене відношення шансів цієї акушерської патології в основній групі – 1,85 (95% ДІ: 1,65-2,18) [83].

Таким чином, лейоміома матки призводить до порушень пологової діяльності й кількості абдомінального розродження та інструментальних вагінальних пологів.

Загальний клінічний досвід свідчить, що матки з лейоміомою реагують на використання окситоцину не менше, ніж матки без вузлів. Однак, є повідомлення про високу частоту ускладнень третього періоду пологів, повязаних із затримкою відділення і виділення плаценти та масивними післяпологовими кровотечами (OR – 4,0; 95% ДІ – 2,2 до 6,7) [186] при великих або множинних ЛМ, які заважають ефективному скороченню міометрія та істотно знижують фізіологічну активність матки в третій період пологів.

2.Надмірна крововтрата в пологах.

Два ретроспективні рандомізовані дослідження вивчали проблему крововтрати в пологах, і обидва показали більшу втрату крові в пологах за наявності лейоміоми [81, 82]. В обох дослідженнях надмірна крововтрата спостерігалася лише у жінок із вузлами діаметром більше 5 см. У жінок з великими розмірами лейоміоми в одному дослідженні було виявлено підвищення необхідності проведення гемотрансфузій порівняно з контрольною групою. [82], а також було встановлено пряму корелятивну залежність між розмірами ЛМ і необхідністю проведення гемотрансфузії.

3.Післяпологові кровотечі.

П'ять РКД вивчали аспекти взаємозв'язку між лейоміомою матки та кровотечами після пологів. Двоє з них виявили, що післяпологові кровотечі частіше зустрічаються у жінок з лейоміомою матки [66, 186], використовуючи великі популяційні бази даних. [101]. В одному РКД було встановлено вищий рівень післяпологових кровотеч у породіль з великими розмірами вузлів [40], а в другому – більш часті гемотрансфузії за наявності великих лейоматозних вузлів (> 5 см) [82]. Крім того, тип вузла може також відігравати значну роль: більшу крововтрату спостерігали за інтрамуральної лейоміоми [186] або з шийково-перешийковою локалізацією вузла на відміну від інших локалізацій [84].

4.Хоріоамніоніт та ендоміометрит.

Лише одна дослідницька група вивчала частоту хоріоамніоніту у вагітних жінок ЛМ [36]. За 10-річного ретроспективного дослідження не було різниці в частоті хоріоамніоніту між групами. Ці ж автори досліджували рівень ендоміометриту в даного контингенту породіль [64]. Було встановлено статистично не значиму тенденцію до збільшення кількості інфекційних ускладнень у породіль, хворих на лейоміому матки порівняно з контролем.

5.Placenta Praevia.

Лейоміома матки збільшує частоту виникнення Placenta Praevia, особливо, коли лейоматозний вузол деформує матку і розміри вузла перевищують 5 см. Проведений мета-аналіз досліджував взаємозв’язок між ЛМ і вірогідністю

передлежання плаценти і було встановлено, що тенденція зростає (OR = 3,53, 95% ДІ: 1,02–6,05) за наявності лейоміоми матки [168].

6.Відшарування плаценти.

Спостерігається значне збільшення частоти відшарування плаценти, яке залежить від розташування лейоміоми у місці імплантації плідного яйця і локалізації плаценти за даними мета-аналізу. (OR = 2,63, 95% ДІ: 1,38–3,88) [168].

7.Гістеректомія.

У двох РКД вивчали частоту операції кесаревого розтину в жінок з ЛМ, в одному з яких було виявлено 18-кратне збільшення частоти абдомінального розродження (5,3% проти 0,3% у контрольній групі) [172], а в другому – у 75 разів (2,9% проти 0,04%) [187].

8. Одним з рідких ускладнень є фіксована ретроверсія з тазовим ущемленням вагітної матки за наявності лейоміоматозного вузла великого розміру по задній стінці матки. Як правило, навіть якщо вагітна матка знаходиться в ретрофлексії, положення змінюється після 12 тиж вагітності. Однак маса і локалізація вузла великого розміру на задній стінці матки може перешкодити „виходу" матки з порожнини малого таза. Збільшення вагітної матки при розташуванні ЛМ на передній стінці в ділянці перешийка може спричинити елонгацію шийки матки з розтягуванням шийки сечового міхура, що призводить до затримки сечі. Зазвичай, повний сечовий міхур виявляють під час клінічного обстеження та УЗД. Однак слід пам'ятати, що для вирішення даної проблеми необхідно використовувати відповідної довжини гнучкий катетер Фолея, щоб забезпечити відтік сечі.

9. Рідкісним ускладненням субсерозних лейоміом може бути приростання чепця з розвитком альтернативних джерел кровопостачання і утворенням так званої паразитуючої ЛМ. У літературі є повідомлення про хірургічні ускладнення, спричинені даним типом вузла поза вагітністю, однак на сьогодні відсутні аналогічні повідомлення про період вагітності [188, 189]. За відсутності

симптомів даний тип лейоміоми під час вагітності не потребує будь-якого втручання і може бути діагностований тільки під час оперативного розродження.

При відсутності життєвих показань до оперативного втручання, оптимальним терміном його виконання є 16-22 тижні вагітності. В екстренній ситуації оперативне втручання виконують в будь-який термін вагітності.

Слід відмітити, що консервативна міомектомія під час вагітності має певні особливості, що пов'язано з наявністю розширеної судинної сітки, високим ризиком підвищеної крововтрати, необхідністю більш ретельного формування рубця, що буде здатним витримати подальший ріст вагітної матки [190, 191].

Ризик втрати плода при конс. міомектомії є мінімальним, якщо товщина міометрія між нижнім полюсом вузла і порожниною матки перевищує 0,5-0,7 см [191].

Найчастіше несприятливий перебіг пологів спостерігається у вагітних із аномаліями пологової діяльності на тлі ЛМ з структурними та функціональними змінами міометрію. Певною мірою ця патологія зумовлена і нейроендокринними змінами, що мають місце за лейоміоми матки. Порушення з боку плаценти частіше спостерігають за інтрамурального (тип 2-5) або субмукозного розташування вузла.

Ведення пологів через природні шляхи потребує постійного контролю за характером пологової діяльності й станом плода.

Відмічено, що при невеликих розмірах лейоміоми тіла матки перший і другий періоди пологів протікають без виражених відхилень, але в цієї групи вагітних, особливо при стимуляції пологів з використанням окситоцину, можлива гіпердинамічна реакція міометрія, що може бути небезпечно для плода, а також дегенеративні і некротичні зміни у вузлах [192- 194]. За патологічних відхилень перебігу пологів або порушень трофіки лейоматозного вузла показана операція кесаревого розтину з проведенням консервативної міомектомії або гістеректомії без придатків матки.

Незаперечний той факт, що ЛМ, особливо субмукозна, підвищує ризик виникнення післяпологових кровотеч, який зростає до 11-17 %, якщо плацента локалізується в області вузла. При цьому кровотеча може бути настільки інтенсивною, що буде потрібно гістеректомія [195- 197].

Залишається вельми актуальним пошук нових і удосконалення колишніх методів проведення хірургічного лікування у зв'язку з необхідністю розширення свідчень до органозберігаючих операцій на матці, що забезпечують збереження репродуктивної функції, гомеостазу, що, поза сумнівом, поліпшить показники віддалених результатів [198- 201].

Об'єм хірургічного втручання під час вагітності представляє різні варіанти – від енуклеації окремих вузлів до радикальної операції видалення матки і придатків. Найбільш щадною операцією є енуклеація вузлів лейоміоми, яка може бути виконана в будь-якому терміні вагітності, але переважно після утворення і становлення функції плаценти, тобто після 16 тижнів вагітності. Існує думка, що можна видаляти лише субсерозні вузли, доступні для дбайливого втручання, спроби видалення інтерстиціальних вузлів не можна визнати задовільними [202- 207].

Наявність сучасних методів діагностики і лікування дозволяють розширити можливості терапії лейоміоми матки із збереженням репродуктивної функції жінки. Проте, ще далеке від свого рішення питання про остаточну роль статевих гормонів в механізмі розвитку цього поширеного захворювання і можливості хірургічної корекції репродуктивної функції при лейоміомі матки, а проведення консервативної міомектомії під час вагітності, залишаються предметом вивчення і дискусій.

У жінок з ЛМ обтяжений перебіг вагітності і пологів визначає більш високу частоту хірургічних втручань в пологах. Кесарів розтин у разі наявності лейоміоми матки великих розмірів нерідко закінчується розширенням об`єму оперативного втручання до міомектомії, або гістеректомії [208].

Показаннями до кесаревого розтину у жінок з лейоміомою матки в плановому порядку є наступні [173, 190, 209]:

1. Наявність вузлів в ділянці нижнього сегмента матки, які перешкоджають процесу розкриття шийки матки і просуванню плода пологовими шляхами.

2. Наявність множинних міжм'язових вузлів або великої лейоміоми (діаметром 10 см і більше).

3. Рубець на матці після міомектомії з проникненням в порожнину матки, та при неможливості оцінити його спроможність, особливо після міомектомії лапароскопічним доступом.

4. Порушення живлення вузла, що призводить до вторинних змін у вузлах пухлини, які після пологів через природні пологові шляхи можуть піддатися некротичним змінам.

5. Підозра на малігнізацію або некроз лейоматозного вузла (швидкий ріст пухлини, великі розміри, м'яка консистенція, локальна болючість, анемія).

6. Підозра на перекрут вузла на ніжці.

7. Поєднання ЛМ з іншим захворюваннями та ускладненнями вагітності, які є показанням до кесаревого розтину.

Показання до проведення міомектомії під час операції кесарів розтин:

1.Субсерозні вузли на тонкій основі в будь-якій доступній локалізації.

2.Субсерозні вузли на широкій основі.

3. Великі (більше 10 см) вузли в кількості не більше 5.

4. Розташований інтрамурально або з центрипетальним ростом вузол розмірами більше 10 см (не більше одного вузла).

5. Достатній доступ до вузла різної локалізації, виключаючи інтрамуральні з розмірами менше 5 см.

6. Вторинні зміни в одному з вузлів [190, 209, 210].

Показання до гістеректомії під час кесаревого розтину в жінок з лейоміомою матки [190, 210]:

1. Множинна лейоміома матки з низьким розташуванням вузлів у жінок пізнього репродуктивного віку при неможливості проведення консервативної міомектомії.

2. Малігнізація вузла, що підтверджена гістологічно під час операції.

3. Необхідність одночасного видалення додатків матки (пухлини яєчників, тубооваріальні утворення).

4. Рефрактерна кровотеча на тлі лейоміоматозних вузлів.

У кожному випадку ЛМ треба, за можливості, намагатися зберегти репродуктивний орган.

Висновок до розділу. Незважаючи на значний обсяг досліджень з даної проблеми, причини виникнення та прогресування росту лейоміоми матки залишаються до кінця не з'ясовані. Залишаються дискусійними питання проведення конс. міомектомії під час кесаревого розтину, відсутня уніфікована методика проведення конс. міомектомії під час кесаревого розтину, а також не встановлено взаємовпливу перебігу вагітності і лейоміоми матки за певних видів локалізації вузлів. У зв'язку з вищевикладеним, питання розробки алгоритмів ведення вагітності та розродження вагітних за різних типів і розмірів лейоміоми матки в поєднанні з проведенням реконструктивно-пластичних операцій і перев’язуванням магістральних судин матки (для зменшення об’єму крововтрати та збереження репродуктивної функції) – є на сьогоднішній день досить актуальною проблемою, яка потребує проведення клінічних досліджень.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

Голяновський О, Супрунюк К, Фролов С. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: ведення вагітності та розродження (Огляд літератури). РЗЖ [інтернет]. 03, Травень 2021;(3):48-56.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та групи дослідження

Дослідження проводили на 4 клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика впродовж - 2019-2023 рр. Основна клінічна база – Київський обласний перинатальний центр – III рівня надання акушерсько- гінекологічної допомоги, а три інші – II рівня надання акушерсько-гінекологічної допомоги на базі центральних районних лікарень м. Вишгород, м. Боярка та Ніжинського міського пологового будинку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових та медичних досліджень за участю людини», порядків та стандартів надання медичної допомоги, що діють, та іншим застосованим регулятивним вимогам до проведення клінічних досліджень та спостережних програм в Україні. Всі наші клінічні дослідження повністю відповідають нормам біоетики, що підтверджено протоколом засідання комісії з питань етики від 26.12.2020 року №4 .

Участь жінок була виключно добровільною, усіх жінок було проінформовано про конфіденційність інформації, яку ми отримували у ході нашого дослідження. Усі процедури здійснено після отримання інформованої згоди пацієнток на проведення додаткових методів дослідження.

Відповідно до поставлених мети і завдань, дослідження було проведено у чотири етапи (див. *Додаток 1)*.

Першим етапом роботи було мультицентрове, ретроспективне дослідження, випадок- контроль, яке заключались в аналізі історій пологів, амбулаторних поліклінічних карт та обмінних карт вагітних жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні та народили у пологових відділеннях на 4 клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 за період з 2019 по 2021

роки з метою визначення найбільш частих ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у вагітних із ЛМ відносно вагітних без даної патології. Загалом проаналізовано 1684 історії вагітності та пологів (облікова форма № 096/о).

Провівши ретроспективне дослідження та визначивши найбільш значущі негативні прогностичні фактори впливу ЛМ на вагітність та впливу вагітності на ЛМ, було доцільним провести власне дослідження з метою корекції встановлених ускладненеь під час ретроспективного дослідження. Результати, аналіз та висновки проспективного дослідження наведено в розділі 3. Вивчали: вік менархе, гінекологічний та акушерський анамнез, включаючи інформацію про вагітності, пологи та їх особливості.

На *другому етапі* було розроблено комплекс лікувально- профілактичних заходів, щодо попередження та лікування ускладнень, які виявили за даними ретроспективного дослідження.

Третім етапом було мультицентрове, проспективне, клінічне дослідження, випадок- контроль, у яке було залучено 111 вагітних із ЛМ більше 5 см тип 3-6 за FIGO та 50 вагітних без ЛМ у тих самих термінах вагітності.

Під час огляду вивчалася репродуктивна функція: вік менархе, гінекологічний та акушерський анамнез, включаючи інформацію про вагітності, пологи та їх особливості. Окремо з’ясовувалися дані про перенесені та наявні соматичні захворювання, тип, локалізацію та розмір лейоміоматозного вузла/-ів за даними УЗД, тривалість захворювання, гормональний фон та загальноклінічні обстеження. Визначалися антропометричні дані (зріст, маса тіла).

Результати, аналіз та висновки проспективного дослідження наведено в розділі 4.

І на *завершальному -IV- етапі* проводили оцінку ефективності розробленого нами комплексу, аналіз результатів власних досліджень та впровадження їх в практику.

Критеріями ефективності терапії було зниження частоти ускладнень під час вагітності та у пологах згідно даних ретроспективного дослідження, зниження частоти виконання кесаревого розтину, зменшення об'єму загальної крововтрати, зменшення ризиків для плода, зменшення частоти гістеректомій та збереження репродуктивної функції у жінок із ЛМ, профілактика розвитку гнійно-запальних та геморагічних ускладнень.

Дизайн дослідження представлено у *Додатку 1*.

У ретроспективному дослідженні пацієнток було розподілено на наступні клінічні групи (див. *Додаток 2*):

I група (основна група) – 63 історії вагітності та пологів вагітних із лейоміомою матки, яких було поділено в залежності від локалізації вузла/ -ів на:

Ia – вагітні з інтрамуральною ЛМ (n=21);

Ib – вагітні з субмукозною ЛМ (n=9);

Ic – вагітні із субсерозною ЛМ (n=33).

II група (контрольна група) – 1621 історії вагітності та пологів вагітних без лейоміоми матки.

Були проаналізовані наступні клінічні характеристики і ускладнення перебігу вагітності та пологів: вік матері, ІМТ, куріння, вживання алкоголю, термін вагітності в пологах, паритет і кількість вагітностей, ГЦД, ЦД, ГРУВ, передчасні пологи, кесарів розтин, тазове передлежання, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), передлежання плаценти, відшарування плаценти, ППК і НМТ.

У проспективному дослідженні пацієнток було розподілено на наступні клінічні групи (див. *Додаток 3*):

III група (основна група) — вагітних із ЛМ >5 см (тип 3-6 за FIGO) ведення вагітності та пологів у яких було проведено за запропонованою нами персоналізованою методикою та методикою проведення КР із КМЕ, (n= 70);

IV група (група порівняння) – вагітних із ЛМ >5 см (тип 3-6 за FIGO), ведення вагітності та пологів яких було проведено за загальноприйнятою

методикою. Даній групі вагітних у разі розродження шляхом кесаревого розтину проводилась традиційна конс. міомектомія з профілактикою геморагічних ускладнень згідно наказу МОЗ України №205 від 24.03.2014, (n= 41) ;

V група (контрольна група) – вагітних без гінекологічної та соматичної патології. Даній групі вагітних у разі розродження шляхом кесаревого розтину проводилась згідно наказу МОЗ України №205 від 24.03.2014 (n= 50).

У ході дослідження було проведено аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок, наявності ускладнень під час вагітності та пологів, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень, що дало змогу виявити фактори ризику такого ускладнення, як лейоміома матки.

У процесі роботи були використані наступні критерії включення:

- вагітність з лейоміомою матки;
- репродуктивний вік жінок (18-40 років);
- одноплідна вагітність;
- бажання та наявність інформованої згоди пацієнтів на комплексне обстеження та оперативне лікування.

До критеріїв невключення були віднесені:

- відмова пацієнтів від участі в дослідженні;
- вік пацієнта до 18 та більше 40 років;
- багатоплідна вагітність;
- поєднання вагітності з лейоміомою матки та аденоміозом, раком шийки матки, кістою яєчника;
- наявність тяжкої екстрагенітальної патології, яка може впливати на виконання оперативних втручань та інтерпретацію даних;
- непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовуватимуться в дослідженні;
- наявність у вагітної нейропсихічної патології, яка може впливати на комплаєнс між пацієнтом та лікарем.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

• відмова від подальшої участі пацієнта на будь-якому етапі дослідження;

• невиконання пацієнтом рекомендацій.

Об'єктом дослідження були лейоміома матки, ускладнення перебігу вагітності та пологів та післяпологові кровотечі. *Предметом дослідження* були перебіг вагітності у жінок із лейоміомою матки, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, гормональний баланс, удосконалена операція кесаревого розтину з консервативною міомектомією, ультрасонографічні показники інволюції матки після КР із КМЕ.

2.2. Методи дослідження

За даними ретроспективного дослідженні (облікова форма № 096/о) всі вагітні жінки отримували регулярний допологовий догляд: один раз на місяць до 28 тижня, кожні два тижні між 28-36 тижнями, раз на тиждень після 36 тижня. Було отримано всі дані щодо ведення вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого включаючи дані лабораторних досліджень, ультразвукових досліджень шляхом ретельного аналізу медичної документації. Зібрані дані також включали ускладнення перебігу вагітності, метод розродження, материнські та перинатальні наслідки. Крім того, звертали увагу на шкідливі звички у вагітних, а саме тютюнопаління та вживання алкоголю. Передчасні пологи вважали такими, які відбувалися між 22 і 36^{+6} тижнями вагітності. Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) вважали, як аномальну толерантність до глюкози різного ступеня, яку виявляють вперше під час вагітності. Діагностичним критерієм ГЦД є рівень глюкози в крові під час голодування та протягом першої години та другої години після перорального тесту на толерантність до глюкози (ОГТЦ), з граничними значеннями 5,1, 10,0 і 8,5 ммоль/л відповідно. Цукровий діабет (ЦД) діагностували у вагітних жінок із наявним цукровим діабетом I або II типу. Гіпертензивні розлади, що ускладнювали перебіг вагітності (ГРУВ) включали гестаційну гіпертензію,

прееклампсію, еклампсію та хронічну артеріальну гіпертензію. Післяпологову кровотечу (ППК) визначали як крововтрату понад 1000 мл під час кесаревого розтину та понад 500 мл після вагінальних пологів. Немовля з низькою масою тіла при народженні (НМТ) – маса тіла доношеного новонародженого менше 2500 г.

Усі вагітні проходили детальне ультразвукове обстеження у 18-22 тижнів. Також було зібрано детальні дані щодо типу, розмірів, кількості та локалізації лейоміоматозних вузлів під час ультразвукового дослідження. До групи ЛМ входили вагітні, у яких був хоча б 1 лейоматозний вузол. До контрольної групи увійшли вагітні, в яких за даними УЗД не було виявлено ЛМ. Були проаналізовані наступні клінічні характеристики і ускладнення перебігу вагітності та пологів: вік матері, ІМТ, куріння, вживання алкоголю, термін вагітності в пологах, паритет і кількість вагітностей, ГЦД, ЦД, ГРУВ, передчасні пологи, кесарів розтин, тазове передлежання, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), передлежання плаценти, відшарування плаценти, ППК і НМТ. Усі дані були записані на паперовому бланку, після чого були занесені в електронну базу даних. Анонімне використання цих даних для дослідницьких цілей було раніше схвалено, тому індивідуальна інформована згода не була потрібна. Ми отримали всю клінічну інформацію, ознайомившись з даними, що були в клінічній документації вагітних ретроспективно. Обробку даних проводили з використанням багатоетапної стратифікованої випадкової вибірки.

У ході проспективного дослідження стало вивчення клінічних. Лабораторних, інструментальних характеристик груп. Оцінювали ефективності запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу для вагітних з ЛМ в залежності від способу розродження та об'єму оперативного втручання.

Методи обстеження, які були застосовані в дослідженні – безпечні для матері і плода та достатньо інформативні. Для обстеження всіх пацієнток було використано однакові методики та одні й ті ж апарати, що виключає вплив можливої помилки на достовірність результатів дослідження.

Всім пацієнткам проводився збір акушерського та гінекологічного анамнезу, вивчалися виписки з індивідуальних карт попередніх вагітностей та пологів (форма №111), виписки з пологового будинку (форма №113), обмінні карти, історії пологів та історії розвитку новонародженого (форма №097). Було проведено ретельний аналіз попередніх УЗД щодо наявності ЛМ, кількості, локалізації, розмірів, кровопостачання та відношення щодо плаценти та плідного яйця. Було проведено ретельний аналіз репродуктивного здоров'я жінок, наявності шкідливих звичок, соматичного та гінекологічного анамнезу, перенесених операцій та перебігу післяопераційного періоду. Звертали увагу на перебіг попередніх вагітностей та пологів, загрози переривання вагітності, інфекційно-запальні процеси органів малого тазу, загрози передчасних пологів, кількість попередніх штучних абортів або мимовільних викиднів, ППК.

Усім вагітним проводили загальний огляд з метою оцінки стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної та нервової систем. Проводили фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску та пульсу, антропометричні вимірювання, зовнішнє та внутрішнє акушерські дослідження.

Для виявлення дефіциту або надлишку ваги згідно з рекомендаціями ВООЗ використовували *індекс маси тіла (ІМТ)* за Кетле – величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла і його росту. ІМТ – є частка від ділення маси тіла (в кілограмах) на довжину тіла (в метрах), зведену в квадрат. При нормальній масі тіла жінки індекс дорівнює 18,5-24,9; при дефіциті ваги – менше 18,5; при надлишку становить 25,0-29,9 [51].

Застосовували формулу Негеле для визначення передбачуваної дати пологів: перший день останніх місячних – 3 місяці + 7 днів та данні УЗД першого скринінгу та термін вагітності при постановці на облік у жіночій консультації.

Проводилось зовнішнє акушерське дослідження для визначення передлеглої частини, вид та позицію, аускультацію серцебиття плода, кардіомоніториг плода, вимірювання висоти стояння дна матки та окружності живота. При внутрішньому акушерському дослідженні проводили оцінку стану

шийки матки за шкалою Бішопа, де оцінка 0-2 бали – шийка «незріла», 3-5 балів – «недостатньо зріла», ≥6 балів – шийка «зріла».

Жінкам обох груп проводили клініко-лабораторне обстеження у перед- та післяопераційному періодах з метою оцінки стану, виявлення розвитку ускладнень та контролю за ефективністю лікування. Лабораторні методи дослідження використовували в стандартному обсязі. При поступленні в акушерський стаціонар призначали обстеження: загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули та ШОЕ, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення групи крові та резус-фактора, загальний аналіз сечі, стан біоценозу піхви.

Для встановлення діагнозу загрози переривання вагітності використано показники: скарги вагітної, клінічні дані та ультразвукові дослідження (УЗД).

Методи оцінки об'єму крововтрати

Об'єм крововтрати виміряли гравіметричним методом (шляхом зважування, забрудненого кров'ю операційного матеріалу), а також за кесаревого розтину додатково використовували об'ємний метод, який полягав у збиранні крові в спеціальний контейнер. Гравіметричний метод вимірювання об'єму крововтрати є простим у виконанні, доступним, має високу чутливість та залишається одним з інформативних [211, 212]. Однак даний метод дає похибку в межах 4,0±2,7% [213], так як під час КР відбувається вилиття навколоплідних вод, що може повпливати на розрахунок об'єму крововтрати.

Об'єм крововтрати визначався після зважування серветок, які просочені кров'ю, за методом Лібова:

Об'єм крововтрати = В/2 * 15% (при крововтраті менше 1000 мл) або

Об'єм крововтрати = В/2 * 30% (при крововтраті більше 1000 мл), де В – вага серветок.

Лабораторні методи дослідження

Лабораторні методи дослідження вагітним обох груп застосовували в стандартному обсязі. Із 12 тижнів вагітності в жіночих консультаціях обстежені

згідно МОЗ України №417 від 15.07.201, що включало: загальний аналіз крові, група крові та резус фактор, загальний аналіз сечі, кров на хронічні інфекції, носійство HBsAG, реакція Вассермана та аналіз на ВІЛ інфекцію.

Для встановлення залізодефіцитної анемії (ЗДА) визначали гемоглобін (Hb) і феритин на 28-му тижні вагітності та після терапії, за допомогою хемілюмінесцентного методу з використанням аналізатора «Immulite® 2000 XPi» (Siemens Healthcare, Німеччина), а також автоматизованого підрахунку на гематологічному аналізаторі.

Статеві гормони яєчників та гормони фетоплацентарного комплексу (естрадіол, прогестерон та хоріонічний гонадотропін) визначали хемілюмісцентним методом з використанням аналізатора Immulite® 2000 XPi (Siemens Healthcare, Німеччина).

Через 24 години після операції та на третю добу проводили ЗАК з визначенням лейкоцитарної формули та ШОЕ, біохімічний аналіз крові, коагулограму, загальний аналіз сечі, Hb та феритин.

Апаратні методи дослідження

Ультразвукове дослідження- високоінформативний, безпечний та неінвазивнимй методом, який широко використовується в акушерській практиці в період вагітності та для контролю за перебігом інволюційних процесів в матці.

Усім вагітним УЗД здійснено за допомогою апарату «IMAGIC Agile» конвексним датчиком 3,5 Мгц та за допомогою трансвагінального датчика з частотою 4-8 МГц. Обстеження проводили при постановці на облік та скринінг I, II та III триместрів під час вагітності. Оцінено збудливість матки, локалізацію плаценти, її розмір, наявність патологічних змін, розміри, тип і розташування лейоміоматозного вузла, фетометрія плода відповідно до показників гестаційного віку, розраховували передбачувану масу плода, об’єм навколоплідних вод, доплерометрія артерії пуповини.

У післяпологовому періоді оцінювали темпи інволюції матки після пологів, а саме розташування матки, її контури, розміри (довжина, ширина, передньо-

задній розмір), об’єм, ехоструктуру та ехогенність міометрія передньої стінки матки у ділянці шва, стан післяопераційного шва на матці. При вимірюванні розмірів матки визначали такі параметри – довжина тіла матки, передньо-задній розмір (товщина тіла матки), поперечний розмір (ширина тіла матки). УЗ апаратом автоматично проводилось розрахування об’єму матки за трьома лінійними показниками (довжина, передньо-задній розмір та ширина матки). Передбачувану масу плода визначали за даними ультразвукової фетометрії.

Методи оцінки новонароджених

У дослідженні всі новонароджені діти оцінювались неонатологами відразу після пологів за загальноприйнятими неонатологічними методами, а саме вимірювання антрометричних даних та оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар. По центральним таблицям та індексу співвідношення маси до росту (Ponderal Index), за формулою - М=Д*100, де М – маса новонародженого, Д – довжина тіла новонародженого нами проводилась оцінка фізичного розвитку дітей.

Методи статистичної обробки

Для накопичення та систематизації первинних даних і отриманих результатів були використані електронні таблиці Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS. Дані представлені у відсотках або середніх ±SD. Поширеність акушерських ускладнень порівнювалася між вагітними жінками з ЛМ і жінками без ЛМ. Категорійні змінні порівнювали між групами за допомогою хі-квадрат або критерію Фішера. Значення p вважалося достовірним у разі $p < 0,05$. Однофакторний аналіз проводили окремо для оцінки зв’язку між ЛМ та акушерськими ускладненнями. Змінні, які були суттєво пов’язані з результатами двовимірного аналізу ($p < 0,05$), були включені в багатофакторний логістичний регресійний аналіз для визначення взаємозв’язку між ЛМ та ризиками розвитку акушерських ускладнень, а результати представлені як скориговане відношення шансів (OR) з відповідними 95% CI. Для порівняльного аналізу первинних

даних, які відповідали параметрам нормального розподілу, використовували параметричний t-критерій Стьюдента [214]. У разі невідповідності закону нормального розподілу використовували непараметричні методи статистичного аналізу.

Для кожної кількісної характеристики визначали середній рівень показника з оцінкою його варіабельності та статистичної значущості: середня арифметична (M), середньоквадратичне (стандартне) відхилення, середня похибка середньої величини (m) [215]. Для оцінки достовірності різниці показників незалежних сукупностей використовували критерій узгодженості $\chi 2$ Пірсона з поправкою Йейтса на неперервність даних [216]. Для аналізу частотних характеристик якісних параметрів визначали абсолютне число спостережень (n) та розподіл у відсотках (%) [215, 216]. Графічне представлення даних оформлювали за допомогою програми Microsoft Excel 2016.

2.3. Методика проведення кесаревого розтину у жінок з лейоміомою матки

Усім вагітним ОГ, родорозрішення яких завершилось КР, шляхом поперечної лапаротомії за J. Joel-Cohen виконували доступ до черевної порожнини за допомогою монополярного радіохвильового електроскальпеля (апарат «ФОТЕК – ЕА 142»). Поперечним розрізом у нижньому сегменті виконували розріз на матці. Після народження плода і перетину пуповини вводили транексамову кислоту із розрахунку 10 мг/кг маси тіла і карбетоцин 100 мкг внутрішньовенно струминно (повільно!). Після народження посліду порожнину матки тампонували стерильною марлевою серветкою, а на краї рани на матці накладали затискачі. З метою мінімізації крововтрати перед КМЕ проводили часткову деваскуляризацію матки, а саме, перев'язування маткових судин та анастомозу з яєчниковими судинами. По периферії лейоміоматозного вузла вводили розчин терліпресина 0,4 мг на 20 мл ізотонічного розчину NaCl.

За допомогою монополярного радіохвильового скальпеля в межах здорового міометрія проводили КМЕ, а ложе вузла обробляли факелом аргонової

плазми і відновлювали цілісність міометрія окремими вікриловими швами. При виконанні КМЕ контролювали цілісність порожнини матки. Поперечний розріз на матці ушивали безперервним вікриловим швом. Шви на матці обробляли факелом аргонової плазми у режимі «Фульгур» за допомогою апарату "ФОТЕК - ЕА 142".

Проводили дренування черевної порожнини з метою контролю ефективності гемостазу з подальшим пошаровим відновленням передньої черевної стінки. При цьому м'язи, апоневроз та підшкірно-жирову клітковину обробляли пошарово факелом аргонової плазми. На шкіру накладали внутрішньошкірний косметичний шов.

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

3.1. Клінічна характеристика груп

Першим етапом роботи було проведення ретроспективного аналізу історій пологів, амбулаторних поліклінічних карт та обмінних карт вагітних жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні та народили у пологових відділеннях на 4 клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 за період з 2019 по 2021 роки. Загалом проаналізовано 1684 історії вагітності та пологів (облікова форма № 096/о) з метою встановлення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з ЛМ диференційовано в залежності від способу розродження та об'єму оперативного втручання у порівнянні із вагітними без даної патології. Розподіл жінок проведений згідно дизайну дослідження.

Основну групу вагітних з ЛМ склало 63 жінки, що становило 3,7% від загальної кількості пологів. Групу порівняння склали вагітні без ЛМ – 1621 випадок пологів (96,3%). Оцінка основних характеристик лейоматозних вузлів (кількість, розміри, локалізація, тип росту) проводилася методом УЗД та згідно класифікації Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) [199]. Розподіл вагітних представлений на рисунку 3.1.

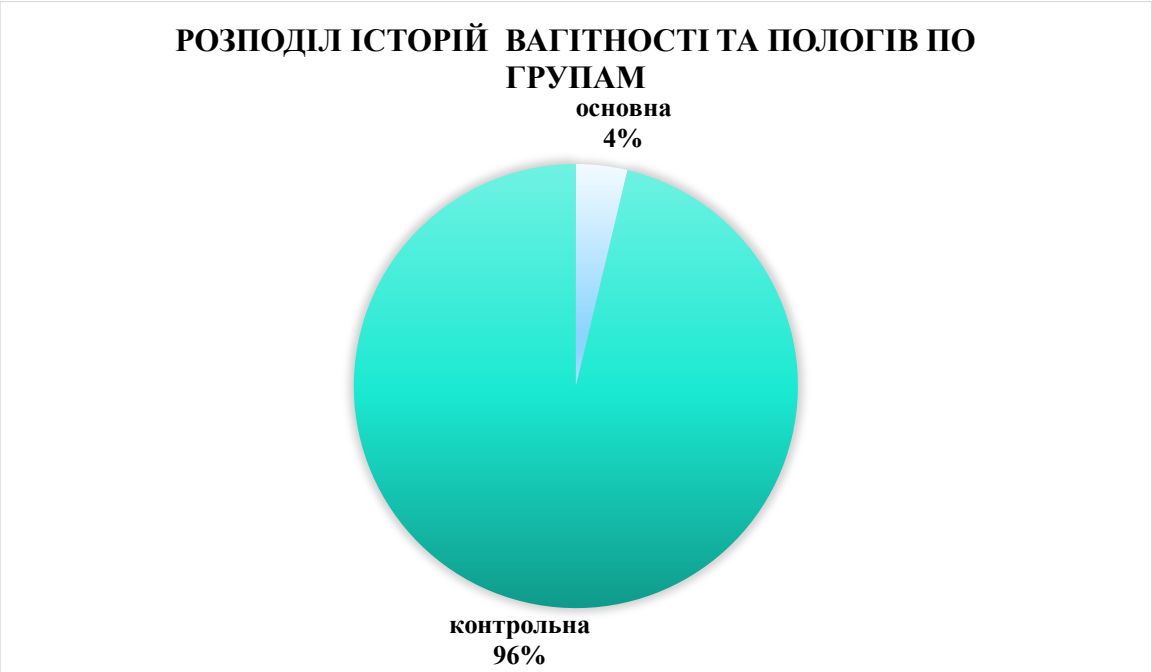


Рис. 3.1 Розподіл історій вагітності та пологів по групам

Був проведений порівняльний аналіз соціального статусу вагітних. Встановлено, що від загальної кількості 1548 (91,9%) вагітних були жительками міста, майже всі досліджувані вагітні мали середню або вищу освіту та працювали за фахом.

Вік вагітних основної та контрольної групи коливався від 18 – 40 років. В основній групі переважав вік від 31 –35 (61,9%), в контрольній групі відповідно – 26-30 (64,9%). Середній вік в Ia підгрупі становив (31,17+/- 0,91) роки, в Ib– (32,23± 1,12) роки, в Ic – (33,03± 1,54) роки, в групі контролю- 29,71± 2,1) роки. Як видно з Табл. 3.1, дані групи були репрезентативними за віком та статистично значущих відмінностей між віком обстежених вагітних в обох групах отримано не було, (p>0,05). Жінки підгрупи Ib та Ic були дещо старшими відносно жінок підгрупи Ia: 6 (66,7%), 22 (66,7%) та 11 (52,4%) відповідно.

Таблиця 3.1

Розподіл вагітних обох груп за віком, абс.ч. (%)

Вік, роки	Основна група (n=63)			Контрольна
	Ia (n=21)	Ib (n=9)	Ic (n=33)	(n= 1621)
18-20	2 (9,5%)	1 (11,1%)	1 (3,0%)	32 (2,0%)
21-25	3 (14,3%)	1 (11,1%)	2 (6,0%)	73 (4,5%)
26-30	4 (19,0%)	1 (11,1%)	7 (21,3%)	1052 (64,9%)
31-35	11 (52,4%)	6 (66,7%)	22 (66,7%)	349 (21,5%)
36-40	1 (4,8%)	0	1 (3,0%)	115 (7,1%)

Розподіл жінок обох груп за встановленням менструальної функції наведений у Табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл вагітних обох груп за становленням менструальної функції, абс.ч. (%)

Становлення менструальної функції, роки	Ia- субмукозна (n=21)	Ib- інтрамуральна (n=9)	Ic- субсерозна (n= 33)	Контрольна (n= 1621)
<11	3 (14,4%)	1 (11,1%)	2 (6,1%)	65 (4%)

12 -15	14 (66,6%)*	7 (77,7%)	28 (84,8%)	1399 (86,3%)
>15	4 (19,0%)*	1 (11,1%)	3 (9,1%)*	157 (9,7%)

Примітка. *- достовірність різниці відносно показників контрольної групи, (p<0,05).

Ми не відмітили достовірної різниці щодо термінів встановлення менструальної функції у вагітних усіх груп (p>0,05). Кількість жінок, що почали менструювати у віці 12-15 років у підгрупі Іа була меншою, а у віці страшними за 15 років- більшою ніж в групі контролю, (p<0,05).

Під час первинного огляду вагітних розрахований масо-ростовий показник: середній показник індексу маси тіла у основній групі – 24,7±1,1 кг/м2, у групі контролю – 20,5±1,3 кг/м2. Надлишкову масу тіла мали 15,9% жінок основної групи та 19,3% вагітних контрольної групи. При постановці на облік 4,7% жінок основної групи та 4,1% жінок контрольної групи мали ожиріння I ступеня.

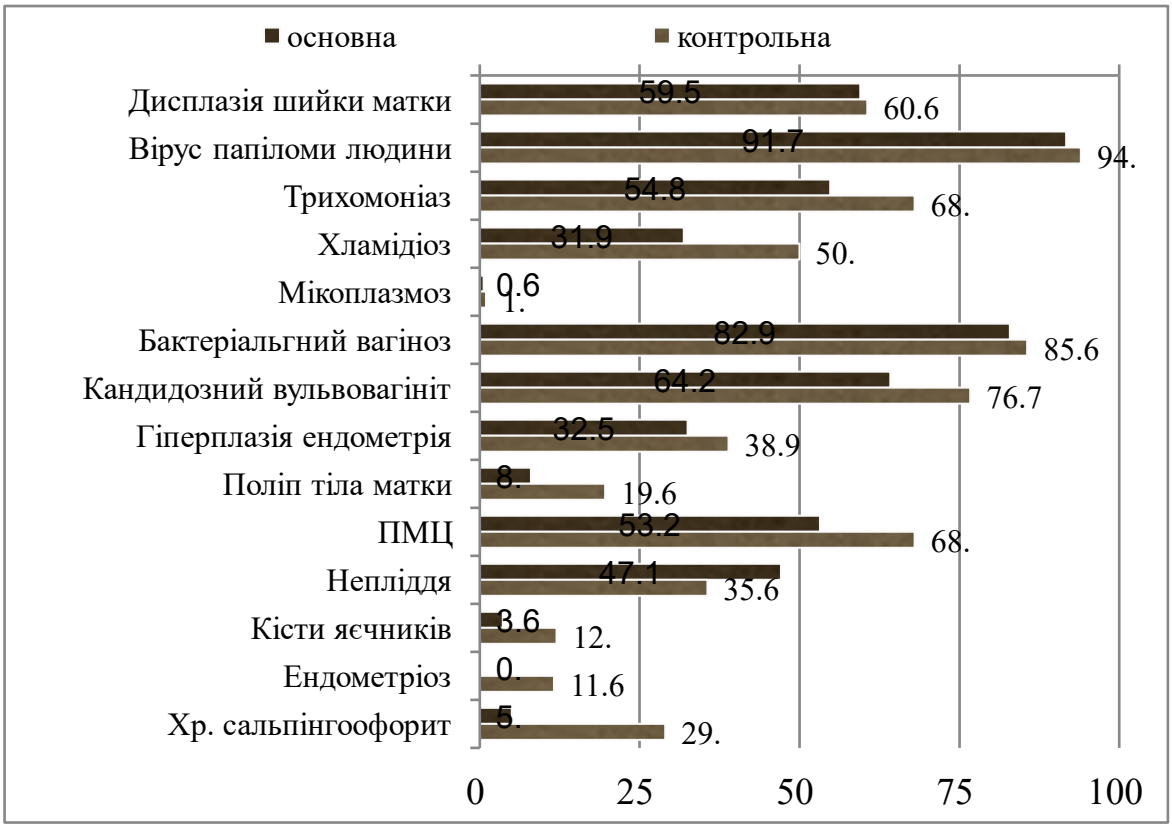


Рис.3.2 Дані про перенесені гінекологічні захворювання в анамнезі у жінок по групам дослідження, (%)

Дані архіву свідчать, Що стосується бактеріального вагінозу, кандидозного вульвовагініту, ВПЛ та трихомоніазу і мікоплазмозу у жінок обох груп, то не виявлено достовірної різниці, (p> 0,05).

Дані стосовно акушерського анамнезу у жінок по групам дослідження наведені у табл. 3.3

Таблиця 3.3

Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток груп дослідження, абс. (%)

Акушерський анамнез	I (n=63)	II (n=1621)	*p*
Штучні аборти	25 (39,7%)	728 (44,9%)	<0,05
Самовільні викидні	27 (42,9%)	595 (36,7%)	< 0,05
Завмерлі вагітності	13 (20,6%)	342 (21,1%)	>0,05
Позаматкова вагітність	2 (3,2%)	115 (7,1%)	< 0,01
Звичне невиношування	8 (12,7%)	715 (44,1%)	< 0,001
Необтяжений анамнез	18 (28,6%)	605 (37,3%)	< 0,01

Обтяжений акушерський анамнез мали 45 (71,4%) жінок основної групи в порівнянні із контрольною групою- 1016 (62,7%), що було статистично достовірно, (p <0,01). При цьому лише частота завмерлих вагітностей у обох групах не мала статистичної значущості, (p>0,05). Що стосується решти

акушерського анамнезу, то штучні аборти (44,9% (контрольна група) проти 39,7% (основна група)), звичне невиношування (44,1%(контрольна група) проти 12,7% (основна група), позаматкова вагітність 7,1% проти 3,2% відповідно, достовірно частіше зустрічалася у групі контролю, (p< 0,001).

Таблиця 3.4

Розподіл жінок з лейоміомою матки за тривалістю захворювання в роках, абс.ч. (%)

Підгрупи основної групи Тривалість захворювання, роки	Ia (n=21)	Ib (n=9)	Ic (n= 33)	*p*
<5	12 (57,1%)	3 (33,3%)	17 (51,5%)	>0,05
>5	4 (19,1%)	4 (44,4%)	10 (30,3%)	>0,05
Діагностовано під час вагітності	5 (23,8%)	2 (22,3%)	6 (18,2%)	>0,05

Згідно таблиці 3.4 в Ia та Ic підгрупі в порівнянні з Ib достовірно переважали жінки, що хворіли на ЛМ менше 5-ти років, а саме 12 (57,1%) проти 17 (51,5%) проти 3 (33,3%) жінок відповідно, (p>0,05 в обох випадках).

Чисельність жінок Ib підгрупи, які хворіли на ЛМ протягом більше 5 років була вищою чим у підгрупах Ia та Ic: 4 (44,4%) проти 4 (19,1%) та 10 (30,3%) жінок відповідно, (p>0,05 в обох випадках). Не було виявлено достовірної різниці в тривалості захворювання між Ia та Ic підгрупами жінок, (p>0,05).

Високим був показник діагностованої під час даної вагітності ЛМ у жінок усіх підгруп: 5 (23,8%) проти 2 (22,3%) у підгрупі Ib, проти 6 (18,2%) Ic підгрупі жінок відповідно, однак ця різниця не була статистично значущою (p>0,05).

3.2. Прогностичні фактори ризику перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки

Визначення прогностичних факторів перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки має неоціненне практичне значення з точки зору патогенетичного обґрунтування раціонального ведення вагітності, вибору методі і терміну розродження з метою поліпщення перинатальних наслідків у даної категорії жінок. Аналіз факторів ризику перебігу вагітності у жінок з різними типами ЛМ проводився за архівними даними історій вагітності та пологів (облікова форма № 096/о), які найбільш повно висвітлюють дану інформацію.

Клініко-анамнестичні характеристики за даними ретроспективного аналізу представлено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Клініко-анамнестичні характеристики за даними ретроспективного аналізу в досліджуваних групах.

Характеристики	Основна (n=63)	Контрольна (n=1621)	*p*
Середній вік матері (роки)	34,0±2,1	27,5±2,3	<0,05
Середній термін вагітності при пологах (тиж.)	38,7±2,1	39,3±1.9	>0,05
Кількість вагітностей	2,51±1,0	1,90±1,1	>0,05
Паритет	1,92+0,3	1,4±0,4	>0,05
Індекс маси тіла (кг/м2)	24,7±1,1	20,5±1,3	<0,01
Паління	4,7	2,41	<0,01
Вживання алкоголю	3,9	1,8	<0,05

ГЦД*	10,2	4,9	<0,01
ЦД**	0,3	0,1	>0,05
ГРУВ#	9,4	4,3	<0,01
Попередні передчасні пологи	0,7	0,5	>0,05

Дані є середніми ± стандартне відхилення або %. p - для порівняння групи ЛМ з групою без ЛМ

Приймаючи до уваги представлені результати дослідження в таблиці 3.5, можна констатувати, що *достовірно* значимими факторами ризику (p <0.05) щодо розвитку ЛМ і її впливу на перебіг вагітності мають наступні фактори: вік вагітної, підвищений ІМТ, паління та вживання алкоголю, які впливають на розвиток гестаційного діабету та гіпертензивних розладів у вагітних з ЛМ.

Серед вагітних жінок з лейоміомою матки 51 пацієнтки (80,9%) мали діаметр лейоматозного вузла менше 5 см, а 12 жінок (19,1%) мали діаметр лейоматозного вузла матки більше 5 см (Рис. 3.2). Крім того, 46 вагітна (73,0%) мала один лейоматозний вузол, тоді як 17 жінок (23,0%) мали множинні лейоматозні вузли (Рис. 3.3). У 33 вагітних жінок (52,4%) виявлено субсерозну лейоміому, у 21 жінок (33,3%) – інтрамуральну, а у 9 (14,3%) – субмукозну ЛМ (Рис. 3.4).

Частота пологів шляхом кесаревого розтину у жінок з лейоміомою становила 59,0% порівняно з 23,4% у групі без лейоміоми (p <0,001). Нам вдалося підтвердити зв’язок між ЛМ та підвищеним ризиком кесаревого розтину (OR 4,7 95% CI 3,8-5,8) навіть після виключення вагітності з тазовим передлежанням, передлежанням плаценти та відшаруванням плаценти, які за звичайними стандартами лікування потребують кесаревого розтину. Таким чином встановлено пряму корелятивну залежність між наявністю ЛМ і високим рівнем абдомінального розродження.

Крім того, ми виявили, що наявність лейоміоми було пов'язано з підвищеним ризиком тазового передлежання (6,9% проти 3,5%, скоригований OR 2,0; 95% Cl 1,3-3,1) і ППК (6,6% проти 3,7% – p <0,05). Поширеність ПРПО була вищою у жінок з лейоміомою матки, але відмінності не були статистично значущими. Підвищений ризик передчасних пологів і відшарування плаценти у вагітних основної групи порівняно з жінками без лейоміоми ми не спостерігали, навіть після контролю потенційних факторів, що сприяють акушерським ускладненням (Табл. 3.6).

Згідно Таблиці 3.6 за даними множинної логістичної регресії встановлено, що достовірно частіше (p<0,05) в основній групі вагітних з ЛМ спостерігали під час вагітності тазове передлежання (OR 2,0; 95% CI 1,3-3,1 –), передлежання плаценти (OR 1,6; 95% CI 0,8-3,5), а в післяпологовому періоді – ППК (післяпологові кровотечі – OR 1,8; 95% CI 1,2-2,8) – p <0,05.

Таблиця 3.6

Зв'язок між лейоміомою матки за даними перебігу вагітності та пологів шляхом множинної логістичної регресії, (у %)

Ускладнення вагітності	Основна (n=63)	Контрольна (n=1621)	OR	*p*
Тазове передлежання	6,9	3,5	2,0 (1,3-3,1)	<0,05
Передчасні пологи	9,1	8,2	1,1 (0,8-1,6)	>0,05
Передлежання плаценти	3,1	1,2	1,6 (0,8-3,5)	<0,05
Відшарування плаценти	0,8	0,5	1,1 (0,9-1,4)	>0,05

ПРПО	18,2	16,2	1,0 (0,9-1,1)	>0,05
ППК	6,6	3,7	1,8 (1,2-2,8)	<0,05
НМТ	7,9	7,0	0,9 (0,8-1,0)	>0,05

За розміром лейоміоми матки було сформовано дві підгрупи (до 5 см і >5 см) – Рис. 3.3).

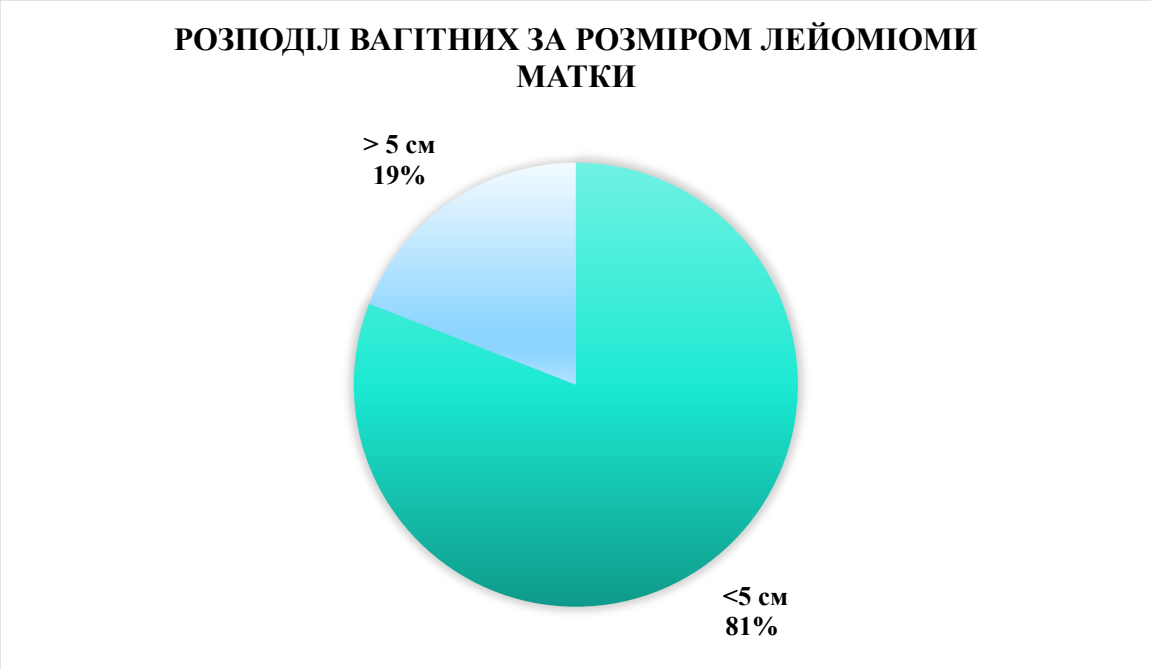


Рис. 3.3 Розподіл вагітних за розміром лейоміоми матки

За даними таблиці 3.7, розміри ЛМ вузла достовірно впливають і підвищують вірогідність патології плацентації – передлежання плаценти (1,9% проти 8,3% в підгрупі з розмірами вузла >5см), а також на вірогідність розвитку передчасних пологів – відповідно 5,9% проти 25,0% (p <0,05). Крім того, рівень післяпологової крововтрати був значно вищим в підгрупі зі збільшеними розмірами ЛМ вузла/вузлів >5см і різниця була достовірно значущою (p <0,001).

Але спосіб розродження не мав суттєвої достовірної різниці в обох підгрупах (р >0,05). Також розмір ЛМ вузлів не впливав на ПРПО та відшарування плаценти (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Зв'язок між розміром лейоміоми матки та акушерськими ускладненнями в підгрупах основної групи

Розміри Лм вузлів Ускладнення вагітності	до 5cm (n=51)	>5cm (n=12)	*p*
ПРПО	9(17.6%)	3(25,0%)	>0,05
Відшарування плаценти	4(7,8%)	1(8,3%)	>0,05
Передлежання плаценти	1(1,9%)	1(8,3%)	<0,05
Передчасні пологи (22-37 тижнів)	3(5,9%)	3(25%)	<0,01
Спосіб розродження			
Вагінальні пологи	20(39,3%)	5(41,7%)	>0,05
Кесарів розтин	31(60.7%)	7(58,3%)	>0,05
Інструментальні пологи	4 (7,8%)	1(8,3%)	>0,05
ППК	2 (3,9%)	3(25,0%)	<0,001

Ми також порівняли підгрупу основної групи з одним лейоміоматозним вузлом та підгрупу вагітних з множинною Лм (*Рис.3.4*).

Рис. 3.4 Розподіл вагітних за кількістю лейоматозних вузлів на матці

Як видно з даних, представлених в таблиці 3.8, передлежання плаценти достовірно частіше мало місце в підгрупі з множинною Лм – 11,8% проти 4,3% в підгрупі з одним Лм вузлом (p <0,05), тоді як показники ПРПО, відшарування плаценти, передчасних пологів не мали достовірної різниці в підгрупах з різною кількістю Лм вузлів (p >0,05). Що стосується способу розродження (вагінальні пологи, кесарів розтин, інструментальні вагінальні пологи), то ми також не виявили суттєвих відмінностей між указаними підгрупами, хоча показник кесарева розтину був дещо вищим в підгрупі вагітних з множинною лейоміомою матки (p >0,05). Рівень післяпологової кровотечі (ППК) був значно вищим у підгрупі з множинною Лм, ніж у підгрупі з одним лейоматозним вузлом, і різниця була достовірною (17,6% проти 4,3%, p <0,01 – таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Зв'язок між кількістю Лм вузлів і акушерськими ускладненнями в підгрупах основної групи

Кількість Лм вузлів Ускладнення вагітності/пологів	Єдиний ЛМ вузол (n=46)	Множинні ЛМ вузли (n=17)	*p*
ПРПО	8(17,4%)	4(23,5%)	>0,05
Відшарування плаценти	2 (4,3%)	1(5,9%)	>0,05
Передлежання плаценти	2(4,3%)	2(11,8%)	<0,05
Передчасні пологи (22-37 тижнів)	5 (10,9%)	2 (11,8%)	>0,05
Спосіб розродження			
Вагінальні пологи	20(43,5%)	6(35,3%)	>0,05
Кесарів розтин	26 (56,5%)	11 (64,7%)	>0,05
Інструментальні пологи	2(4,3%)	1(5,9%)	>0,05
ППК	2(4,3%)	3(17,6%)	<0,01

Крім того, ми вивчали залежність типу Лм вузла (інтрамуральний, субмукозний або субсерозний) на ускладнення вагітності, пологів і післяпологового періоду (Рис. 3.5).

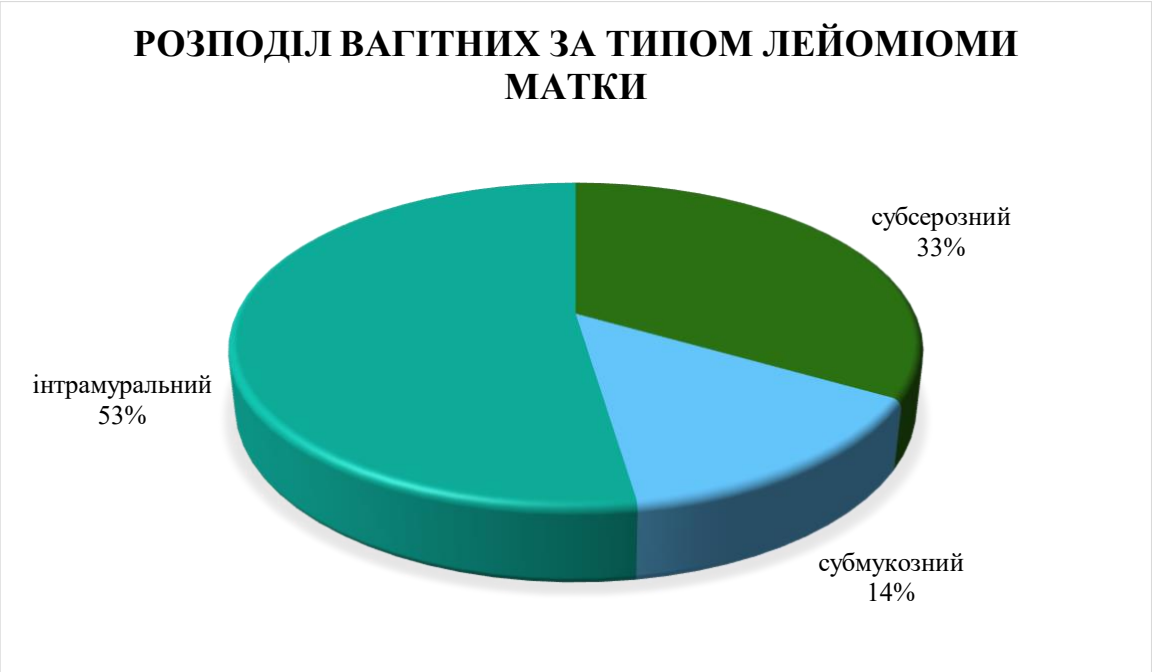


Рис. 3.5 Розподіл вагітних за типом лейоміоми матки

Тип лейоматозного вузла має статистично значущий вплив на частоту відшарування плаценти, особливо в разі прикріплення плаценти в ділянці підслизового Лм вузла, порівняно з іншим типом вузла/вузлів (інтрамулальний або субсерозний) – відповідно 11,1% проти 4,7% у разі інтрамуральної Лм і 0% за субсерозної Лм $p < 0,01$. З цього логічно витікає і достовірно підтверджено значно вищий об'єм ППК у разі субмукозного типу вузла (22,2 %) проти 9,5 % (інтрамуральний) і 3,0% (субсерозний) – $p < 0,05$. Не було ніякої достовірної різниці в частоті ПРПО, передчасних пологів і передлежання плаценти, а також за різних способів розродження в підгрупах основної групи за типом Лм вузла ($p > 0,05$). Незважаючи на те, що у вагітних із субсерозною міомою спостерігали відносно вищі показники кесаревого розтину порівняно з жінками з субмукозною і інтрамуральною лейоміомою матки, ця різниця не була значною ($p > 0,05$) – (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Зв'язок між типом лейоматозного вузла та ускладненнями вагітності/розродженням в підгрупах основної групи.

Тип Лм вузла Ускладнення вагітності	Ia (n=21)	Ib (n=9)	Ic (n=33)	*p*
ПРПО	4 (19,0%)	2 (22,2%)	7 (21,2%)	>0,05
Відшарування плаценти	1 (4,7%)	1 (11,1%)	0	<0,01
Передлежання плаценти	2 (9,5%)	1(11,1%)	3 (9,1%)	>0,05
Передчасні пологи (22-37 тижнів)	3(14,3%)	1(11,1%)	4 (12,1%)	>0,05
Спосіб розродження				
Вагінальні пологи	9 (42,9%)	4 (44,4%)	12 (36,4%)	>0,05
Кесарів розтин	12 (57,1%)	5 (55,6%)	21(63,6%)	>0,05
Інструментальні пологи	0	1 (11,1%)	3 (9,1%)	>0,05
ППК	2 (9,5%)	2 (22,2%)	1 (3,0%)	<0,05

Гестаційний вік новонароджених дітей був в межах від 22 тижнів до 41 тижня. При цьому, в підгрупі із субсерозним типом Лм вузла – 3 (9,0%) жінки народили передчасно в терміні вагітності 27, 29, 30, 32, 35 тижнів; в підгрупі із інтрамуральним розташуванням Лм вузла – 2 (9,5%) жінок передчасно в термінах 23, 29 та 32 тижні, 3 жінки в терміні 36 тижнів; в підгрупі із підслизовим розташуванням вузла – лише 1 (11,1%) жінки народила передчасно в терміні вагітності 32-35 тижнів. Анте- та інтранатальної смертності не було в жодному випадку.

Рання неонатальна смертність була у 1 (11,1%) жінки у підгрупі із підслизовим розташуванням Лм вузла, (p>0,05).

Дані щодо стану новонароджених в групах жінок з ЛМ представлені в Табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Стан новонароджених в підгрупах жінок з ЛМ

Стан новонародженого	Ia (n=21)	Ib (n=9)	Ic (n=33)	Контрольна група (n= 1621)
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хв, бали				
7-10	17 (81,0%)	6 (66,7%)*	27 (81,8%)*	8972 (86,9 %)
4-6	3 (14,3%)	2 (22,2%)*	5 (15,2 %)*	1133 (11 %)
менше 4	1 (4,7%)	-	1 (3,0%)	216 (2,1 %)
Рання неонатальна смертність	-	1 (11,1%)	-	27 (0,2 %)

*p**- вірогідність результатів дослідження в підгрупі із ЛМ та контрольною групою

Отримані дані свідчать, що серед новонароджених жінок з ЛМ не виявлено статистичну різницю в показниках за шкалою Апгар, ($p>0,05$).

Однак новонароджені жінок з ЛМ за субсерозного та інтрамурального розташування мали нижчі показники за шкалою Апгар 7-10 балів у порівняння з групою контролю, ($p<0,05$). А також у цих же підгрупах показники були вищі відносно групи контролю при 4-6 балах за шкалою Апгар, ($p<0,05$). У решті показників, щодо стану новонароджених, достовірної різниці виявлено не було, ($p>0,05$).

Проведене дослідження на основі клініко-статистичного аналізу архівного матеріалу історій вагітності та пологів за 3 роки (2019-2021 рр.) дозволило виявити та проаналізувати ряд несприятливих факторів, які ускладнюють перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з ЛМ. Насамперед, наявність лейоміоми матки було пов'язано з віком матері, ускладненнями перебігу вагітності, а саме залоза передчасних пологів, тазове передлежання, передлежання плаценти, ЦД, ГЦД та ГРУВ. Ми також виявили зв'язок між лейоміомою матки та ІМТ, а також курінням та вживанням алкоголю. Частота кесаревого розтину та ППК була значно вища у групі із лейоміомою матки, а також субінволюція матки достовірно нижча чим у групі без вузлів. Виходячи з цього, залишається доцільним пошук нових профілактично-лікувальних заходів та методів корекції ведення вагітності та пологів у жінок із лейоміомою матки.

3.3. Ультразвукові методи обстеження у групах дослідження

Усім вагітним УЗД здійснено за допомогою апарату «IMAGIC Agile» конвексним датчиком 3,5 Мгц та за допомогою трансвагінального датчика з частотою 4-8 МГц. Обстеження проводили при постановці на облік та скринінг I, II та III триместрів під час вагітності.

За допомогою даних ультразвукового обстеження був проведений аналіз динаміки характеристик ЛМ та її вплив на перебіг вагітності у групі з 363 пацієнток. Ультразвукові характеристики лейоміоми матки представлені в Табл. 3.11.

Зміни розміру вузлів були проаналізовані на основі триместрів вагітності. Приблизний об'єм вузлів був розрахований за формулою: об'єм − 0,523× D_1(довжина в см) × D_2(ширина в см) × D_3(висота в см), а зміна об'єму лейоміоми (CV) між трьома триместрами дослідження була розрахована як різниця між останнім (LV) і початковим (SV) об'ємами (LV-SV) (обидва в см3). Швидкість росту (збільшення на %) на тиждень (GRw) була розрахована для кожної ЛМ за

формулою: GRw = (100 CV/SV)/Iw, де Iw - це інтервал у тижнях між розглянутими періодами.

Перше ультразвукове дослідження проводилося при середньому ± SD гестаційному віці 11,6 ±0,5 тижнів, друге було на 20,6 ±0,4 тижні (середній інтервал ± SD, 9,0 ±0,64 тижні), а третє було на 33,1 ±0,3 тижні (середній інтервал, 12,5 ±0,5 тижнів). Середнє значення ± SD діаметра вузла становив 5,7 ±0,9 см при першому скануванні, 6,5 ± 1,1 см при другому і 6,2 ± 1,4 при третьому.

Таблиця 3.11

Ультразвукові характеристики лейоміоми матки

Характеристика	**%**
Локалізація вузла\ ів:	
субмукозна	8,0
інтрамуральна	35,0
субсерозна	57,0
Локалізація плаценти:	
Anterior	39,6
Posterior	60,4
Локалізація ЛМ:	
Anterior	66,3
Posterior	12,7
Lateral	21

Середнє значення ± SD об'єму лейоміоми становив 76,4 ± 29,1 см3 при першому скануванні, 164,1 ± 67,8 см3 при другому і 143,3 ± 69,0 см3 на третьому. Існувала значна різниця між першою та другою (P = 0,006), між

другою та третьою (P = 0,03) та між першою та третьою (P = 0,002) ультразвуковими оцінками.

Беручи до уваги збільшення об'єму лейоміоми > 10%, 71,4% вузлів матки зросли між першим і другим періодами вагітності, а 28,6% залишалися незмінними; відсоток, який збільшився, був трохи нижчим (66,6%) між другим і третім періодами дослідження.

Також був проаналізований тип та характеристики кровотоку. Спостерігалася гіперваскуляризація в периферичних зонах лейоміом у 83,7% (304) пацієнток, а також підвищення індексу резистентності (IP) у центральних судинах вузлів залежно від терміну вагітності.

У I триместрі спостерігалося IP у межах 0,7–0,9, що відповідає початковій адаптації кровообігу до змін у матці. У другому триместрі IP підвищувався до 0,8–1,0 за рахунок збільшення об’ємів крові та активації плацентарного кровообігу. Тоді як у третьому триместрі IP досягав 1,0–1,2, що свідчило про підвищення судинного опору внаслідок тиску зростаючої матки, збільшення в об’ємі лейоміоматозних вузлів та в деяких випадках ускладнення кровопостачання вузлів (Табл. 3.12).

Характеристики кровотоку в маткових артеріях представлена в таблиці 3.12

Таблиця 3.12

Характеристики кровотоку в маткових артеріях

Триместр вагітності	ПСШ, см\с	IP	ПІ
I	30-40	0.7-0.9	0.9-1.1
II	40-50	0.8- 1.0	0.8-1.0
III	50-60	1.0-1.2	0.5-0.7

Показники, що представлені в таблиці 3.12 відображають адаптацію кровопостачання до зростаючих потреб матки та плода, а також вплив лейоміом на судинну гемодинаміку. Лейоміоми матки більше 5 см асоціюється з вищими показниками периферійної васкуляризації та зниженим IP у порівнянні з меншими вузлами. Це зазвичай викликає ризик механічного тиску на прилеглі судини, що погіршує кровопостачання. Важливим також є локалізація вузла, так тип 3 більше впливає на міометрій і судинний опір у глибоких шарах матки, тоді як типи 4-6 частіше пов'язані з аномаліями васкуляризації в зоні плацентації. Важливим показником є індекс пульсації (ІП). Зниження цього індексу у великих вузлах свідчить про зростання ризику ускладнень. Зазвичай ІП у здорових тканинах матки становить 0.8-1.2, тоді як у великих лейоміомах під час вагітності він може знижуватися до 0.5-0.7. У випадках значної ішемії чи некрозу вузла значення ІП можуть опускатися до 0.3-0.4, що є показником критичних змін гемодинаміки [217]. Ми спостергіали значне зниження ІП у ІІІ триместрі, що корелювало із передчасними пологами, ішемією вузла та кровотечами.

При кольоровому доплерівському картуванні відмічали периферійний кільцевий кровотік, наявність окремих судин, що живлять вузол, з чіткою візуалізацією у режимі Power Doppler та зміну інтенсивності сигналу залежно від стадії вагітності.

Рис. 3.7. Лейоміома матки на фоні вагітності. Вагітна 33 років, діагноз: Вагітність I, 32 тижні. Тазове передлежання плода. Лейоміома матки тип 3 за FIGO

Також оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження темпи інволюції матки на третю добу післяопераційного періоду.

Таблиця 3.13

Особливості інволюції матки після операції на 3-тю добу післяпологового періоду за даними ультразвукового дослідження

Розмір матки	Основна (n=63)	Контрольна (n=1621)	*p*
довжина (мм)	128,1 1,1	117,1 2,3	<0,001
ширина (мм)	103,2 2,4	86,4 2,1	<0,001

передньо- задній розмірі (мм)	85,3 1,7	74,5 1,9	<0,001
об’єм ($см^3$)	703,6 31,8	551,9 26,2	<0,001

Примітки: p - вірогідність результатів дослідження між групами

За даними Табл 3.13 інволюція матки на 30-тю добу післяпологового періоду за даними УЗД у контрольній групі по усім показникам достовірно швидша чим у групі із Лм, ($p<0,001$).

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Голяновський О, Супрунюк К, Якуба В, Фролов С. Features of pregnancy, childbirth and postpartum in women with uterine leiomyoma. par [Internet]. 2022 Apr. 7; 2(1):5-17.

РОЗДІЛ 4
ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

4.1. Клінічна характеристика груп

Третім етапом науково-дослідної роботи було мультицентрове, проспективне, клінічне дослідження, випадок- контроль, яке включало обстеження 111 вагітних з ЛМ та 50 вагітних без ЛМ згідно з дизайном дослідження.

Досліджували перебіг вагітності і пологів, особливості післяпологового періоду жінок з ЛМ та стан новонароджених.

Групи дослідження були репрезентативні за віком, соціальним статусом, частотою і характером соматичної патології, акушерським та гінекологічним статусом.

Середній вік пацієнток досліджуваних груп варіював від 18 до 40 років. Середній вік у міжгруповому порівнянні суттєво не відрізнявся і склав у III групі 33,2±0,8 років, в IV групі – 31,1±1,2 років та в контрольній V групі – 32,4±0,7 років, (p >0,05).

Чисельність жінок із ЛМ у віці 21-25 років була вища чим у жінок без ЛМ- 7 (10%) проти 3 (7,3%) проти 3 (6%) групи контролю, (p >0,05).

Розподіл обстежених жінок за віком наведений у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

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

Вік, роки	III (n=70)	IV (n=41)	V (n= 50)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
18-20	1 (1,4%)	0	2 (4%)		>0,05
21-25	7 (10%)	3 (7,3%)	3 (6%)	>0,05	>0,05
26-30	11 (15,7%)	7 (17,1%)	8 (16%)	>0,05	>0,05

31-35	49 (70%)	29 (70,7%)	36 (72%)	>0,05	>0,05
36-40	2 (2,9%)	2 (4,9%)	1 (2%)	>0,05	>0,05

За місцем проживання переважну більшість склали мешканки міста, у основній групі – 70,4%, у групі порівняння – 68,3%, у контрольній групі – 70,0%.

Вік настання менархе в III групі становив 13,4±1,2 роки, в IV групі – 13,8±1,9 років, в V групі – 12,9±0,7 років. Не було відмічено достовірної різниці щодо термінів встановлення менструальної функції у вагітних обох груп (p>0,05).

Розподіл жінок обох груп за встановленням менструальної функції наведений у Табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл вагітних обох груп за становленням менструальної функції, абс.ч. (%)

Вік	III (n=70)	IV (n=41)	V (n=50)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
<11 років	5 (7,1%)	8 (19,5%)	7(14%)	>0,05	>0,05
12 -15 років	56 (80%)	30 (73,2%)*	35 (70%)*	>0,05	>0,05
>15 років	9 (12,9%)	3 (7,3%)	8 (16%)	>0,05	>0,05

Примітка. *p*- достовірність різниці показників у групах дослідження.

Кількість жінок, що почали менструювати у віці >15 років у групі порівняння була меншою, а у віці молодше 11 років була вищою ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою, (p>0,05).

Середній вік початку статевого життя серед жінок у нашому дослідженні дорівнював 19±2,6 року (n=161).

Під час первинного огляду вагітних розраховували ІМТ: середній показник індексу маси тіла у основній групі – 22,3±1,4 кг/м^2, у групі порівняння – 24,1 ± 1,6 кг/м^2 та у групі контролю – 23,7±1,2 кг/м^2. Надлишкову масу тіла мали 4,3% жінок основної групи та 6% вагітних контрольної групи.

У пацієнток III та IV груп в анамнезі були внутрішньоматкові втручання. Привертає до себе увагу, що причиною цих втручань стали:

- завмерлі вагітності – у 7 (6,3%);
- самовільні викидні до 12 тижнів – у 41 (37,0%);
- штучні аборти – у 29 (26,1%).

У жінок V групи внутрішньоматкових втручань не відмічалось (табл 4.3).

Таблиця 4.3

Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток груп дослідження, абс. (%)

Акушерський анамнез	III (n=70)	IV (n=41)	V (n=50)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
Самовільні викидні (до 12 тижнів)	26 (37,1%)	15 (36,6%)	0 (0,0)	>0,05	<0,001
Завмерлі вагітності	5 (7,1%)	2 (4,9%)	0 (0,0)	>0,05	<0,05
Позаматкова вагітність	1 (1,4%)	2 (4,9%)	0 (0,0)	>0,05	<0,05
Звичне невиношування	6 (8,6%)	5 (12,2%)	0 (0,0)	>0,05	<0,05

У стуктурі гінекологічних захворювань переважали: порушення мікрофлори по типу бактеріального вагінозу та частіше виявляли вірус папіломи людини, однак статистично групи дослідження не відрізнялася, (p>0,05). Частота аномальних маткових кровотеч (АМК) була незначно вища у обох групах де наявні лейоміоматозні вузли – 7,1% (ОГ) проти 7,3% (ГП), проти 2%(КГ), Рис. 4.1, (p>0,05).

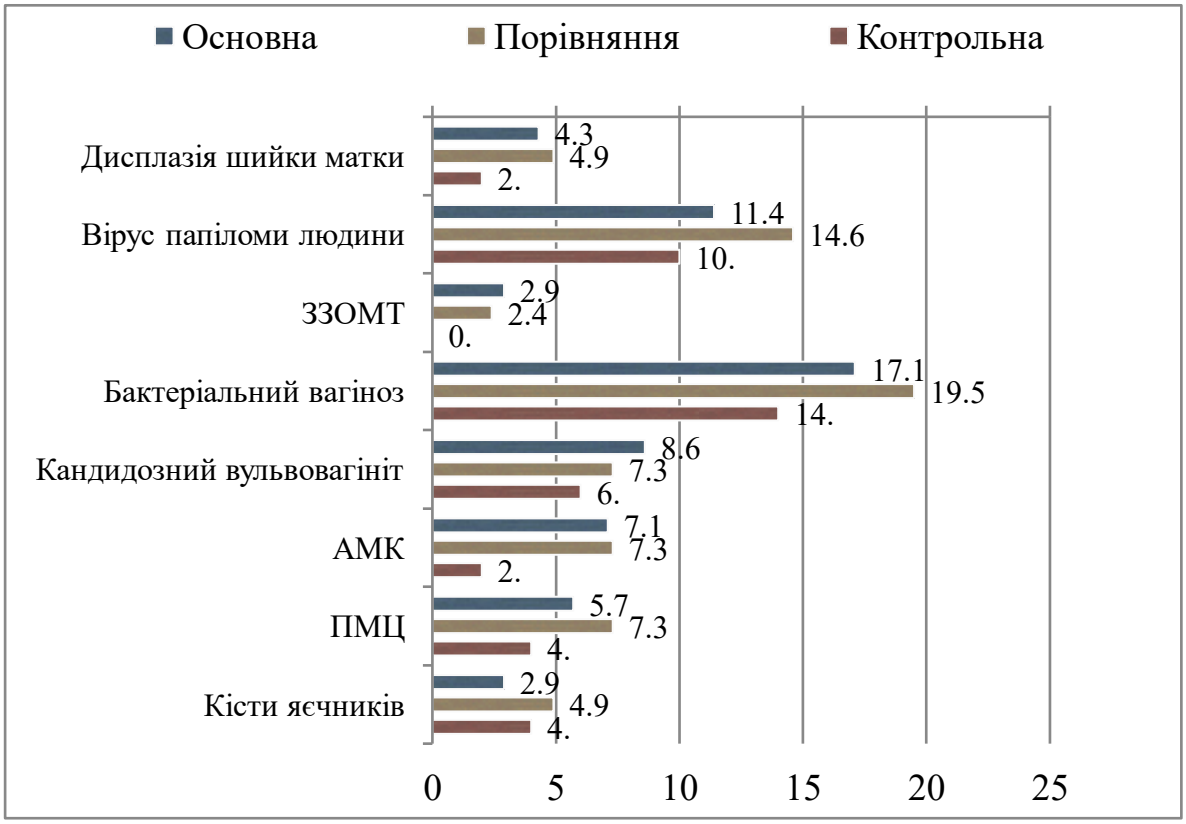


Рис. 4.1 Дані про перенесені гінекологічні захворювання в анамнезі у жінок по групам дослідження, (%)

Таблиця 4.4

Розподіл жінок з лейоміомою матки за тривалістю захворювання в роках, абс.ч. (%)

Тривалість захворювання, роки	III (n=70)	IV (n=41)	*p*

<5	39 (55,7%)	20 (48,7%)	>0,05
>5	22 (31,4%)	17 (41,5%)	>0,05
Діагностовано під час вагітності	9 (12,9%)	4 (9,8%)	>0,05

Згідно таблиці 4.4 в обох групах жінок із лейоміомою матки не виявлено достовірної різниці щодо тривалості захворювання на ЛМ, (p>0,05 в обох випадках). Однак у групі порівняння відмічається дещо вища тривалість захворювання на ЛМ (41,5%) проти (31,4%) основна група. Звертає на себе увагу кількість вагітних, лейоміома у яких була діагностовано піл час вагітності. Так у основній групі діагностовано у (12,9%), а у групі порівняння у (9,8%) жінок.

Серед обстежених жінок були як першо-, так і повторновагітні, як першо-, так і повторнонароджуючі в усіх групах. Дані щодо паритету обстежених жінок наведені у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Розподіл вагітних жінок за кількістю вагітностей та пологів в анамнезі

Кількість вагітностей та пологів в анамнезі	III (n=70)	IV (n=41)	V (n=50)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
Вперше вагітні	26 (37,1%)	8 (19,5%)	12 (22%)	>0,05	>0,05
Повторно вагітні	44 (62,9%)	33 (80,5%)	38(78%)	>0,05	>0,05
Перші пологи	38 (54,3%)	22 (53,7%)	16 (32%)	>0,05	>0,05
Повторні пологи	32 (45,7%)	19 (46,3%)	34 (68%)	>0,05	>0,05

Звертаючи увагу на табл. 4.5 можна зауважити, що групи є репрезентативними за паритетом. Однак отримані дані свідчать, що теперішня вагітність у жінок основної групи була першою у 12 (17,1%), у групі порівняння- 8 (19,5%) жінок та 12 (22%) жінок групи контролю. Дані перші пологи були дещо вищими в основній групі- 33 (47,1%) та групі порівняння- 22 (53,7%) відносно контрольної групи- 16 (32%), що свідчить про обтяжений акушерський анамнез згідно таблиці 4.3.

Розподіл обстежених жінок за типом лейоміоми матки (%) представлений на рисунку 4.2.

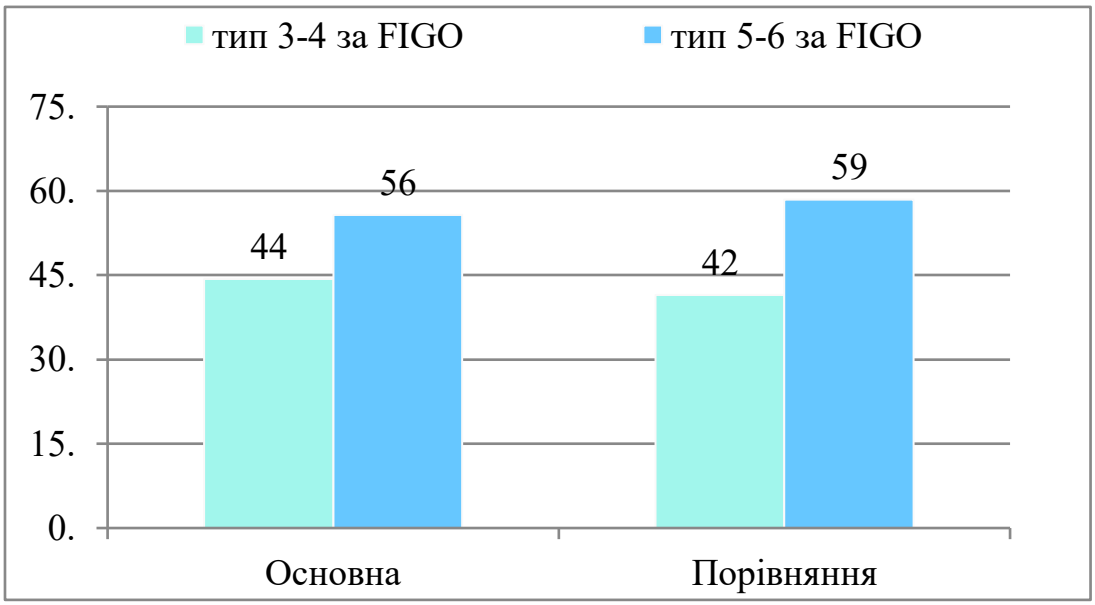


Рис. 4.2. Тип лейоміоми матки у групах дослідження

У основній групі обстежених жінок переважали лейоміоми матки тип 5-6 за FIGO- 39 (55,7%), у групі порівнянні- 24 (58,5%). ЛМ тип 3-4 за FIGO було діагностовано у 31 (44,3%) жінки основної групи та 17 (41,5%) групи порівняння. Отже, групи жінок із ЛМ є репрезентативними, ($p>0,05$).

У обох групах переважав одиничний вузол >5 см- 54 (77,1%) вагітних III групи (основна) та 32 (78%) вагітних у IV групи (порівняння), ($p>0,05$). Множинна ЛМ була діагностовано у 16 (22,9%) вагітних основної групи та 9(22%) вагітних групи порівняння.

Розподіл обстежених жінок за кількістю лейоміоми матки діагностованих під час вагітності (%) представлений на рисунку 5.3.

Середній розмір вузла/ів у III групі становив 7,1± 2,3 мм, тоді як у IV групі – 6,9± 1,7 мм.

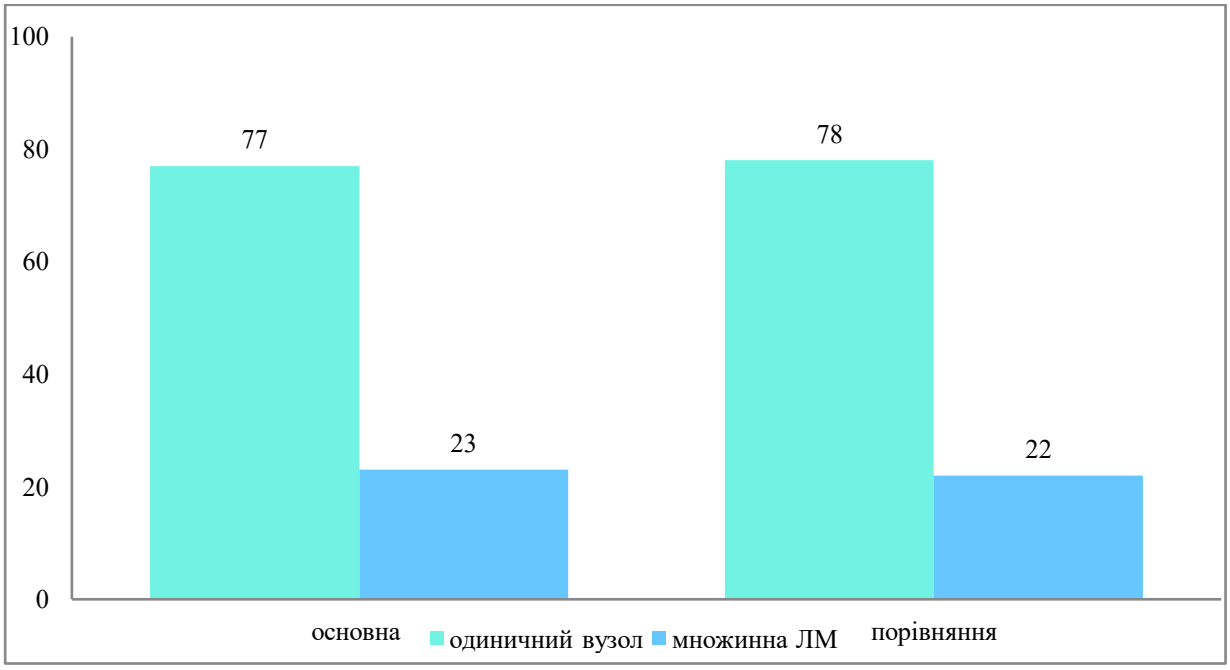


Рис. 4.3. Кількість лейоміоми матки у групах дослідження

4.2. Гормональний статус вагітних із лейоміомою матки

Особливу увагу становить гормональний фон вагітної під час вагітності, а особливо із наявністю лейоміоми матки.

Невиношування вагітності на тлі лейоміоми матки є результатом розвитку плацентарної дисфункції (ПД) [9]. Відомо, що матково-плацентарний кровообіг створює єдину систему з судинним сплетінням міометрію, порушення в якому виникають на фоні лейоміоми матки, порушуючи мікроциркуляцію в термінальних ворсинах хоріону. Саме тому нами проведено дослідження концентрації плацентарних гормонів в плазмі крові у вагітних досліджуваних груп до призначення терапії та результати представлено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Концентрації плацентарних гормонів у крові вагітних до призначення терапії (нмоль/л)				
	III a (n=39)	III b (n=31)	V- Група контролю (n=50)	*p*
Прогестерон	210,61±18,57	165,24±14,7∗	219,96±16,63∗	<0,01
Естрадіол	17,75±0, 8∗	20,67,±0,75∗	15,5±0, 67∗	<0,05
ХГЛ	12796,6±385∗	11986,4±58∗	15835±945,5∗	<0,05

∗ - *різниця між групами достовірна – p <0,05*

Як видно з таблиці 4.6, у другому триместрі концентрація естрадіола в крові у вагітних з інтрамуральною лейоміомою матки, особливо у випадку множинної форми, була достовірно вище, ніж у жінок контрольної групи (p<0,05). Так, середній вміст естрадіолу у вагітних основної групи становив 17,75±0,8 нмоль/л у підгрупі із субсерозним типом розташування вузла/-ів та 20,67±0,75 нмоль/л у підгрупі із інтрамуральним типом, тоді як контрольної – 15,75±0,67 нмоль/л. Водночас у вагітних із інтрамуральною локалізацією вузла/-ів середня концентрація Е2 перевищувала аналогічний показник у групі із субсерозним типом (p<0,05). Ці зміни свідчили про напруження гормонопродукуючої функції плаценти і розглядалися нами, як одна з ознак початкової стадії ПД. Втім, у динаміці спостереження відбувалася прогресуюча нормалізація концентрації естрадіолу після отриманої терапії, і вагітні обох груп мали концентрацію Е2, яка відповідала межам гестаційної норми.

У ІІ триместрі вагітності спостерігали закономірність: при збільшенні естрадіолу відмічено достовірне зменшення прогестерону. Як видно з даних,

представлених в таблиці 4.6, прогестеронова недостатність достовірно частіше мала місце в підгрупі вагітних із множинною інтрамуральною лейоміомою матки та вузлами, що контактують із порожниною матки, особливо у місці прикріплення плаценти (тип 3 за FIGO) – 165,24±14,71нмоль/л у порівнянні з групою контролю – 219,96±16,63 нмоль/л (p <0,01), на відміну від вагітних із субсерозним вузлом/-ами – 210,61±18,57 нмоль/л (p >0,05), що підтверджує наявність загрози переривання вагітності та вказує на розвиток ПД. У даного контингенту вагітних основної групи на тлі плацентарних гормональних порушень у 61 жінки (87,1%) були клінічні ознаки загрози пізнього викидня, які потребували комплексної зберігаючої вагітність терапії.

Концентрація хоріонічного гонадотропіну у жінок з лейоміомою матки була достовірно нижче, ніж у жінок без лейоміоми матки у II триместрі вагітності і особливо нижче при множинній лейоміомі матки. Під час проведення наших досліджень встановлено, що середня концентрація ХГЛ у вагітних контрольної групи в динаміці вагітності відповідає межам гестаційної норми (15835±945,5 МО/л), проте ці показники є вищими, ніж у основній групі (IIIа підгрупа – 12796,6±385,6 МО/л; (p<0,05); IVa – 11986,4±581,7МО/л; (p<0,01). Це свідчить про розвиток плацентарної недостатності з II триместра вагітності.

Наявність у цих вагітних різнонаправлених концентрацій гормонів (збільшення естрадіолу та зменшення прогестерону і ХГЛ) за даними літератури [5, 6, 16] свідчать про гормональну дисфункцію плаценти. У зв'язку із цим нами була проведена корекція лікування вагітних для пролонгування та зниження вірогідності розвитку передчасних пологів згідно попередньо проведеного ретроспективного аналізу [25] .

4.3. Оцінка гематограми у вагітних з лейоміомою матки

Одним із ключових компонентів сучасної стратегії зниження материнської захворюваності та профілактики акушерських кровотеч є впровадження

принципів програми **Patient Blood Management (PBM)**, основною метою якої є оптимізація догляду за пацієнтами шляхом своєчасного виявлення та корекції анемії, збереження власного кровопостачання пацієнта та мінімізації потреби в алогенних трансфузіях крові [12].

З огляду на підвищений ризик масивних акушерських кровотеч у жінок з лейоміомою матки, особливо при інтрамуральних і субмукозних вузлах (типи 3–6 за FIGO), усім вагітним, включеним у дослідження, проводили визначення рівнів гемоглобіну та феритину як обов'язковий етап антенатальної підготовки відповідно до принципів PBM.

За результатами обстеження залізодефіцитну анемію (ЗДА) було діагностовано у 124 (77,0%) вагітних. У переважної більшості жінок анемія мала легкий ступінь тяжкості — у 93 (75,0%) пацієнток із середнім рівнем гемоглобіну 105,1±0,7 г/л. Помірний ступінь ЗДА виявлено у 31 (25,0%) вагітної, середній рівень гемоглобіну в яких становив 89,4±1,1 г/л.

Аналіз показників феритину продемонстрував значне виснаження запасів заліза: його рівень коливався в межах від 9,45 до 23,2 мкг/л, із середнім значенням 15,34±1,4 мкг/л, що свідчило про наявність латентної залізодефіцитної анемії навіть у частини вагітних із відносно збереженими показниками гемоглобіну. Це підтверджує доцільність оцінки саме феритину як раннього маркера дефіциту заліза в межах PBM-стратегії.

Середній рівень гемоглобіну у всіх обстежених вагітних у терміні гестації 28 тижнів становив 101,2±0,8 г/л. При цьому найнижчі показники гемоглобіну були зафіксовані у вагітних з лейоміомою матки основної групи — 98,8±1,6 г/л, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно вищим і становив 109,7±1,3 г/л ($p < 0,01$).

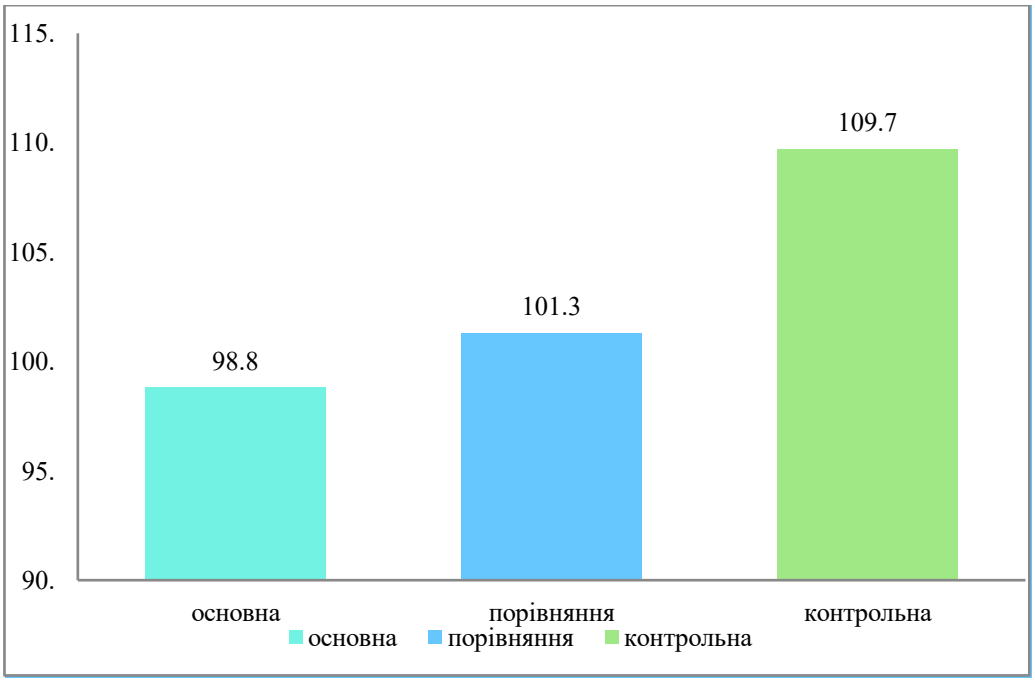


Рис. 4.4. Показники рівня гемоглобіну в групах дослідження, в г/л

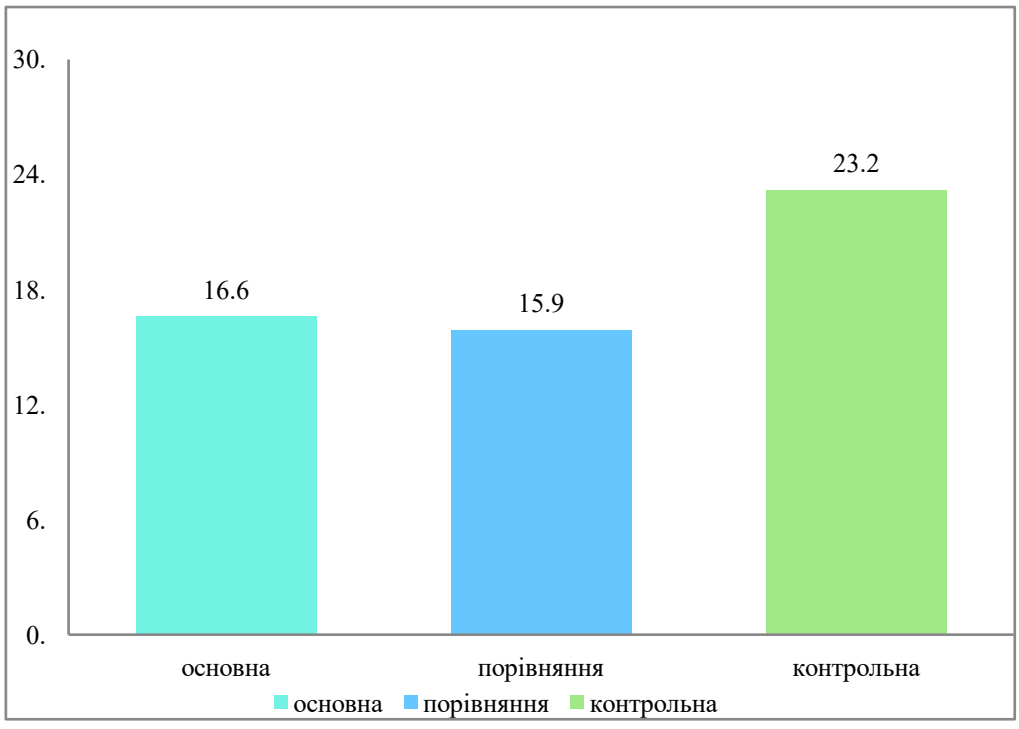


Рис. 4.5. Показники рівня феритину в групах дослідження, в мкг/л

Аналогічна тенденція простежувалася і щодо рівня феритину: у вагітних основної групи він становив 16,61±1,9 мкг/л, тоді як у контрольній групі — 23,2±1,2 мкг/л ($p < 0,01$).

Отримані результати свідчать, що жінки з лейоміомою матки типів 3–6 за FIGO мають значно вищий ризик розвитку як маніфестної, так і латентної залізодефіцитної анемії впродовж вагітності. Це обґрунтовує необхідність раннього скринінгу показників феритину та гемоглобіну, а також своєчасної корекції залізодефіцитних станів як одного з базових компонентів програми Patient Blood Management.

Таким чином, інтеграція принципів PBM у ведення вагітних із лейоміомою матки дозволяє не лише зменшити ризик розвитку анемії та її ускладнень, але й створює передумови для зниження інтра- та післяпологової крововтрати, оптимізації тактики розродження та покращення материнських і перинатальних результатів.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Голяновський О, Супрунюк К, Фролов С. Оцінювання функції плацентарного комплексу і профілактика невиношування у вагітних із лейоміомою матки. РЗЖ [інтернет]. 29, Липень 2022;(5):45-50.
2. Голяновський О, Супрунюк К. Профілактика ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із лейоміомою матки. (2024). Ukrainian journal health of woman. 1(170): 26-31.

РОЗДІЛ 5
ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

На *другому етапі* було розроблено комплекс лікувально- профілактичних заходів, щодо попередження та лікування ускладнень, які виявили за даними ретроспективного дослідження.

Після підтвердження прогресуючої маткової вагітності та наявності лейоміоми матки тип 3-6 за FIGO, вагітним жінкам основної групи було запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого було зменшення частоти ускладнень під час вагітності та у пологах, зниження частоти родорозрішень шляхом кесаревого розтину, зменшення об'єму періопераційної крововтрати (під час операції та в перші дві години післяопераційного періоду), зменшення ризиків для плода, зменшення частоти гістеректомій та збереження репродуктивної функції у жінок із ЛМ та профілактика розвитку гнійно-запальних та геморагічних ускладнень. Вагітних IV та V групи вели відповідно до наказу МОЗ України від 26.01.2022 № 170 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи», наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»» та настанови МОЗ України від 24.03.2014 «Акушерські кровотечі». У разі родорозрішення шляхом кесаревого розтину проводилась консервативна міомектомія у IV групі за традиційною методикою.

Комплексний підхід вагітних з лейоміомою матки (III – основна група) включав наступну **основну лікувально-профілактичну тактику**:

- мікронізований прогестерон у сублінгвальній формі по 100 мг 3 рази на добу через 8 годин протягом 1 тижня, із наступним зменшенням дози до 100 мг 2 рази на добу впродовж 2 тижнів;
- препарати магнію з вітаміном B_6 у дозі 300 мг на добу впродовж 4 тижнів; біохімічна активність сполук магнію профілактує основні акушерські

ускладнення, такі як прееклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, гестаційний цукровий діабет та інші [14].

• аспірин 100 мг 1 раз на добу впродовж II триместру вагітності для профілактики синдрому затримки росту плода і прееклампсії.

• пероральна ліпосомальна форма заліза 60 мкг на добу протягом 4-6 тижнів з метою корекції ЗДА; керуючись програмою «Patient Blood Management», метою якої є оптимізація догляду за пацієнтами шляхом прийняття заходів для поліпшення власного кровопостачання пацієнта і зменшення ймовірності переливання крові [12].

• вітамінно-мінеральний комплекс «Елевіт-комплекс 2» упродовж II-III триместрів вагітності, який містить у своєму складі усі необхідні вітаміни, мікроелементи, а також Омега-3 поліненасичені жирні кислоти, які так важливі для розвитку мозку і органів зору плода, та метафолін, який особливо ефективний у жінок із мутаціями фолатного циклу для зниження ризику розвитку фолатозалежних аномалій розвитку плода.

• у разі кров'янистих виділень при загрозі переривання вагітності додатково призначалася транексамову кислоту (ТК) по 500 мг 3 рази на добу з поступовим зменшенням дози впродовж 5 діб; антифібринолітик, який пригнічує активацію плазміногену шляхом зворотної блокади лізинзв'язуючих ділянок його молекул (Lee J.H. et al., 2006).

• модифікація способу життя: рекомендації щодо частоти статевих контактів, виключення вживання алкоголю та паління, рекомендації щодо вживання дієтичних добавок, безрецептурних препаратів, професійні шкідливості тощо;

Вагітні жінки з ЛМ мають підвищений ризик розродження шляхом кесаревого розтину та ППК. Результатами нашого попереднього ретроспективного дослідження підтверджено, що наявність у вагітної ЛМ має прямий корелятивний зв'язок із розродженням шляхом кесаревого розтину (ВШ=4,7; 95% ДІ: 3,8-5,8). А також за інтрамуральних ЛМ вузлів вірогідність

атонічної ППК достовірно зростає ($p<0,05$) [9]. Тому нами впроваджено оптимальну методику проведення кесаревого розтину з консервативною міомектомією з використанням сучасного технічного забезпечення, а саме-радіохвильового скальпеля, аргоно-плазмової коагуляції тканин, перев'язування магістральних судин матки та застосування сучасних медикаментозних препаратів (ТК, терліпресина і карбетоцин).

Техніка операції: Усім вагітним ОГ шляхом поперечної лапаротомії за J. Joel-Cohen виконували доступ до черевної порожнини за допомогою монополярного радіохвильового електроскальпеля (апарат «ФОТЕК – ЕА 142»). Поперечним розрізом у нижньому сегменті виконували розріз на матці. Після народження плода і перетину пуповини вводили транексамову кислоту із розрахунку 10 мг/кг маси тіла і карбетоцин 100 мкг внутрішньовенно струминно (повільно!). Після народження посліду порожнину матки тампонували стерильною марлевою серветкою, а на краї рани на матці накладали затискачі. З метою мінімізації крововтрати перед КМЕ проводили часткову деваскуляризацію матки, а саме, перев'язування маткових судин та анастомозу з яєчниковими судинами. По периферії лейоміоматозного вузла вводили розчин терліпресина 0,4 мг на 20 мл ізотонічного розчину NaCl.

За допомогою монополярного радіохвильового скальпеля в межах здорового міометрія проводили КМЕ, а ложе вузла обробляли факелом аргонової плазми і відновлювали цілісність міометрія окремими вікриловими швами. При виконанні КМЕ контролювали цілісність порожнини матки. Поперечний розріз на матці ушивали безперервним вікриловим швом. Шви на матці обробляли факелом аргонової плазми у режимі «Фульгур» за допомогою апарату "ФОТЕК - ЕА 142".

Проводили дренування черевної порожнини з метою контролю ефективності гемостазу з подальшим пошаровим відновленням передньої черевної стінки. При цьому м'язи, апоневроз та підшкірно-жирову клітковину обробляли пошарово факелом аргонової плазми. На шкіру накладали

внутрішньошкірний косметичний шов.

В усіх випадках оперативного втручання для знеболення операції застосовували спінальну анестезію. Антибіотикопрофілактика проведена всім пацієнткам за 15-60 хвилин до розрізу шкіри [20]. В подальшому антибіотикотерапії призначали за показаннями [32]. З метою знеболення в післяопераційному періоді призначали неопіоїдні анальгетики (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати) у комбінації з наркотичними анальгетиками.

Рис.5.1. Поетапне вилущення лейоміоматозного вузла за допомогою АПК апарат

"ФОТЕК - ЕА 142».

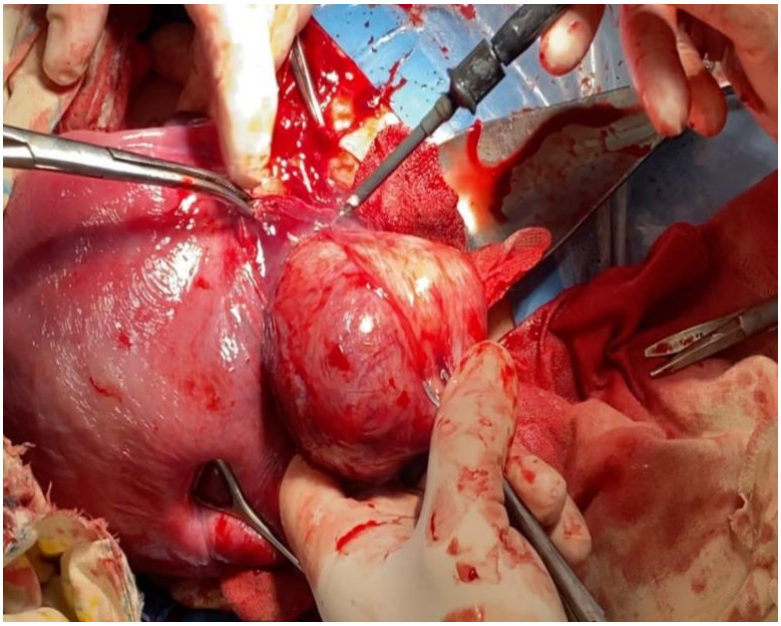


Рис.5.2. Вилущення лейоміоматозного вузла за допомогою РХ монополярного скальпеля та обробка ложа вузла АПК в режимі «фульгур» апаратом "ФОТЕК - ЕА 142».

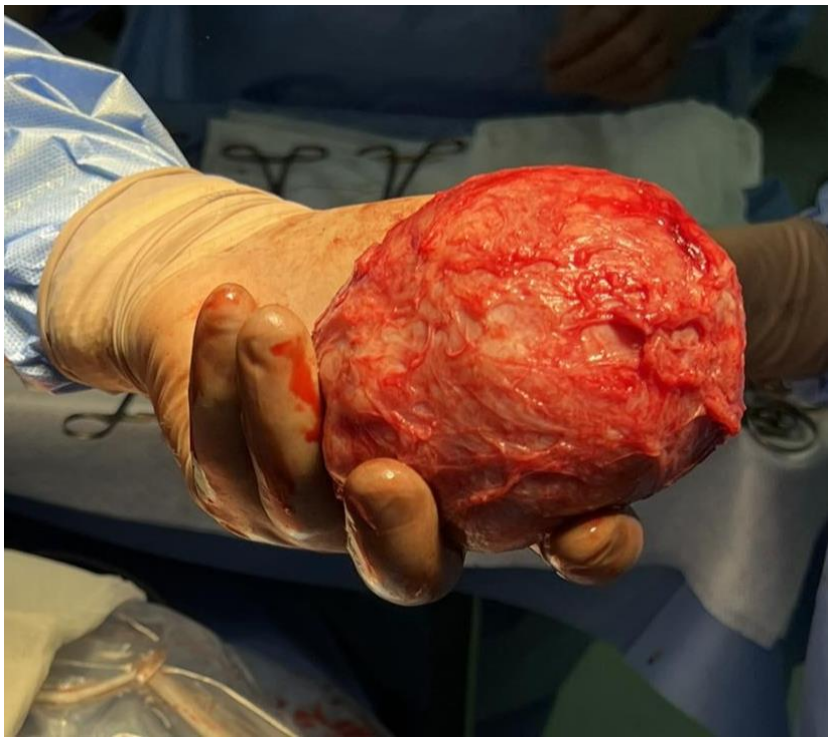


Рис.5.3 Вилущений лейоміоматозний вузол за допомогою АПК апарат "ФОТЕК - ЕА 142»

Завдяки застосуванню аргоноплазмової коагуляції (АПК) тканин проведено швидкий та надійний гемостаз, зменшуючи затрати часу на електрокоагуляцію судин та накладання додаткових гемостатичних швів. Саме цим обумовлено зменшення загальної тривалості КР в ІІІ- основній групі, а також застосуванням сучасних медикаментозних препаратів (ТК, карбетоцин та терліприсин). Відомо, що збільшення часу хірургічного втручання негативно позначається на репаративних процесах міометрія, а це пов'язано з гемодинамічними порушенням в матці, збільшенням величини крововтрати та мікробного забруднення рани.

Основні переваги застосування АПК:

1. Безконтактний вплив високочастотного струму АПК на тканину практично повністю виключає ймовірність «прилипання» інструменту до тканини тим самим дозволяє уникнути перегріву та обвуглювання тканин (карбонізації).
2. Безперервна подача газу знижує температуру на поверхні біологічної тканини, внаслідок чого формується мінімальна зона некрозу, а потік аргону дозволяє зробити ефективну коагуляцію на глибину до 3 мм.
3. Нагріта аргонова плазма знищує мікроорганізми, тому ризик інфекційних ускладнень є мінімальним;
4. Після застосування АПК активується репарація тканин, зростання нових кровоносних судин (неоангіогенез).

Тому, аргоноплазмова коагуляція тканин є безпечною і має переваги перед іншими видами енергій, які застосовують за проведення хірургічних втручань. АПК дозволяє зберегти еластичність стінки органу, уникнути грубих рубців, практично змншує ризик кровотечі та інфікування.

Слід зазначити, що термічний вплив факела аргонової плазми на міометрій при КМЕ в області ложа міоматозного вузла приводить до скорочення колагенових волокон, при цьому зменшується розмір дефекта міометрію та ущільнюються його краї, що полегшує накладання швів та покращує інволюцію матки.

РОЗДІЛ 6
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

6.1. Перебіг вагітності і пологів у досліджуваних групах

Відповідно до завдань нашого дослідження нами було проведено аналіз перебігу вагітності і пологів у вагітних з лейоміомою матки та вагітних групи контролю.

Усім жінкам основної групи було проведено корекція медикаментозної терапії та удосконалення методики проведення КР із КМЕ у разі родорозрішення опреативним шляхом (див вище).

Контроль концентрації плацентарних гормонів у крові вагітних після терапії проводили у терміні 24 тижні вагітності, що представлено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Концентрації плацентарних гормонів у крові вагітних після призначеної терапії

	Запропонована терапія IIIa (n=39)	Запропонована терапія IVa (n=31)	Загальноприйнята терапія V (n=50)	*p*
Прогестерон	246±15,35	242±17,66	238±13,67	p>0,05
Естрадіол	26,1±1,7	33,1±2,6	24,9±2,0	p<0,05
ХГЛ	14539,8±681	15389,8±845,1	15267±597,3	p>0,05

Аналізуючи дані таблиці 5.1, можна констатувати, що на тлі комплексної терапії загрози переривання вагітності в II триместрі вагітності у жінок основної групи з лейоміомою матки відбулася нормалізація концентрації рівня прогестерону і ХГЛ у плазмі крові (p>0,05), але рівень естрадіолу в групі вагітних з множинною інтрамуральною лейоміомою матки залишався

достовірно вищим (p<0,05), що потребувало подальшого моніторингу цих показників в динаміці спостереження і необхідності подальшої терапії в умовах акушерського стаціонару. На особливу увагу заслуговували вагітні з множинною лейоміомою з розташуванням вузлів/вузла в ділянці локалізації плаценти (5 – 12,8%), які становлять групу високого ризику по розвитку передчасних пологів і синдрому затримки росту плода.

Позитивна динаміка лікування на прикладі хоріонічного гонадотропіну відображена на рис. 6.1.

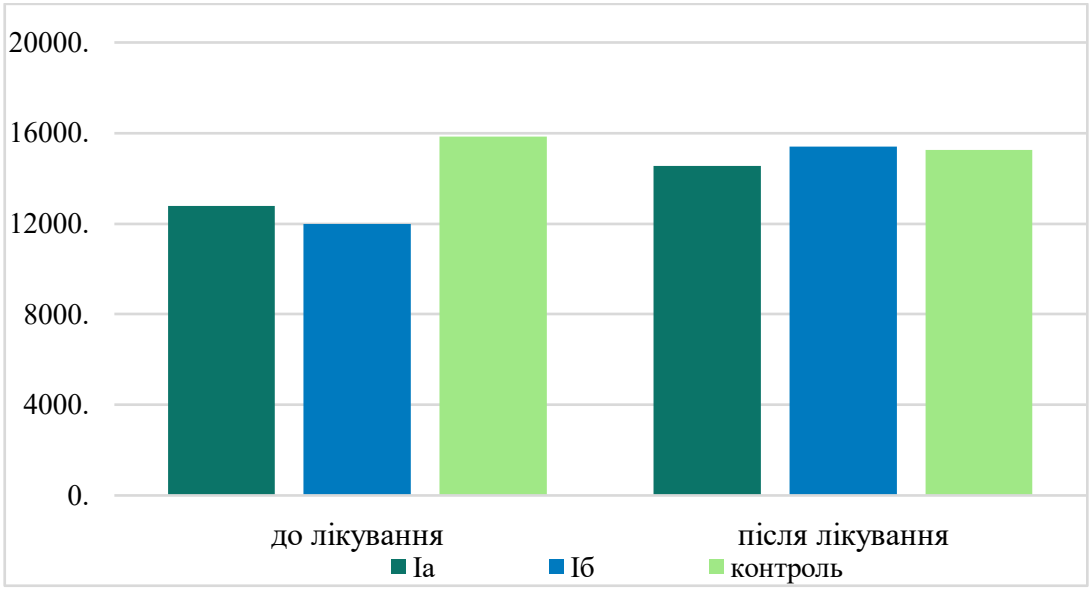


Рис. 6.1. Динаміка рівня ХГЛ в плазмі крові на фоні лікування в групах дослідження.

Наші дані свідчать про те, що за призначення гормональної терапії, а саме сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону та препаратів магнію та вітаміну В6, малих доз аспірину дозволило пролонгувати вагітність та зменшити прогресування загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, що супроводжується дисбалансом плацентарних гормонів, порушенням кровообігу в матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами в плаценті з розвитком плаценто-асоційованих гестаційних ускладнень, а також розвитку передчасних пологів.

З метою профілактики та зменшення об’єму крововтрати в пологах і під час кесаревого розтину усі вагітні проходили лікування ЗДА ліпосомальною формою заліза та досліджували рівень феритину і гемоглобіну в крові.

За даними рисунків 6.2 та 6.3, після застосування запропонованого нами комплексу у вагітних ОГ Hb становив 124,1±2,7 г/л, феритин - 29,7±1,1 мкг/л, тоді як у КГ Hb дорівнював 119,2±1,3 г/л, феритин - 27,6±1,6 мкг/л ($p>0,05$). Щодо ГП, корекція в якій проводилася за стандартними протоколами, рівень Hb становив 116,2±1,9 г/л ($p<0,05$), а феритин - 23,5±1,2 мкг/л; ця різниця була вірогідно значущою щодо ОГ ($p<0,01$).

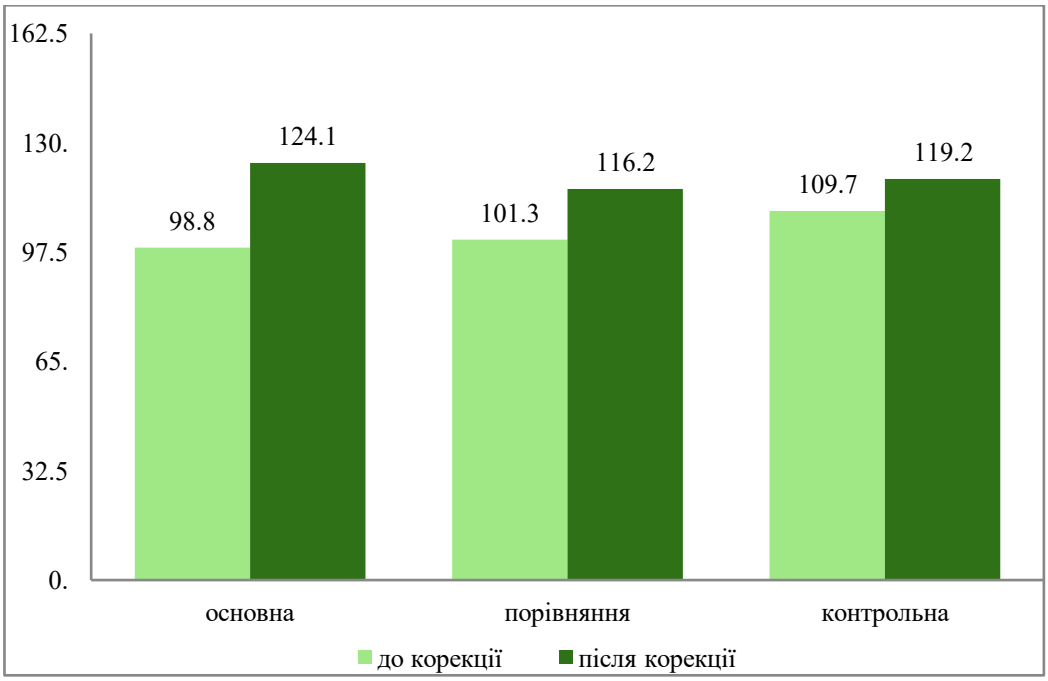


Рис. 6.2. Динаміка рівня гемоглобіну на фоні лікування в групах дослідження, в г/л

Однак відомо, що за наявності ЛМ у вагітної засвоєння та розподіл заліза гірший, ніж у середньостатистичної вагітної без наявності вузла. Спостерігалася краща переносимість ліпосомальної форми заліза вагітними та швидке підвищення рівня Hb і феритину в ОГ, що дало змогу в більшості випадків уникати парентерального шляху введення препаратів заліза, швидшого засвоєння та відсутності побічних ефектів.

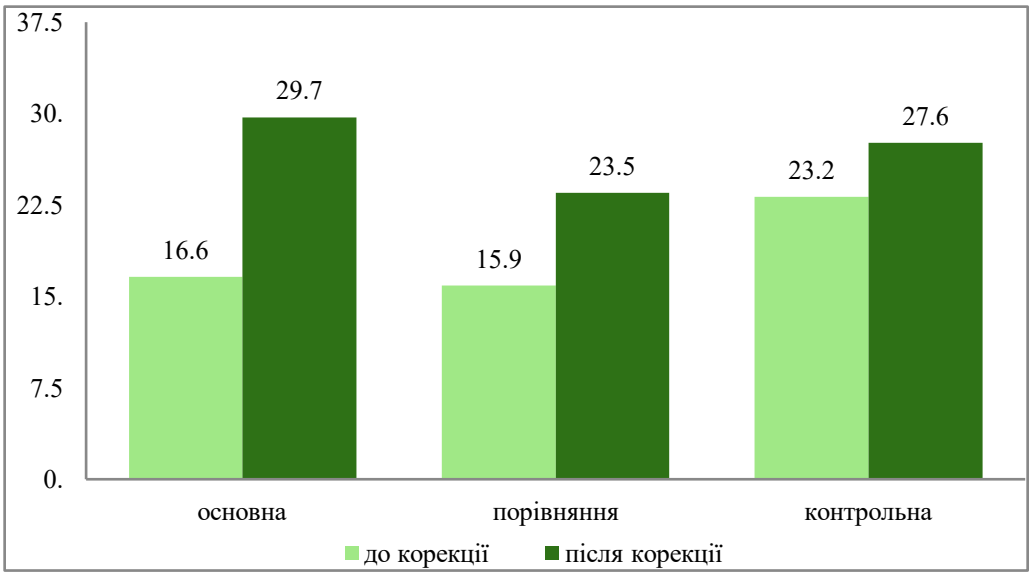


Рис. 6.3. Динаміка рівня феритину на фоні лікування в групах дослідження, вмкг/л

У всіх жінок із легкою анемією - 93 (75,0%) вагітні - виявлено нормальний рівень еритроцитів. Нормалізації рівня Hb та феритину досягнуто у 26 (83,9%) із 31 жінки із супутньою анемією помірного ступеня. Решті вагітних жінок запропоновано парентеральний шлях введення препаратів заліза, з яких 5 пацієнток підписали відмову.

Таблиця 6.2

Акушерські ускладнення перебігу вагітності в групах дослідження, абс. (%)

Ускладнення перебігу вагітності	Група				
	III-Основна (n_1=70)	IV-Порівняння (n_2=41)	V-Контрольна (n_3=50)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
Загроза передчасних пологів	23 (32,9)	24 (58,5)	14 (28,0)	<0,05	>0,05
Передчасний розрив плідних оболонок	3 (4,3)	8 (19,5)	2 (4,0)	<0,05	>0,05

Відшарування плаценти	2 (2,9)	4 (9,8)	1 (2,0)	>0,05	>0,05
Передлежання плаценти	4 (5,7)	5 (12,2)	2 (4,0)	>0,05	>0,05
Слабкість пологової діяльності	22 (31,4)	25 (61,0)	14 (28,0)	<0,01	>0,05
Дистрес плода	5 (7,1)	6 (14,6)	4 (8,0)	<0,05	>0,05
Порушення трофіки вузла	1 (1,4)	2 (4,9)	0 (0)	>0,05	

Примітки: $p_{1,2}$ - вірогідність результатів дослідження в ОГ та ГП; $p_{1,3}$ - вірогідність результатів дослідження в ОГ та КГ.

У таблиці 6.2 наведено результати проспективного дослідження залежно від акушерських ускладнень. Загроза передчасних пологів у 1,8 раза рідше виникала у вагітних ОГ (32,9%) проти вагітних ПГ (58,5%; $p_{1,2}<0,05$) та наближалася до КГ (28%; $p_{1,3}>0,05$). Така сама закономірність спостерігалася стосовно частоти виникнення передчасного розриву плідних оболонок, частоти дистресу плода та слабкості пологової діяльності. Ця різниця була статистично значущою ($p<0,01$). Щодо показників відшарування плаценти та передлежання плаценти, то не виявлено статистично значущої різниці ($p>0,05$), але показники були дещо вищими у ГП.

6.2. Оцінка ефективності запропонованої методики проведення кесаревого розтину

Найчастіше причиною акушерських кровотеч (до 80%) є атонія матки, яка спостерігається в тому числі і за наявності лейоміоматозних вузлів у вагітної [3]. Тому адекватна допологова терапія, застосування сучасних медикаментозних препаратів та вибір оптимальної тактики ведення пологів при вузлах типу 3-6 за

FIGO заслуговує особливої уваги, особливо у вагітних із ЛМ за проведення кесаревого розтину і консервативної міомектомії.

Вагітні жінки з ЛМ також мають підвищений ризик розродження шляхом кесаревого розтину та розвитку ППК. І різні характеристики вузлів матки по-різному впливають на акушерські результати. Результатами нашого ретроспективного дослідження підтверджено, що наявність у вагітної ЛМ має прямий корелятивний зв'язок із розродженням шляхом кесаревого розтину (ВШ=4,7; 95%, ДІ: 3,8-5,8), а також за субмукозних та інтрамуральних ЛМ вузлів вірогідність атонічної ППК достовірно зростає ($p<0,05$) [9].

Таблиця 6.3

Метод розродження вагітних у групах дослідження та об'єм післяпологової кровотечі

Метод розродження	Група				
	III-Основна (n_1=70)	IV-Порівняння (n_2=41)	V-Контрольна (n_3=50)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
Вагінальні пологи, абс. (%)	33 (47,1)	13 (31,7)	36 (72,0)	>0,05	>0,05
ППК за вагінальних пологів, мл	326,1±18,8	451,3±16,2	276,4±14,3	<0,01	>0,05
Кесарів розтин, абс. (%)	37 (52,9)	28 (68,3)	14 (28,0)	>0,05	>0,05
ППК у разі кесарева розтину, мл	614,7±21,2	861,9±33,5	509,5±53,7	<0,01	>0,05

Примітки: $p_{1,2}$ - вірогідність результатів дослідження в ОГ та ГП; $p_{1,3}$ - вірогідність результатів дослідження в ОГ та КГ

Особливу увагу становлять спосіб розродження, методи профілактики ППК і проведення гістеректомії під час кесаревого розтину у вагітних із ЛМ.

Середній термін вагітності в групах дослідження не відрізнявся і становив у ОГ – 38 тиж. ± 5,4 дні, у ГП – 38 тиж. ± 4,1 день, а у КГ – 38 тиж. ± 2,3 дні (p >0,05).

Згідно даним табл. 6.3, вагінальні пологи відбулися в 33 (47,1%) вагітних ОГ проти 13 (31,7%) жінок ГП та 36 (72%) вагітних КГ. Середня крововтрата за вагінальних пологів у жінок ОГ становила 326,1±18,8 мл і була в 1,4 раза нижчою щодо жінок ГП (451,3±16,2 мл; $p_{1,2}$<0,01) і статистично незначущою із КГ (276,4±14,3 мл; $p_{1,3}$>0,05), (рис. 6.4).

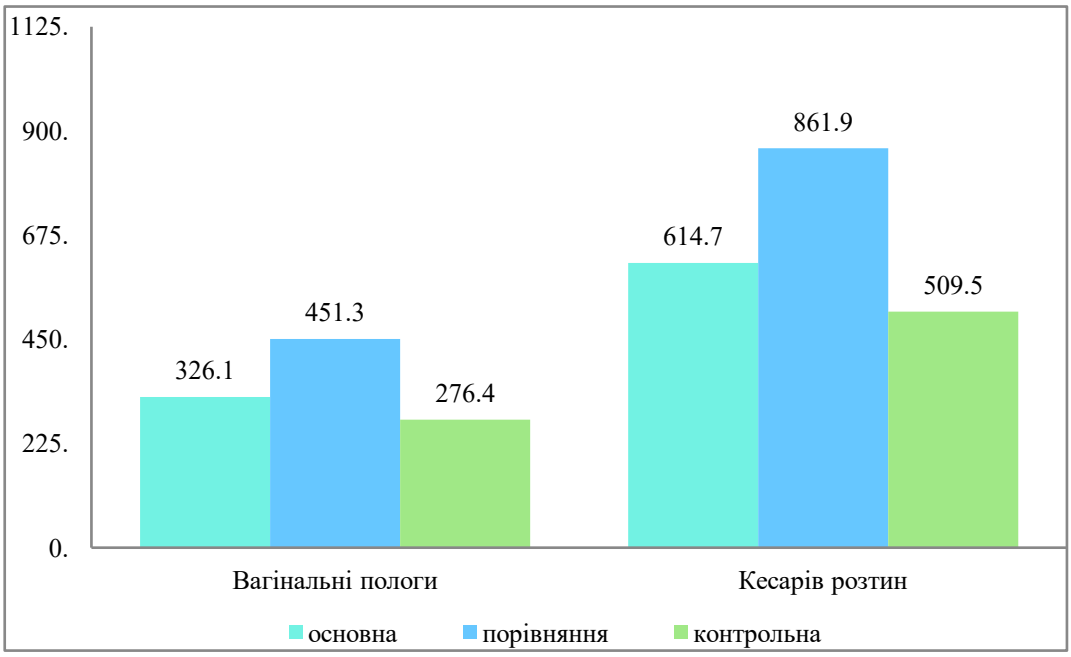


Рис. 6.4. Об'єм післяпологової крововтрати в групах дослідження, в мл

Завдяки впровадженню розробленого лікувально- профілактичного комплексу, виявлено зниження частоти кесаревого розтину в 1,3 раза у вагітних із ЛМ в ОГ (52,9%) проти ГП (68,3%).

Різниця в тривалості операції, насамперед обумовлена методиками проведення гемостазу в досліджуваних групах та проведенням КМЕ. Загальна тривалість операції у ОГ становила – 53,2±3,16 хв. (від 48 до 65 хв.), у ГП – 68,4±4,21 хв. (від 54 до 83 хв.) та у КГ – 42,6±3,02 хв. (від 36 до 51 хв.). За даними, представленими на рис. 6.5, треба відзначити, що тривалість

хірургічного втручання в ГП була достовірно тривалішою відносно ОГ ($p_{1,2}$<0,05).

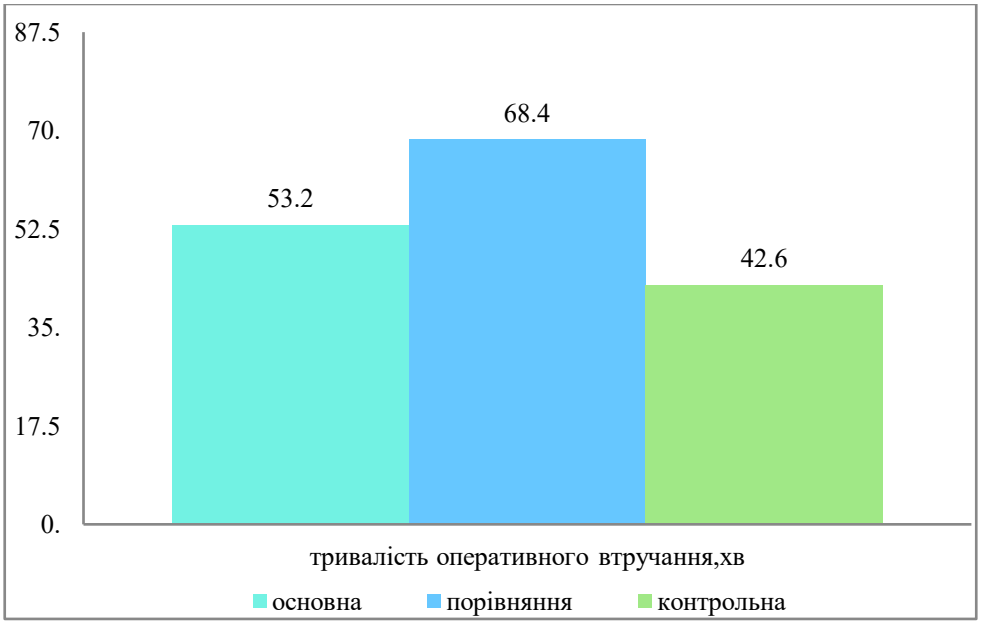


Рис. 6.5. Тривалість операції КР в досліджуваних групах (в хв.).

За даними рисунку 6.4, рівень ППК був значно нижчим в ОГ щодо ГП і різниця була вірогідною ($p_{1,2}$<0,01). Середній об'єм крововтрати за кесаревого розтину в жінок ОГ становив 614,7±21,2 мл і був у 1,5 раза нижчим відносно жінок ГП (861,9±33,5 мл; $p_{1,2}$<0,01), статистично незначущим із КГ (509,5±53,7 мл; $p_{1,3}$>0,05). Інтраопераційна крововтрата залежить від методики проведення та тривалості операції, коагуляційного потенціалу крові. Зменшення інтраопераційної крововтрати в ОГ групі обумовлено застосуванням карбетоцину та профілактичним введенням транексамової кислоти і використанням АПК тканин, що дозволяє виконати швидке ефективне зупинення кровотечі зі зменшенням витрат часу на проведення додаткового гемостазу. Дія карбетоцину має швидкий та тривалий утеротонічний ефект, зменшує величину періопераційної крововтрати та профілактує атонічну кровотечу.

Було встановлено достовірне зниження об'єму крововтрати в ОГ відносно ГП ($p_{1,2}$<0,01). Також виявлено відмінності перебігу післяпологового періоду в

групі жінок, де було застосовано аргоноплазмову обробку шва на матці та профілактичне введення карбетоцину в порівнянні з породіллями, у яких КР та КМЕ проведена за традиційною методикою. Профілактика капілярної кровотечі в рані та пряма антисептична дія факелу аргонової плазми на мікробний агент вплинуло на зниження кількості інфекційних ускладнень (субінволюція матки, лохіометра, нагноєння операційної рани).

У ГП у післяпологовому періоді значно частіше виявляли інфільтрацію та/або рідинні гіпоехогенні включення по ходу шва на матці та особливо в передміхуровій клітковині. За даними УЗД у 2 (2,9%) жінок ОГ були виявлені інфільтрація швів на матці, в той час як у ГП такі зміни були виявлені у 9 (22,0%) жінок ($p<0,05$). Це можна пояснити дією АПК на тканини, що приводило до зменшення об'єму ранового ексудату, набряку та запалення розсічених тканин, більш швидкої нормалізації мікроциркуляції, що знижувало ризик інфекційно-запальних ускладнень [37].

Оцінка перебігу післяопераційного періоду в групах дослідження представлена в таблиці 5.4. Порушення інволюції матки мала місце в 3 (8,1%) породіль ОГ та 14 (50,0%) породіль ГП, тобто у 6 разів частіше, ($p<0,05$). Внаслідок цих ускладнень 3 (10,7%) породіллям ГП у післяопераційному періоді була виконана вакуум-аспірація вмісту порожнини матки, ($p>0,05$).

Таблиця 6.4.

Ускладнення перебігу післяопераціного періоду в групах дослідження

Симптоми та стани	III (n=37)	IV (n=28)	*p*
Порушення інволюції матки	3 (8,1%)	14 (50,0%)	< 0,05
Залишки плацентарної тканини	0	1 (3,6%)	> 0,05

Симптоми та стани	III (n=37)	IV (n=28)	*p*
Наявність інфільтрації у швах на матці	2 (5,4%)	9 (32,1%)	< 0,05
Гематоми передміхурової клітковини	0	4 (14,3%)	< 0,05
Гематоми передньої черевної стінки	0	2 (7,1%)	> 0,05
Серома післяопераційного шва	0	1 (3,6%)	> 0,05

У жодної пацієнтки ОГ не було ускладнень в післяопераційному періоді з боку лапаротомної рани на відміну пацієнток ГП, у яких розвинулися ускладнення з боку післяопераційного шва – 3 (10,7%). У 1 пацієнтки ГП мало місце формування гематоми передміхурової клітковини, яка потребувала повторного хірургічного втручання, евакуації гематоми, ушивання та дренування підапоневротичного простору. Ще у 1 пацієнтки ГП було виявлено гематому в підшкірно-жировій клітковині, яка потребувала проведення її евакуації. Заживлення післяопераційної рани у всіх випадках відбулося первинним натягом. Лікування ускладнень післяопераційного періоду проводилось згідно чинних рекомендацій та наказів МОЗ України.

Було виявлено відмінності перебігу післяпологового періоду у групі жінок, де було застосовано аргоноплазмову обробку шва на матці та профілактичне введення карбетоцину в порівнянні з породіллями, у яких кесарів розтин проведений за традиційною методикою.

На третю добу післяопераційного періоду всім породіллям проведено трансабдомінальне ультразвукове дослідження з метою оцінки темпів інволюції матки.

Таблиця 6.5.

Особливості інволюції матки після операції на 3-тю добу післяпологового періоду за даними ультразвукового дослідження

Розмір матки	III (n=37)	IV (n=28)	V (n=17)	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
довжина (мм)	121,3 1,2	127,1 1,6	117,5 3,2	<0,05	>0,05
ширина (мм)	96,4 7,5	107,9 5,9	81,6 6,1	>0,05	>0,05
передньо- задній розмірі (мм)	77,2 1,8	83,8 2,1	73,2 3,2	<0,05	>0,05
об'єм ($см^3$)	569,3± 23,1	695,3 54,7	523,7 28,5	<0,05	>0,05

Примітки: p – достовірна різниця результатів дослідження між групами

За даними Таблиці 6.5., довжина тіла матки на 3 добу у породіль ОГ групи у порівнянні з ГП групою достовірно менша і наближалася до показників ГК. Такі ж дані відмічено щодо передньо-заднього розміру (ПЗР) та об'єму матки у ОГ щодо ГП і різниця була достовірно значущою ($p<0,05$).

Слід зазначити, що термічний вплив факела аргонової плазми на міометрій при КМЕ в області ложа міоматозного вузла приводить до скорочення колагенових волокон, при цьому зменшується розмір дефекта міометрію та ущільнюються його краї, що полегшує накладання швів та покращує інволюцію матки, що представлено в табл 6.5.

Запропонований нами алгоритм дій проведення КМЕ під час КР, що поєднує в собі часткову деваскуляризацію матки (перев'язка маткових судин та

анастомозу з яєчниковими судинами) з використанням ТК та карбетоцину, а також застосування технічного супроводу хірургічного втручання з аргоно-плазмовою коагуляцією тканин, дозволяє мінімізувати інтраопераційну крововтрату, зменшує ризик виникнення неконтрольованої кровотечі і необхідності проведення гістеректомії.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Голяновський О, Супрунюк К, Фролов С. Оцінювання функції плацентарного комплексу і профілактика невиношування у вагітних із лейоміомою матки. РЗЖ [інтернет]. 29, Липень 2022;(5):45-50.
2. Голяновський О, Супрунюк К. Профілактика ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із лейоміомою матки. (2024). Ukrainian journal health of woman. 1(170): 26-31.
3. Голяновський О, Супрунюк К. Профілактика ускладнень кесарева розтину і консервативної міомектомії у вагітних з лейоміомою матки. (2024). Ukrainian journal health of woman.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене ретроспективне клініко-статистичне дослідження перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у 1684 жінок за період 2019-2021 років дозволило комплексно оцінити вплив лейоміоми матки (ЛМ) на материнські та перинатальні наслідки. Лейоміома матки була діагностована у 63 вагітних, що становило 3,7% від загальної кількості пологів, тоді як 1621 (96,3%) жінка увійшла до контрольної групи без ЛМ.

Жінки з лейоміомою матки мали вищий середній вік порівняно з контрольною групою (31,9 ±1,2 року проти 29,7 ±2,1 року, $p>0,05$), при цьому у віковій категорії 31–35 років частка жінок основної групи становила 61,9%, що достовірно перевищувало аналогічний показник у групі контролю. Середній індекс маси тіла в основній групі був вищим і становив 24,7 ±1,1 кг/м² проти 20,5 ±1,3 кг/м² у контрольній групі. Надлишкову масу тіла мали 15,9% жінок з ЛМ та 19,3% без ЛМ, ожиріння I ступеня — відповідно 4,7% та 4,1%.

Обтяжений акушерський анамнез достовірно частіше зустрічався у жінок з лейоміомою матки — у 45 (71,4%) випадках проти 1016 (62,7%) у контрольній групі ($p<0,01$). Частота завмерлих вагітностей статистично не відрізнялася ($p>0,05$), тоді як штучні аборти, звичне невиношування та позаматкова вагітність достовірно частіше спостерігалися у жінок без ЛМ ($p<0,001$).

Аналіз перебігу вагітності показав, що наявність лейоміоми матки асоціювалася з підвищеним ризиком акушерських ускладнень. Частота тазового передлежання плода становила 6,9% у жінок з ЛМ проти 3,5% у контрольній групі (скоригований OR = 2,0; 95% CI 1,3–3,1; $p<0,05$). Передлежання плаценти спостерігалося у 6,6% жінок основної групи порівняно з 3,7% у групі контролю (OR = 1,6; 95% CI 0,8–3,5; $p<0,05$). Частота післяпологових кровотеч була достовірно

вищою у жінок з лейоміомою матки — 17,6% проти 9,8% у контрольній групі (OR = 1,8; 95% CI 1,2–2,8; p<0,05).

Особливо значущим результатом стала висока частота кесаревого розтину у жінок з лейоміомою матки — 59,0% порівняно з 23,4% у групі без ЛМ (p<0,001). Навіть після виключення абсолютних показань до оперативного розродження (тазове передлежання, передлежання плаценти, відшарування плаценти) наявність лейоміоми матки залишалася незалежним фактором ризику кесаревого розтину (OR = 4,7; 95% CI 3,8–5,8).

При стратифікації за розміром лейоміоматозних вузлів встановлено, що у жінок з вузлами >5 см частота передлежання плаценти зростала з 1,9% до 8,3%, а передчасних пологів — з 5,9% до 25,0% (p<0,05). Об'єм післяпологової крововтрати у цій підгрупі був достовірно вищим (p<0,001), тоді як спосіб розродження не мав статистично значущих відмінностей між підгрупами (p>0,05).

Множинна лейоміома матки асоціювалася з достовірно вищою частотою передлежання плаценти (11,8% проти 4,3%; p<0,05) та післяпологових кровотеч (17,6% проти 4,3%; p<0,01) порівняно з одиничними вузлами. Тип росту лейоміоми також мав істотне прогностичне значення: субмукозне розташування вузла супроводжувалося найвищою частотою відшарування плаценти (11,1%) та післяпологових кровотеч (22,2%), що достовірно перевищувало показники при інтрамуральній (9,5%) та субсерозній (3,0%) локалізації (p<0,05).

За даними ультразвукового моніторингу середній діаметр лейоміоматозних вузлів зростав з 5,7 ±0,9 см у I триместрі до 6,5 ±1,1 см у II триместрі з подальшим незначним зменшенням до 6,2 ±1,4 см у III триместрі. Середній об'єм вузлів збільшувався з 76,4 ±29,1 см³ до 164,1 ±67,8 см³ (p = 0,006) у II триместрі та зменшувався до 143,3 ±69,0 см³ у III триместрі (p = 0,03). Збільшення об'єму >10% між I та II триместрами відмічено у 71,4% випадків.

Доплерометричні показники продемонстрували зростання індексу резистентності в центральних судинах вузлів з 0,7–0,9 у I триместрі до 1,0–1,2 у III

триместрі та зниження індексу пульсації до 0,5–0,7 у вузлах >5 см, що корелювало з передчасними пологами, ішемією вузлів та післяпологовими кровотечами.

У післяпологовому періоді інволюція матки у жінок з лейоміомою була достовірно повільнішою: за даними УЗД на 3-тю добу всі показники інволюції були значно гіршими порівняно з контрольною групою ($p<0,001$).

Таким чином, отримані результати переконливо свідчать, що лейоміома матки є незалежним і клінічно значущим фактором ризику ускладненого перебігу вагітності, підвищеної частоти кесаревого розтину та післяпологових кровотеч. Виявлені кількісні закономірності дозволяють обґрунтувати доцільність диференційованого підходу до ведення вагітних з лейоміомою матки, ранньої стратифікації ризиків та впровадження індивідуалізованих профілактично-лікувальних алгоритмів.

Проведене мультицентрове проспективне клінічне дослідження типу «випадок–контроль» із залученням 111 вагітних жінок з лейоміомою матки та 50 вагітних без лейоміоми матки дозволило об’єктивно оцінити особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стан новонароджених за умов динамічного спостереження та контрольованого клінічного ведення.

Досліджувані групи були репрезентативними за віком, соціальним статусом, соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом, що мінімізувало вплив потенційних конфаундерів. Середній вік жінок основної, групи порівняння та контрольної групи достовірно не відрізнявся і становив відповідно 33,2±0,8, 31,1±1,2 та 32,4±0,7 року ($p>0,05$), що дозволило коректно інтерпретувати отримані клінічні та лабораторні результати.

Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що жінки з лейоміомою матки достовірно частіше мали обтяжений акушерський анамнез, зокрема перенесені самовільні викидні до 12 тижнів (37,0%), штучні аборти (26,1%) та завмерлі вагітності (6,3%), тоді як у жінок контрольної групи внутрішньоматкові втручання в анамнезі були відсутні. Отримані дані свідчать про хронічний репродуктивний

стрес та потенційні передумови для порушень плацентації у жінок з лейоміомою матки.

При оцінці клінічних характеристик лейоміоми матки встановлено, що у більшості вагітних обох груп переважали одиничні вузли розміром понад 5 см (77,1% у основній групі та 78,0% у групі порівняння), а також типи 5–6 за FIGO (55,7% та 58,5% відповідно). Множинна лейоміома діагностувалася у 22,9% жінок основної групи та 22,0% групи порівняння. Відсутність статистично значущих відмінностей між групами ($p>0,05$) підтверджує їх клінічну однорідність і дозволяє розцінювати подальші відмінності перебігу вагітності як наслідок впроваджених лікувально-профілактичних підходів.

Важливим результатом проспективного етапу дослідження стало підтвердження високої поширеності залізодефіцитних станів у вагітних з лейоміомою матки. Залізодефіцитна анемія була виявлена у 77,0% обстежених, при цьому легкий ступінь анемії становив 75,0% (Hb 105,1±0,7 г/л), а помірний — 25,0% (Hb 89,4±1,1 г/л). Середній рівень феритину коливався в межах 9,45–23,2 мкг/л (15,34±1,4 мкг/л), що свідчило про латентний або маніфестний дефіцит заліза.

На 28 тижні гестації середній рівень гемоглобіну у вагітних з лейоміомою матки був достовірно нижчим, ніж у жінок контрольної групи (98,8±1,6 г/л проти 109,7±1,3 г/л; $p<0,01$), аналогічна тенденція відзначалася і для рівня феритину (16,61±1,9 мкг/л проти 23,2±1,2 мкг/л; $p<0,01$). Виявлене поєднання анемії та латентного дефіциту заліза свідчило про зниження резервів ендогенного заліза та обмежені компенсаторні можливості організму у даного контингенту вагітних, що значно підвищує ризик акушерських кровотеч у пологах та післяпологовому періоді, особливо в умовах оперативного розродження.

З урахуванням отриманих результатів впровадження принципів Patient Blood Management (PBM) у жінок з лейоміомою матки є патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним. Основними складовими PBM у даній групі вагітних є: рання

ідентифікація та корекція залізодефіцитних станів, оптимізація еритропоезу шляхом цільового контролю рівнів гемоглобіну та феритину протягом вагітності, а також мінімізація перипартальної крововтрати за рахунок своєчасного планування тактики розродження та профілактики післяпологових кровотеч. Особливого значення PBM набуває у жінок з лейоміомою матки з огляду на високу частоту кесаревого розтину, порушення скоротливої здатності міометрія та сповільнену післяпологову інволюцію матки.

Таким чином, системне застосування принципів PBM у вагітних з лейоміомою матки дозволяє не лише знизити ймовірність розвитку тяжкої анемії та необхідності алогенного переливання крові, але й покращити перебіг пологів і післяпологового періоду, що підтверджує доцільність інтеграції даного підходу в алгоритми ведення цієї групи пацієнток. Відповідність запропонованого підходу принципам Patient Blood Management підтверджується міжнародними рекомендаціями, згідно з якими World Health Organization, FIGO та American College of Obstetricians and Gynecologists наголошують на необхідності рутинного скринінгу залізодефіциту (включно з феритином) у вагітних групи високого ризику, ранньої корекції анемії та пріоритету профілактики крововтрати над трансфузійною терапією. Зазначений підхід особливо рекомендований у пацієнток із підвищеним ризиком акушерських кровотеч та оперативного розродження, до яких належать жінки з лейоміомою матки.

Принципово важливим результатом проспективного дослідження є встановлення гормональних механізмів розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з лейоміомою матки. У другому триместрі вагітності у жінок з інтрамуральною та множинною лейоміомою матки концентрація естрадіолу була достовірно вищою порівняно з контрольною групою (20,67±0,75 нмоль/л проти 15,75±0,67 нмоль/л; $p<0,05$), що свідчило про напруження гормонопродукуючої функції плаценти.

Одночасно відзначалося достовірне зниження концентрації прогестерону, особливо у вагітних з інтрамуральними вузлами, які контактували з порожниною

матки (тип 3 за FIGO): 165,24±14,71 нмоль/л проти 219,96±16,63 нмоль/л у контрольній групі ($p<0,01$). Прогестеронова недостатність у даного контингенту супроводжувалася клінічними проявами загрози пізнього викидня у 61 жінки (87,1%), що вимагало проведення комплексної зберігаючої терапії.

Концентрація хоріонічного гонадотропіну у вагітних з лейоміомою матки також була достовірно нижчою у порівнянні з контролем, особливо при множинній формі захворювання: 12796,6±385,6 МО/л у підгрупі IIIa ($p<0,05$) та 11986,4±581,7 МО/л у підгрупі IVa ($p<0,01$) проти 15835±945,5 МО/л у контрольній групі. Поєднання підвищеного естрадіолу зі зниженням прогестерону та ХГЛ свідчило про формування гормональної дисфункції плаценти вже з II триместру вагітності.

Таким чином, результати проспективного дослідження підтвердили дані ретроспективного аналізу та дозволили обґрунтувати патогенетичну роль лейоміоми матки у формуванні плацентарної дисфункції, залізодефіцитних станів та загрози невиношування. Отримані кількісні показники стали підґрунтям для розробки та впровадження диференційованого підходу до ведення вагітності у жінок з лейоміомою матки, що включає ранній гормональний моніторинг, корекцію залізодефіциту та індивідуалізовану профілактику акушерських ускладнень.

Розроблений та впроваджений комплекс лікувально-профілактичних заходів у вагітних з лейоміомою матки базувався на результатах попереднього ретроспективного та проспективного етапів дослідження і був спрямований на корекцію ключових патогенетичних ланок ускладненого перебігу вагітності та пологів у даного контингенту жінок. Основними цілями впровадженого алгоритму були зниження частоти акушерських ускладнень, зменшення об’єму періопераційної крововтрати, мінімізація необхідності гістеректомій та збереження репродуктивної функції.

Результати ретроспективного аналізу переконливо засвідчили, що наявність лейоміоми матки асоціюється з істотним підвищенням ризику оперативного розродження: частота кесаревого розтину у жінок з ЛМ становила 59,0% проти

23,4% у жінок без ЛМ (p<0,001), а наявність ЛМ залишалася незалежним фактором ризику КР (OR=4,7; 95% ДІ 3,8–5,8). Крім того, за інтрамурального типу лейоміоми достовірно зростала частота атонічних післяпологових кровотеч (p<0,05), що визначило необхідність активного впровадження принципів Patient Blood Management та оптимізації хірургічної тактики.

Проспективне застосування персоналізованого медикаментозного супроводу у вагітних основної групи (мікронізований прогестерон, препарати магнію, ацетилсаліцилова кислота, корекція залізодефіциту відповідно до РВМ, вітамінно-мінеральна підтримка) дозволило вплинути на ключові фактори ризику розвитку плацентарної дисфункції та загрози переривання вагітності. Зокрема, гормональний моніторинг продемонстрував, що у жінок з інтрамуральною та множинною лейоміомою матки до лікування спостерігалася прогестеронова недостатність (165,24±14,71 нмоль/л проти 219,96±16,63 нмоль/л у контролі; p<0,01) та знижені рівні ХГЛ (12796,6±385,6 МО/л і 11986,4±581,7 МО/л проти 15835±945,5 МО/л; p<0,05–0,01), що супроводжувалося клінічними ознаками загрози пізнього викидня у 87,1% випадків. Проведена гормональна корекція сприяла стабілізації перебігу вагітності та пролонгації гестації.

Особливе місце в структурі комплексного підходу посіла програма Patient Blood Management, впровадження якої було зумовлене високою поширеністю залізодефіцитних станів: ЗДА була діагностована у 77,0% вагітних з ЛМ, при цьому середній рівень гемоглобіну у 28 тижнів гестації становив 98,8±1,6 г/л проти 109,7±1,3 г/л у контрольній групі (p<0,01), а рівень феритину — 16,61±1,9 мкг/л проти 23,2±1,2 мкг/л (p<0,01). Своєчасна корекція залізодефіциту дозволила підвищити резерви еритропоезу та зменшити потенційні ризики масивної крововтрати у пологах і післяопераційному періоді.

Важливим компонентом запропонованого комплексу стала оптимізована хірургічна тактика кесаревого розтину з консервативною міомектомією, яка включала використання радіохвильового скальпеля, аргоноплазмової коагуляції,

попередню деваскуляризацію матки, локальне застосування терліпресину, а також системне введення транексамової кислоти та карбетоцину. Застосування даної методики дозволило досягти надійного та контрольованого гемостазу, скоротити тривалість оперативного втручання та мінімізувати необхідність накладання додаткових гемостатичних швів. Скорочення тривалості операції має принципове значення, оскільки подовження хірургічного втручання асоціюється зі зростанням крововтрати, порушенням репаративних процесів міометрія та підвищенням ризику інфекційних ускладнень.

Застосування аргоноплазмової коагуляції забезпечувало безконтактний поверхневий гемостаз з мінімальною зоною термічного некрозу (до 3 мм), зниження ризику карбонізації тканин та активацію репаративних процесів, включно з неоангіогенезом. Термічне скорочення колагенових волокон у зоні ложа лейоміоматозного вузла сприяло зменшенню розмірів дефекту міометрія, ущільненню його країв та покращенню післяопераційної інволюції матки.

Таким чином, результати розділу 5 демонструють, що впровадження комплексного, патогенетично обґрунтованого підходу до ведення вагітних з лейоміомою матки дозволяє суттєво знизити ризики геморагічних ускладнень, оптимізувати перебіг оперативного розродження та створити умови для збереження матки і репродуктивної функції. Отримані дані логічно доповнюють результати ретроспективного та проспективного етапів і слугують підґрунтям для формування практичних рекомендацій та алгоритмів ведення жінок з лейоміомою матки.

Проведений етап дослідження був спрямований на оцінку ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів у вагітних із лейоміомою матки (ОГ) порівняно з групою порівняння, де ведення здійснювали за стандартними протоколами (ГП), та контрольною групою вагітних без лейоміоми (КГ). Отримані результати продемонстрували, що впровадження персоналізованого алгоритму (гормональна корекція + РВМ/корекція ЗДА + оптимізована техніка КР із КМЕ та сучасними засобами гемостазу) забезпечило

клінічно значуще покращення перебігу вагітності, зниження частоти ускладнень і зменшення перипартальної крововтрати.

Контроль плацентарних гормонів після проведеного лікування у 24 тижні гестації засвідчив позитивну динаміку у більшості вагітних ОГ: концентрації прогестерону та хоріонічного гонадотропіну нормалізувалися ($p>0,05$), що свідчить про зниження проявів гормональної дисфункції плаценти та ефективність призначеної терапії (сублігвальний мікронізований прогестерон, Mg+B6, малі дози аспірину). Водночас у підгрупі з множинною інтрамуральною ЛМ рівень естрадіолу залишався достовірно вищим ($p<0,05$), що вимагало посиленого динамічного спостереження та продовження терапії в умовах акушерського стаціонару. До групи найвищого ризику були віднесені вагітні з множинною ЛМ із локалізацією вузла(ів) у ділянці плацентації — 5 випадків (12,8%), що клінічно обґрунтовує необхідність розширеного моніторингу для профілактики передчасних пологівта СЗРП.

Однією з ключових складових запропонованого комплексу була програма Patient Blood Management, реалізована через раннє виявлення залізодефіциту, корекцію анемії ліпосомальною формою заліза та контроль Hb/феритину. Після проведення лікування показники залізного статусу у вагітних ОГ досягли рівнів, співставних з контролем:

- Hb: 124,1±2,7 г/л (ОГ) проти 119,2±1,3 г/л (КГ), $p>0,05$;
- феритин: 29,7±1,1 мкг/л (ОГ) проти 27,6±1,6 мкг/л (КГ), $p>0,05$.

Натомість у ГП, де корекція проводилася за стандартними підходами, ці показники залишалися нижчими: Hb 116,2±1,9 г/л ($p<0,05$) та феритин 23,5±1,2 мкг/л, причому відмінності щодо ОГ були вірогідно значущими (Hb: $p<0,05$; феритин: $p<0,01$). Нормалізації Hb та феритину досягнуто у 26 із 31 вагітної з помірною анемією, що становило 83,9%, при цьому лише 5 пацієнток відмовилися від запропонованого парентерального введення препаратів заліза. Отримані дані підтверджують, що PBM-стратегія в ОГ не лише ефективніше відновлює запаси

заліза, але й дозволяє в більшості випадків уникати інвазивних методів корекції анемії.

За результатами табл. 6.2 встановлено, що запропонований комплекс забезпечив достовірне зниження частоти ускладнень у вагітних ОГ порівняно з ГП. Найбільш показовим було зменшення загрози передчасних пологів:

- 32,9% (ОГ) проти 58,5% (ГП) — тобто в 1,8 раза рідше ($p_{1,2}<0,05$) і на рівні КГ 28,0% ($p_{1,3}>0,05$).

Аналогічна закономірність відзначалася для ПРПО, дистресу плода та слабкості пологової діяльності, причому відмінності між ОГ і ГП були статистично значущими ($p<0,01$). Для передлежання плаценти та відшарування плаценти достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p>0,05$), хоча у ГП показники мали тенденцію до вищих значень.

Впровадження оптимізованої техніки кесаревого розтину з консервативною міомектомією (радіохвильовий скальпель + аргоноплазмова коагуляція + часткова деваскуляризація матки + терліпресин + утеротоніки та антифібринолітики) забезпечило суттєві переваги щодо ключових операційних показників.

Спосіб розродження. Частка вагінальних пологів була вищою в ОГ порівняно з ГП:

- вагінальні пологи: 33 (47,1%) в ОГ проти 13 (31,7%) у ГП та 36 (72,0%) у КГ. Частота кесаревого розтину у вагітних з ЛМ зменшилась у 1,3 раза: 52,9% (ОГ) проти 68,3% (ГП).

Крововтрата при вагінальних пологах. Середня крововтрата у ОГ була в 1,4 раза нижчою, ніж у ГП:

- 326,1±18,8 мл (ОГ) проти 451,3±16,2 мл (ГП), $p_{1,2}<0,01$; і була статистично співставною з КГ: 276,4±14,3 мл, $p_{1,3}>0,05$.

Тривалість операції КР. Загальна тривалість оперативного втручання була коротшою в ОГ, ніж у ГП:

- 53,2±3,16 хв (ОГ) проти 68,4±4,21 хв (ГП), $p_{1,2}<0,05$;

• у КГ — 42,6±3,02 хв (очікувано менше через відсутність КМЕ). Таким чином, навіть з урахуванням виконання КМЕ, запропонований підхід зменшував тривалість операції порівняно зі стандартною методикою КР+КМЕ.

Крововтрата при кесаревому розтині. Найважливішим результатом стало достовірне зниження інтраопераційної крововтрати:

• 614,7±21,2 мл (ОГ) проти 861,9±33,5 мл (ГП) — тобто в 1,5 раза менше, p1,2<0,01;

• і без статистично значущої різниці з КГ: 509,5±53,7 мл, p1,3>0,05. Зниження крововтрати у ОГ було патогенетично обґрунтованим та пов’язувалося із профілактичним введенням транексамової кислоти, використанням карбетоцину, локальною вазоконстрикцією (терліпресин) та швидким і керованим гемостазом завдяки АПК.

Комплексний підхід суттєво зменшив частоту післяопераційних ускладнень. За даними УЗД, інфільтрація шва на матці/параметральної клітковини виявлялась значно рідше у ОГ:

- 2 (2,9%) у ОГ проти 9 (22,0%) у ГП (p<0,05).

Порушення інволюції матки було виявлено у:

- 3 (8,1%) породіль ОГ проти 14 (50,0%) у ГП — тобто у 6 разів частіше (p<0,05).

У зв’язку з цим у ГП 3 (10,7%) породіллям виконано вакуум-аспірацію порожнини матки (p>0,05). Також у ГП реєструвалися ускладнення з боку лапаротомної рани — 3 (10,7%), тоді як у ОГ таких ускладнень не було. Окремі випадки гематом (передміхурової клітковини та підшкірно-жирової клітковини) у ГП потребували додаткових хірургічних втручань, що підтверджує вищу травматичність та гірший гемостатичний контроль при традиційній методиці.

На 3-тю добу післяопераційного періоду показники УЗ-інволюції (довжина тіла матки, ПЗР, об’єм) у породіль ОГ були достовірно кращими порівняно з ГП (p<0,05) і наближалися до контрольних значень. Це узгоджується з механізмом дії АПК, яка забезпечує мінімальну зону некрозу, зменшення набряку і ранового

ексудату та стимуляцію репарації тканин, а також із утеротонічним ефектом карбетоцину.

Узагальнення

Отримані результати демонструють, що запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів у вагітних із лейоміомою матки забезпечив:

- нормалізацію ключових плацентарних гормонів після терапії ($p>0,05$), з виділенням підгрупи високого ризику (множинна інтрамуральна ЛМ із локалізацією в зоні плацентації — 12,8%);
- ефективну РВМ-корекцію залізодефіциту із досягненням Hb 124,1±2,7 г/л та феритину 29,7±1,1 мкг/л, що було співставним із КГ ($p>0,05$) і достовірно кращим за ГП ($p<0,05–0,01$);
- зниження частоти загрози передчасних пологів у 1,8 раза (32,9% проти 58,5%; $p<0,05$) і зменшення частоти ряду гестаційних ускладнень ($p<0,01$);
- зниження частоти кесаревого розтину у 1,3 раза (52,9% проти 68,3%);
- зменшення тривалості КР (53,2±3,16 хв проти 68,4±4,21 хв; $p<0,05$) та зниження інтраопераційної крововтрати у 1,5 раза (614,7±21,2 мл проти 861,9±33,5 мл; $p<0,01$);
- зниження частоти інфільтрації швів (2,9% проти 22,0%; $p<0,05$) і порушення інволюції матки (8,1% проти 50,0%; $p<0,05$), що підтверджує профілактику інфекційно-запальних та геморагічних наслідків у післяопераційному періоді.

Таким чином, запропонований алгоритм є клінічно ефективним, патогенетично обґрунтованим та забезпечує суттєве покращення результатів ведення вагітності та оперативного розродження у жінок із лейоміомою матки типів 3–6 за FIGO, з одночасним зниженням ризику акушерських кровотеч і післяопераційних ускладнень та потенційним зменшенням потреби у радикальних оперативних втручаннях.

Висновки

У дисертації наведено практичне та теоретичне узагальнення, щодо зменшення рівня перинатальних ускладнень у вагітних із лейоміомою матки застосовуючи удосконалений комплекс лікувально- профілактичних заходів, щодо пролонгування вагітності та оптимальної методики проведення кесаревого розтину з консервативною міомектомією з використанням сучасного технічного забезпечення.

1. Дані сучасних літературних джерел показали, що визначення прогностичних факторів перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки має неоціненне практичне значення з точки зору патогенетичного обґрунтування раціонального ведення вагітності, вибору методі і терміну розродження з метою поліпщення перинатальних наслідків у даної категорії жінок.

2. Вагітні з лейоміомою матки є групою ризику за розвитком загрози переривання вагітності, невиношування і плацентарної дисфункції.

3. Виявлені гормонально-метаболічні порушення у вагітних з лейоміомою матки є біохімічними маркерами плацентарної дисфункції, що свідчать про доцільність проведення лікувальних заходів у вигляді довготривалої прогестеронової та магнієвої підтримки, малих доз аспірину під час вагітності.

4. Дефіцит заліза є найбільш поширеною причиною анемії у вагітних з ЛМ, що за розродження може призвести до розвитку масивної кровотечі, особливо за проведення кесаревого розтину у даної категорії жінок.

5. Запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс довів свою ефективність та сприяв зниженню частоти акушерських ускладнень: загрози передчасних пологів у 1,8 разів, слабкості пологової діяльності та дистресу плода у 2 рази, а також частоти кесаревого розтину в 1,3 рази.

6. Розроблена оптимальна методика проведення кесаревого розтину з консервативною міомектомією із використанням сучасних утеротонічних препаратів (карбетоцин), препаратів ТК і технічної підтримки проведення хірургічного втручання (аргоно-плазмова коагуляція тканин і радіо-хвильовий скальпель), дозволила знизити об’єм ППК у 1,5 рази відносно групи порівняння.

7. Запропонований нами алгоритм дій при виконанні КМЕ під час КР, що поєднує в собі часткову деваскуляризацію матки (перев'язка маткових та анастомозу з яєчниковими судинами) з використанням ТК та карбетоцину, а також застосування технічного супроводу оперативного втручання – сучасного високочастотного електро- хірургічного апарата « Фотек- ЕА 142 » дозволяє мінімізувати інтраопераційну крововтрату, зменшити ризик виникнення неконтрольованої кровотечі і, як результат, необхідності виконання гістеректомії. Крім того, спостереження у післяопераційному періоді було відмічено зменшення у 2 рази гнійно-запальних ускладненнь та більш швидкі темпи інволюції матки в перші 3 доби ПП.

Література

1. Антипкін ЮГ, Камінський ВВ, Татарчук ТФ. Оптимізація служби планування сім'ї в Україні в реалізації сучасної стратегії збереження здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2017;3(35): 7–10.
2. Подольський ВВ. Стан репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу [автореферат]. Львів: Національний мед.ун-т ім. Д.Галицького; 2018. 3 с.
3. Joel Noutakdie Tochie, Gaelle Therese Badjang, Gregory Ayissi, Julius Sama Dohbit . https://www.intechopen.com/chapters/73825.
4. Baird D, Dunson D, Hill M, Cousins D, Schectman J. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100–7.
5. Адамян Л. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.; 2008: 527–634.
6. Бурлев В. А. Пролиферативная и ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза. Проблемы репродукции. 2006;(1):78-87.
7. Камінський В.В. Сучасні принципи органозберігаючого лікування жінок з лейоміомою матки: методичні рекомендації затверджені МОЗ України. В. В. Камінський, В. О. Потапов, М. В. Медведєв. -Дніпропетровськ, 2012. -32 с.
8. Lagan à AS, Alonso Pacheco L, Tinelli A, Haimovich S, Carugno J, Ghezzi F, Mazzon I, Bettocchi SJ. (2019). Management of Asymptomatic Submucous Myomas in Women of Reproductive Age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee. Minim Invasive Gynecol. 26(3):381-3. doi: 10.1016/j.jmig.2018.06.020.

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

10. Doherty L., Mutlu L., Sinclair D. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. Reprod Sci. 2014;21: 1067–1092.

11. Вдовиченко Ю. П. Репродуктивне здоров'я жінок після консервативної міомектомії. Здоровье женщины. 2012;3:130– 132.

12. Darai F., Dechaud H. Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results. Hum. Reprod. 2015;12: 1931–1934.

13.Letterie G. S. Ultrasound guidance during endoscopic procedure. Obstet. Gynek. Clin. North. Am. 2014; 26(1): 63–82.

14. Li T. C., Mortimer R. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. Hum. Reprod. 2013;14(7): 1735–1740.

15. Rau B., Hunerbein M., Schlag P.M. Laparoscopic sonography with an ultrasound endoscope. Chirurgia. 2014; 65(4): 400–402.

16. Seinera P., Gaglioti P., Volpi E. Ultrasound evaluation of uterine wound healing following laparoscopic myomectomy: preliminary results. Hum. Reprod. 2013;14(10): 2460–2463.

17. Jayes FL, Ma X, Leppert PC. Treatment of uterine fibroids with highly purified clostridial collagenase. ASRM Abstracts. 2012;98(Supp.3):232.

18. Baird DD, Harmon QE, Upson K et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. J. Womens Health (Larchmt). 2015;24(11):907-15.

19. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування (огляд літератури). Здоровье женщины. 2012;3(69):52-61.

20. Алексенко ОО, Медведєва ЛЄ, Медведєв МВ. Інтрамуральна лейоміома матки і фертильність (огляд літератури). Мед.перспективи. 2015; Т.4:10-15.

21. Тайц АН, Рухляда НН, Матухин ВИ, Сомова АД, Дудова КА. Современные представления о патогенезе миомы матки. Педиатр. 2019. Т10,1: 91-99.
22. Adamyan L.V., Tkachenko E.R., Kiselev S.I., Gaidarova A.Kh. Modern diagnostic methods and alternative methods of treatment of hyperplastic processes and uterine tumors. Practical gynecology. M.: MEDpress-inform, 2001: 89-115.
23. Burlev V.A., Volkov N.I., Pavlovich S.V., Stygar D.A. a-GnRH Influence on mitotic activity in the cells of the myometrium and myom- atous nodes. - Materials of the scientific forum "New technologies in obstetrics and gynecology". M 1999: 259-260.
24. Ivanova O.G., Shalina R.I., Kurtser M.A. et al. Cesarean section in history. The choice of child delivery method. Obstetrics and gynecology. 2003;(2):29-32.
25. Бенюк В., Усевич И., Дындар Е., Лапко Л., Лейомиома матки, Медичні аспекти здоров'я жінки. 2007; 5 (8).
26. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Environ Health Perspect. 2003;111:1037–54.
27. Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet 2001;357:293–8.
28. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. Minerva Ginecol. 2010;62:225–36.
29. Корнацька АГ, Ракша ІІ, Колесниченко ІС, Чубей ГВ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Здоров'я жінки. 2015;1(97):10-11.
30. Чубей ГВ. Актуальні питання етіології та патогенезу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2015;10(106):10-14.
31. Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C, et al. Gene expression studies in leiomyomata: new directions for research. Semin Reprod Med. 2004;22:83–90.
32. Levy G, Hill MJ, Beall S, et al. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. J Assist Reprod Genet. 2012;29:703–12.
33. Rafique S, Segars JH, Leppert PC. Mechanical signaling and extracellular matrix in uterine fibroids. Semin. Reprod. Med. 2017;35:487–493.

34. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. Science. 2005;308:1589–92.

35. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. Semin Reprod Med. 2010;28:204–17.

36. Payson M, Leppert P, Segars J. Epidemiology of myomas. Obstet Gynecol Clin North Am. 2006;33:1–11.

37. dos Anjos LG, da Cunha Iw, Baracat EC, Carvalho KC. Genetic and Epigenetic Features in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Update. Clin Oncol. 2019; 4: 1637.

38. Tskhay V.B., Badmaeva S.Z., Narkevich A.N., Tskhay I.I., Mikhaylova A.V. A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention. Fundamental Clinical Medicine. 2021;6(3):64–70. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70.

39. Zota A.R., Geller R.j., VanNoy B.N., Marfori C.Q., Tabbara S., et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. Epigenetics Insights. 2020;13. 2020;2(13):1-11. DOI: 10.1177/2516865720904057.

40. Ono M., Qiang w., Serna V.A., Yin P., Coon j.S., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. PLoS One. 2012;7(5):e36935. DOI: 10.1371/ journal.pone.0036935.

41. Yin P., Ono M., Moravek M.B., Coon j.S.V., Navarro A., et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):E601–6. DOI: 10.1210/jc.2014-2134.

42. Lian wS, Ko jY, Chen YS, Ke Hj, Hsieh CK, et al. MicroRNA-29a represses osteoclast formation and protects against osteoporosis by regulating PCAF-mediated RANKL and CxCL12. Cell Death Dis. 2019;10(10):705. DOI: 10.1038/s41419-019-1942-1.

43. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. JAMA. 2004;292(1):81-5. DOI: 10.1001/jama.292.1.81.

44. Liu Y, Tal R, Pluchino N, Mamillapalli R, Taylor HS. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection. J Cell Mol Med. 2018;22(1):67-76. DOI: 10.1111/jcmm.13294.

45. Tal R, Shaikh S, Pallavi P, Tal A, López-Giráldez F, et al. 15. Adult bone marrow progenitors become decidual cells and contribute to embryo implantation and pregnancy. PLoS Biol. 2019;17(9):e3000421. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000421.

46. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived 16. stem cells to endometrium and endometriosis. Stem Cells. 2007;25(8):2082-6. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0828.

47. Moridi I, Mamillapalli R, Kodaman PH, Habata S, Dang T, 17. Taylor HS. CxCL12 Attracts Bone Marrow-Derived Cells to Uterine Leiomyomas. Reprod Sci. 2020;27(9):1724-1730. DOI: 10.1007/s43032-020-00166-x.

48. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding 18. the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. Front Cell Dev Biol. 2021;9:633180. DOI: 10.3389/ fcell.2021.633180.

49. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon jS 5th, Okeigwe I, Bulun 19. SE. 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.

50. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. wnt/ 20. β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. Mol Cell Biochem. 2021;476(9):3513-3536. DOI: 10.1007/s11010-021-04174-6.

51. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular 21. Insights into the Development of Uterine Fibroids. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483.

52. Ciebiera M, włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, 22. walczak K, Czekierdowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids- From Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2020;21(8):3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.

53. Paul EN, Burns Gw, Carpenter Tj, Grey jA, Fazleabas 23. AT, Teixeira jM. Transcriptome Analyses of Myometrium from Fibroid Patients Reveals Phenotypic Differences Compared to Non-Diseased Myometrium. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3618. DOI: 10.3390/ijms22073618.

54. Бреусенко, В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки / В.Г. Бреусен- ко, И.А. Краснова, С.А. Капранов // Акушерство и гинекология. 2006;3: 23-26.

55. Адамян. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных /под ред. Л.В. Адамян. М., 2014: 95.

56. Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. Human reproduction update. 2013;20(2): 194-216.

57. Памфамиров ЮК, Заболотнов ВА, Памфамирова ЛГ, Кучеренко ЮА, Татевосян АГ. Современные взгляды на этиологию, патогенез и лечение миомы матки. Здоровье женщины. 2011;5(61):15-19.

58. Obstetrics. National guide. Ailamazyan EK, Kulakov VI, Rad-zinsky VE, Savelieva GM, eds. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).

59. Kiselevich MF, Kiselevich MM. Pregnancy and childbirth in women with arterial hypotension and uterine myoma. Fundamental’nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire. 2015;9(3):5-10. (In Russ.).

60. Barinov SV, Razdobedina IN, Blauman ES. A comprehensive treatment of multiple huge uterine fibroids during pregnancy. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2016;1:69. (In Russ.).

61. Jauniaux E, Khan KS. Caesarean myomectomy: Victor Bonney reports the first case in 191. BJOG. 2014;121(2): 193.

62. Fenn MG, Isac M. Caesarean myomectomy. A versatile procedure for management of fibroids at C. Section. J Evol Med Dental Scie. 2015;11(4): 1863-1866.

63. Bulun S. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2013;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMra1209993.

64. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum Reprod. 2002;17:1424–30.

65. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis and fibroids. Br Med J .2003;327(7417):721–4.

66. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. Hum Reprod Update. 2014;20(3):309–33.

67. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol . 1990;94 (4):435–8.

68. Wallach EE, Vu KK. Myomata uteri and infertility. Obstet Gynecol Clin North Am.1995;22(4):791–9.

69. Кирющенков А. П. Миома матки. Врач. 2012: 2–5.

70. Hallez J. P. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: Indications, techniques and results. Fertil Steril. 2012;(63): 703–708.

71. Чередниченко В.І., Починок В.А., Хмурковський Є. Г. Застосування ендоскопічної хірургії в комплексі лікування синдрому полікістозних яєчників, поєднаного з трубно-перитонеальною формою безплідності. Одес. мед. журнал. 2012;(4): 69–71.

72. Адамян Л.В., Киселев С. И., Зурабиани З. Р. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. Акуш. и гинек. 2012;(3): 40–44.

73. Сольский Я.П., Кононенко И. Я. Бесплодие как социальная проблема репродукции. Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии: сб. науч. тр. симп. с междунар. участием. К., 2009: 78–79.

74. Бульса М. Г. Клініка, діагностика, профілактика, лікування фіброміоми матки і післяопераційна реабілітація хворих залежно від поєднаної патології та факторів ризику: дис.д-ра мед. наук : спец. 14.00.01 / М. Г. Бульса. – Томск, 2013. – 274 с.

75. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Aug;22(4):749-60.

76. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Никонец АД, Аминова ЛН, Алимов ВА, Щукина АВ, и др. Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях. Gynecology. 2018;20(2):77–81.

77. Хміль СВ, Корда ІВ, Дроздовська ЮБ, Хміль МС, Чудійович НЯ. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;4 (74):97-100.

78. Маркін ЛБ. Доброякісні пухлини матки та яєчників у вагітних. Львів. 2016;84.

79. Гриценко ЯВ, Константинова ОД, Черкасов СВ. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Бюллетень Оренбургского центра УрОРАН. 2012;3:5.

80. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. Obstet Gynecol Surv. 2001;56(8):483–91.

81. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. Effect of uterine leiomyomata on the results of invitro fertilization treatment. Hum Reprod. 1995;10(10):2576–8.

82. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril. 1998;70 (4):687–91.

83. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. Gynecol Endocrinol. 2006;22(2):106–9.

84. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. Fertil Steril. 2010;94 (2):724–9.

85. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009;91:1215–23.

86. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Human Reprod. 2010;25 (2):418–429.

87. Yan LMD, Ding L, Li C, et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. Fertil Steril. 2014;101:716–21.

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

89. Klatsky PC, Tran ND. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. J Obstet Gynecol. 2008 Apr;198(4):357-66. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.039.

90. Foissac R, Sautot Vial N, Birtwisle L. Torsion of a huge pedunculated uterine leiomyoma. Am. J. Surg. 2015;201:43–45.

91. Доброхотова Ю.Э. Миома матки и репродуктивная функция женщины. З турботою про жінку. 2013;6(45):2-3.

92. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009;91:1215–23.

93. Kosei N. Uterine myoma: etiology and morphogenesis. Reproductive Endocrinology. 2018. Apr. 40: 23-32.

94. Grande N, Catalano GF, Ferrari S et al. 2015. Spontaneous uterine rupture at 27 weeks of pregnancy after laparoscopic myomectomy. J Minim Invasive Gynecol. 12:301.

95. Goldberg J, Pereira L, Berghella V et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. 2014;191:18–21.

96. Strassmann BI. The biology of menstruation inHome sapiens: Total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in anaturalfertility population. Curr. Anthropol. 1997 Feb; 38(1):123-129.

97. Donald I, MacVicar J, and Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. The Lancet. 1958; 271(7032):1188–95.

98. Benacerraf BR, Abuhamad AZ, Bromley B et al. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis. J Obstet Gynaecol. 2015 Apr;212(4):450-5.

99. Bajekal N, Li T-C. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Reprod Update. 2000;6:614–20.

100. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, Group FMDW. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril. 2011;95:2204–8, 8.e1–3.

101. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update. 2007;13: 465–76.

102. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35:103–12.

103. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic

Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46:284–98.

104. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, et al. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. Obstet Gynecol. 1991;77:745–8.
105. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, et al. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. Obstet Gynecol. 1995;85:42–7.
106. Indman PD. Abnormal uterine bleeding. Accuracy of vaginal probe ultrasound in predicting abnormal hysteroscopic findings. J Reprod Med. 1995;40:545–8.
107. Becker E, Jr., Lev-Toaff AS, Kaufman EP, et al. The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2002;21:237–47.
108. Testa AC, LDi Legge A, Bonatti M, Manfredi R, and Scambia G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:37-53.
109. Sharma K, Bora MK, Venkatesh BP et al. Role of 3D ultra- sound and doppler in differentiating clinically suspected cases of leiomyoma and adenomyosis of uterus. J Clin Diagn Res. 2015;9(4):8–12.
110. Saravelos SH, Jayaprakasan K, Ojha K, Li T-C. Assessment of the uterus with three-dimensional ultrasound in women undergoing ART. Hum Reprod Update . 2017;23:188–210.
111. Kupesic S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three- dimensional ultrasound improves perinatal outcome. J Perinat Med. 2002;30:9–17.
112. Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T, Tan SL. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions. Fertil Steril. 2003;79:1222–5.

113. Armstrong L, Fleischer A, Andreotti R. Three-dimensional volumetric sonography in gynecology: an overview of clinical applications. Radiol Clin North Am. 2013;51:1035–47.

114. Groszmann YS, Benacerraf BR. Complete evaluation of anatomy and morphology of the infertile patient in a single visit: the modern infertility pelvic ultrasound examination. Fertil Steril. 2016 Jun;105(6):1381-93.

115. Salim R, Lee C, Davies A, et al. A comparative study of three- dimensional saline infusion sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the classification of submucous fibroids. Hum Reprod. 2005;20:253–7.

116. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta- analyses. Hum Reprod Update. 2015;21:262–74.

117. Li HM, Liu J, Qiang JW, et al. Diffusion-weighted imaging for differentiating uterine leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma. J Comput Assist Tomogr. 2017;41 (4):599–606.

118. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:409–15.

119. Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, et al. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. Hum Reprod. 2002;17:195–200.

120. Бойчук О., Мадуаколам К.Лейоміома матки. Етіологія, патогенез, лікування в репродуктивному періоді жінки (огляд літератури).«Art of Medicine». 2020; 2521-1455: 126-130.

121. Запорожченко МБ. Лейоміома матки – алгоритм лікування жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2015;5(101):55-58.

122. Запорожан ВМ, Міщенко ВП, Руденко ІВ. Сучані погляди на діагностику гестаційних ускладнень. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2011;369-372.

123. Ищенко АИ, Ботвин МА, Ланчинский ВИ. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. 2010; 6-9, 19-27.

124. Stratton P, Levens ED, Hartog B et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the progesterone receptor modulator CDB — 2914. Fertility and sterility. 2010;93(6):2035—2041.

125. Parcker W., Rodi I. Patient selection for laparoscopic myomectomy. Jam. Ass Gynecol.Laparosc. 2010; (2): 23.

126. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disoders . Int. J. Fertil. 2013; (41): 135–141.

127. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. Е. М. Вихляева. М.: МЕДпресс-информ. 2014: 400 с.

128. Franrlin R., Haney A., Kettel L. et al. An expanded porytetrafluoroethyle ne barrier (Gore-Tex surgical membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. Fert. Stenl. 2012; 63(3): 491–493.

129. Кулаков В. И., Л. В. Адамян, С. И. Аскольская и др. Здоровье и качество жизни после тотальной и субтотальной гистерэктомии, проведённой по поводу миомы матки. Акушерство и гинекология. 2012; (1): 31–34.

130. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, et al. Estrogen receptors and signaling in fibroids: role in pathobiology and therapeutic implications. Reprod Sci. 2017; 24 (9):1235–44.

131. Fauser BC, Donnez J, Bouchard P, et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. PLoS One. 2017;12(3):e0173523.

132. Kosei N., Vasylchenko L., Sukhorebraia E., Shakalo Y..Pryntsypu lechenyia leiomyomu matky.Reproduktyvnaia эndokrynolohyia. 2012;1(3)14-20.

133. Lusher SJ, Raaijmakers HC, Vu- Pham D, et al. Structural basis for agonism and antagonism for a set of chemically related progesterone receptor modulators. J Biol Chem. 2011;286(40):35079–86.

134. Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. Gynecol Endocrinol. 2014;30(10):683–4.

135. Wagenfeld A, Saunders PT, Whitaker L, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. Expert Opin Ther Targets. 2016;20 (9):1045–54.

136. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. The current place of medical therapy in uterine fibroid management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; Jan:46:57-65.

137. Reis FM, Bloise E, Ortiga- Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;34:13–24.

138. Shen Q, Hua Y, Jiang W, et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. Fertil Steril. 2013;100(6):1722–6.e1–10.

139. Luo X,Yin P,Coon V. The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. Fertil Steril. 2010;93 (8):2668–73.

140. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4664–71.

141. Schutt B, Kaiser A, Schultze- Mosgau MH, et al. Pharmacodynamics and safety of the novel selective progesterone receptor modulator vilaprisan: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 trial in healthy women. Hum Reprod . 2016;31(8):1703–12.

142. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of preoperative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG. 2002;109 (10):1097–108.

143. Lee MJ, Yun BS, Seong SJ, et al. Uterine fibroid shrinkage after short-term use of selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. Obstet Gynecol Sci. 2017;60(1):69–73.

144. Moroni R, Vieira CS, Ferriani RA, Candido-dos-Reis FJ, Brito LGO. Pharmacological treatment of uterine fibroids. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(3): 185–92.

145. Зудикова С. И. Вопросы патогенеза и лечения миомы матки: Учебно-методическое пособие. С. И. Зудикова. 2012: 44.

146. Греджев А. В., Шаталов В.Ф., Рогалин Я. Ф. Симультанные операции при сочетанной хирургической патологии. Клиническая хирургия. 2013; (1): 28–29.

147. Зайцева Е.Г., Осокина А.А.,Беженарь В.Ф. Выбор оптимального оперативного доступа при сочетанной патологии матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 7(2): 98–104.

148. Williams L.F. Comparison of laparoscopic cholecystectomy with open cholecystectomy in single center / L. F. Williams // Am. J. Surg. 2013; 165: 459–465.

149. Nkemayim D. C., Hammadeh M. E., Hippach M. et al. Uterine rupture in pregnancy subsequent to previous laparoscopic electromyolysis. Case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2014; 264 (3): 154–156.

150. Mais V., Agossa S., Guerriero S. et al. Laparoscopy versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefit in early outcome. Amer. J. Obst. Gyn. 2010; 174 (2): 654–658.

151. Lippert H., Manger, T., Gastinger I. Instrumental diagnosis and therapeutic decision making surgery. Langenbecks Arch Chir Suppl. Kongressbd. German. 2014; 114: 383– 386.
152. Стасенко Т. Лейоміома: сучасні підходи до лікування на засадах доказової медицини. 2021.
153. Кулинич СИ, Бурлакова ОИ. К вопросу восстановления репродуктивной функции у молодых женщин после миомэктомии. Сибирский медицинский журнал. 2010;6.
154. Вдовиченко ЮП, Ледін ДС. Неплідність у жінок із лейоміомою матки. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005; 6:89–93.
155. Іванюта СО, Іванюта ЛІ. Дискусійні питання ендохірургії в жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2010; 6:55–57.
156. Корнацька АГ, Ревенько ОО, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Обухова ГЮ. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2017;4(36):82–84.
157. Камінський ВВ, Дунаєвська ВВ. Сучасні методи діагностики та малоінвазивного оперативного втручання при лейоміомі матки. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2013;3:88-90.
158. Татарчук ТФ, Косей НВ. Органосохраняющая терапия лейомиомы матки. Ліки України. 2008;9(125-126):36-40.
159. Леуш СС. Актуальные вопросы лечения миомы матки. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;2(41):44-52.
160. Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2018;297:13–25.
161. Mara M, Fucikova Z, Kuzel D,et al. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in women of fertile age. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33(3):316–24.

162. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for broids: a systematic review of the evidence. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014;26 (3):151–161.

163. Fischer K, McDannold NJ, Tempany CM. Potential of minimally invasive procedures in the treatment of uterine broids: a focus on magnetic resonanceguidetfocused ultrasound therapy. Int. J. Womens Health. 2015;7: 901–912.

164. Вдовиченко ЮП, Кузьоменська МЛ. Оптимізація лікування хворих міомою матки. Вісн. Сум. держ. ун-ту. 2011;1:128-134.

165. Keltz J, Levie M, Chudnoff S. Pregnancy outcomes after direct myoma thermal ablation: review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(4):538–45.

166. Ezzedine D, Norwitz ER. Are women with uterine fibroids at increased risk for adverse pregnancy outcome? *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(1):119–27.

167. Pritts EA, Olive DL. When should uterine fibroids be treated. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:71–80.

168. *Кулаков В., Шмаков Г.* Миомэктомия и беременность.М.: Мед.пресс-информ. 2001. 342 с.

169. *Сидорова И.* Миома матки и беременность.— М.: Медицина, 1985. 189 с.

170. L.V. Herman, I.V.Kalinovska. The evaluation of the normal state of fetoplacental complex of pregnant women with miscarriage. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. 2015; 1(5): 56-60.

171. Johnson G, MacLehose RF, Baird DD, et al. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right From the Start study. *Hum Reprod.* 2012;27:2991–7.

172. Bozdag G, Esinler I, Boynukalin K, et al. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *RBM Online.* 2009;19 (2):276–80.

173. Коломійцева А., Скрипченко Н., Діденко Л., Жабченко І. ІПАГ АМН України, м. Київ. Лейоміома матки при вагітності й після пологів.Міжнародний ендокринологічний журнал. 2007; 1(7).

174. WHO Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. WHO/ NHD/01.3, World Health Organization. 2001, Geneva, Switzerland. 175. Milman NJ. Clausen, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18–30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann. Hematol*. 1998; 77(1–2): 13–9.

176. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D & de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System 1993–2005. *Public Health Nutrition.* 2009; 12: 444–454.

177. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2011; 14: 625-634.

178. Tapiero H, Gate´ L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2001; 55: 324–332.

179. Pasricha S.R., Flecknoe Brown S.C., Allen K.J. Diagnosis and manage ment of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med. J. Aust. 2010; 193 (9): 525–32.

180. Perewusnyk G., Huch R., Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron–sucrose complex. Br. J. Nutr. 2014; 88: 3–10.

181. Konovodova EN, Yakunina NA. Iron deficiency and pregnancy. RMZ. 2010;(19).

182. de Vries K, Lyons EA, Ballard G, et al. Contractions of the inner third of the myometrium. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(3):679-82. doi: 10.1016/0002-9378(90)90983-e.

183. Szamatowicz J, Laudanski T, Bulkszas B, et al. Fibromyomas and uter ine contractions. Acta Obstet Gynecol Scand. 1997;76:973–6.

184. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, et al. Do uterine leiomyomas influence preg nancy outcome? Am J Perinatol. 1994;11:356–8.

185. Nishino M, Togashi K, Nakai A, et al. Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomas. Eur J Radiol. 2005;53:142–6.

186. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2007;109:410–14.

187. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol. 1993 Jul; 82(1):97-101.

188. Rader JS, Binnetti SP, Brandt TD, et al. Ileal hemorrhage caused by a parasitic uterine leiomyoma. Obstet Gynecol. 1990;76:531–4.

189. Ghamande SA, Eleonu B, Hamid AM. High levels of CA125 in a case of para sitic leiomyoma presenting as an abdom inal mass. Gynecol Oncol. 1996;61:297–8.

190. Айламазян Э К. Акушерство: национальное руководство: Учебник для медицинских вузов. М: 2014;894-901 с.

191. Буянова СН, Гукасян СА, Юдина НВ. Миомэктомия во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. Клинический случай. РМЖ. Мать и дитя. 2014;19:14-28.

192. Barglow D. H., Sansioe G., Geelen J. M. A study of European womens experience of problems of urogenital ageing and management. Maturitas. 2010; 27: 239–247.

193. Савицкий Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб.:«Элби», 2010. – 232 с.

194. Косей Н. В., Кваша Т.І., Борис О.М. Особливості трофічних змін слизової оболонки вагіни у жінок з природною та хірургічною менопаузою. ПАГ. 2012; 1: 93–98.

195. Доброхотова Ю. Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции): дис... д-ра мед. наук : спец. 14.00.01 / Ю. Э. Доброхотова. – М., 2010. 357 с.

196. Паукер В. А. Здоровье женщины после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В. А. Паукер. – Москва, 2007. 21 с.

197. Макаров О. В. Влияние гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте, на риск развития сердечно-сосудистой патологии / О. В. Макаров. – Ростов н/Д, 2012. 174 с.
198. Friedman A., Tomas P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas. Obst. Gyn. 2010; 85 (4): 631–635.
199. Eim J. LAVH after treatment by GnRH analogs / J. Eim // 5th Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy. – Bratislava, 2010. P. 89.
200. Доброхотова Ю. Э. Синдром постгистерэктомии / Ю. Э. Доброхотова, О. В. Макаров. – М., 2011. 14 с.
201. Darai E., Deval B., Darles C. [et al.]. Myomectomy: laparoscopy or laparotomy. Contracept Fertil Sex. 2010; 24(10): 751–756.
202. Галимов О. В., Гололобов Ю. Н., Галямов Э. А. Симультанные лапароскопические операции на органах брюшной полости. Здравоохранение. 2009; 1: 25–30.
203. Башмакова Н. В. Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности: клиника, диагностика, лечение. Проблемы беременности. 2012; 1: 52–59.
204. Wood C. Gynaecological operative laparoscopy: Current Status and future development. Baillieres Clin. Obstet.Gynaecol. 2014;8: 4.
205. Walker W. J., Pelage J. P. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. BJOG. 2012; 109: 1262–1272.
206. Ландеховский Ю. Д. Консервативная миомэктомия и ранний послеоперационный период. Врач. 2012; 12: 18–20.
207. Reich H., Thompson K.A., Nataupsky L.G. [et al.]. Laparoscopic myomectomy: An alternative to laparotomy myomectomy or hysterectomy? Gynaecoi Endosc. 2010; 6: 7–12.

208. Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Сиса ОМ, Тян ОВ. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у вагітних з лейоміомою матки. Здоровье женщины. 2015; 6(102):111-113.

209. Кустаров ВН, Татаров АС. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с простой и пролиферирующей миомой матки. Казанский медицинский журнал. 2010; Т91,3:393-397.

210. Kaymak O. Myomectomy during cesarean section. Obstet.Gynaecol. 2009;114(3):611-615.

211. Atukunda EC, Mugyenyi GR, Obua C, Atuhumuza EB, Musinguzi N, Tornes YF, et al. Measuring post-partum haemorrhage in low-resource settings: The diagnostic validity of weighed blood loss versus quantitative changes in hemoglobin. PLoS One. 2016;11(4):e0152408. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152408

212. Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. J Midwifery Womens Health. 2010;55(1):20–7. https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.02.014

213. Lilley G, Burkett-St-Laurent D, Precious E, Bruynseels D, Kaye A, Sanders J, et al. Measurement of blood loss during postpartum haemorrhage. Int J Obstet Anesth. 2015;24(1):8–14. https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.07.009

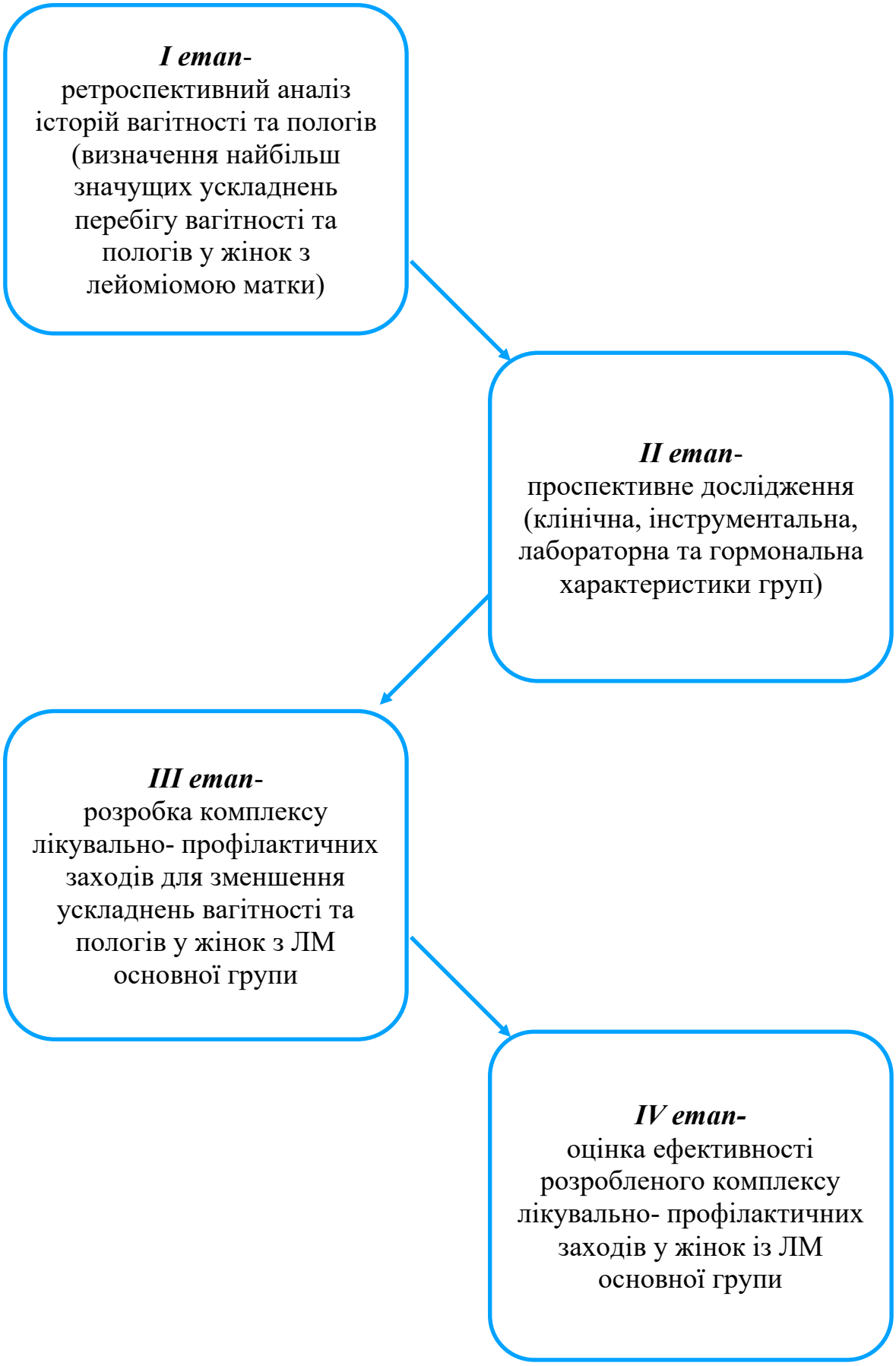
214. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: у 10 кн., кн. 5. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посіб. Київ: Вища шк.; 2003. 350 с.

215. Glantz SA. Primer of biostatistics, seventh edition. 7th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2012. 320 p.

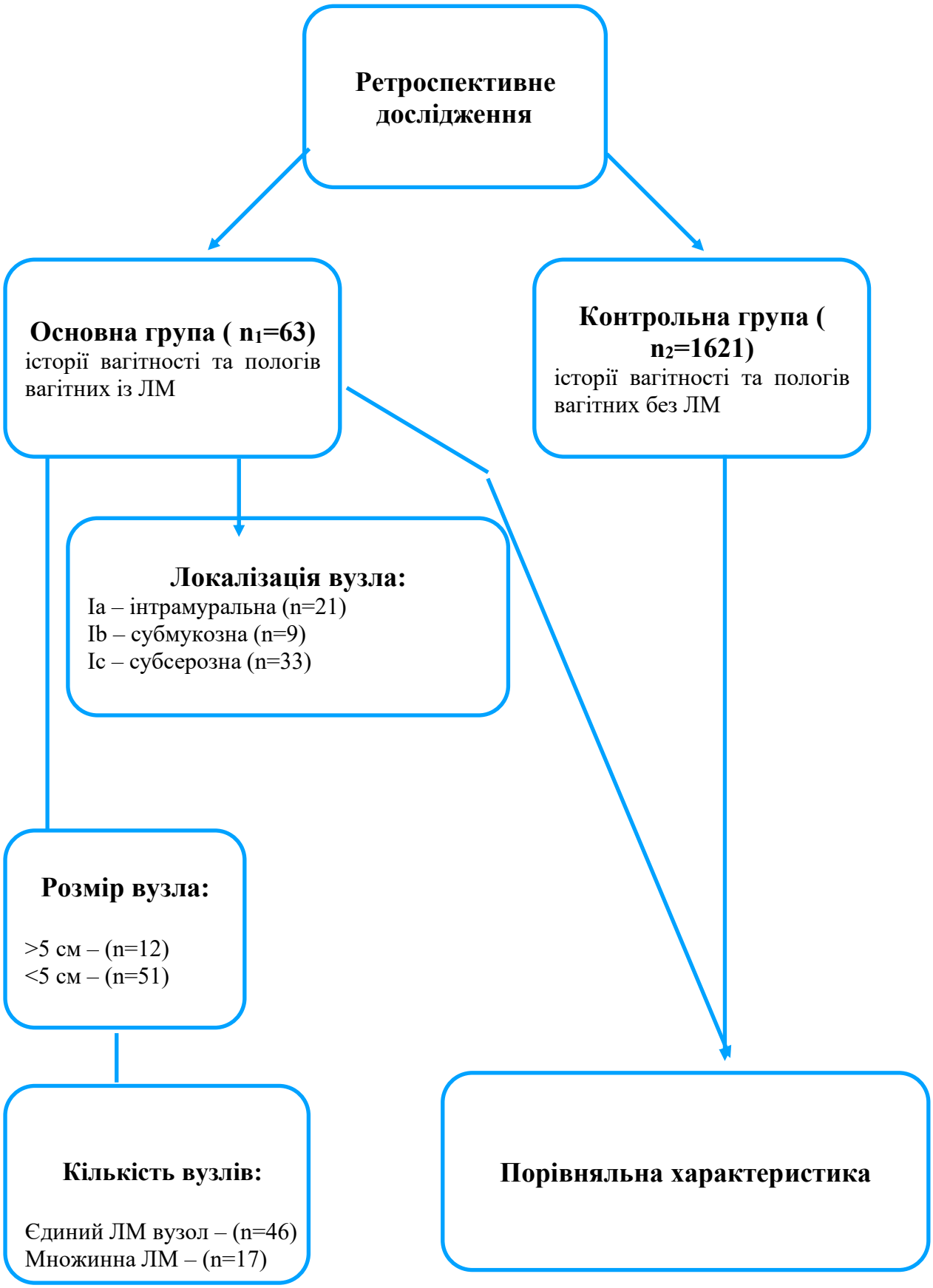
216. Чернінський АО. Статистика для юних науковців. Київ: Національний центр «Мала академія наук України»; 2017. 60 с.

217. ACOG Practice Bulletin No. 228 (2021). "Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas». Obstetrics & Gynecology; 137(6): e100-e115. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004381.

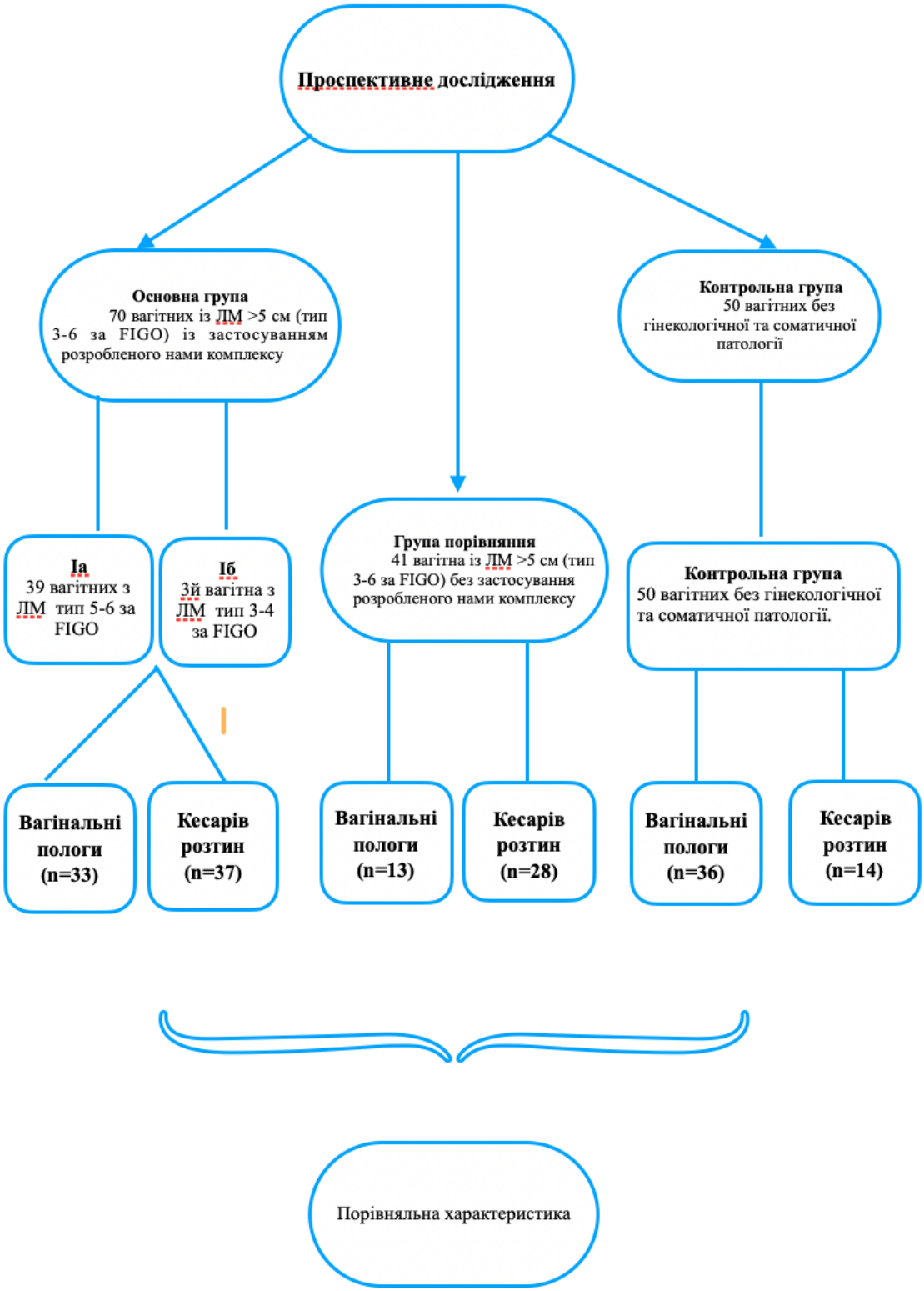
Додаток 1


I етап-
ретроспективний аналіз історій вагітності та пологів (визначення найбільш значущих ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомою матки)
II етап-
проспективне дослідження (клінічна, інструментальна, лабораторна та гормональна характеристики груп)
III етап-
розробка комплексу лікувально- профілактичних заходів для зменшення ускладнень вагітності та пологів у жінок з ЛМ основної групи
IV етап-
оцінка ефективності розробленого комплексу лікувально- профілактичних заходів у жінок із ЛМ основної групи

Додаток 2


Ретроспективне дослідження
Основна група (n1=63)
історії вагітності та пологів вагітних із ЛМ
Контрольна група (n2=1621)
історії вагітності та пологів вагітних без ЛМ
Локалізація вузла:
Ia – інтрамуральна (n=21)
Ib – субмукозна (n=9)
Ic – субсерозна (n=33)
Розмір вузла:
>5 см – (n=12)
<5 см – (n=51)
Кількість вузлів:
Єдиний ЛМ вузол – (n=46)
Множинна ЛМ – (n=17)
Порівняльна характеристика

Додаток 3


Проспективне дослідження
Основна група
70 вагітних із ЛМ >5 см (тип 3-6 за FIGO) із застосуванням розробленого нами комплексу
Контрольна група
50 вагітних без гінекологічної та соматичної патології
Ia
39 вагітних з ЛМ тип 5-6 за FIGO
Iб
3й вагітна з ЛМ тип 3-4 за FIGO
Група порівняння
41 вагітна із ЛМ >5 см (тип 3-6 за FIGO) без застосування розробленого нами комплексу
Контрольна група
50 вагітних без гінекологічної та соматичної патології.
Вагінальні пологи (n=33)
Кесарів розтин (n=37)
Вагінальні пологи (n=13)
Кесарів розтин (n=28)
Вагінальні пологи (n=36)
Кесарів розтин (n=14)
Порівняльна характеристика